

Das Bild der Erde wurde von der NASA zur Verfügung gestellt ([rsd.gsfc.nasa.gov/rsd](http://rsd.gsfc.nasa.gov/rsd)), und der linke obere Bildausschnitt wurde mit dem Hubble-Teleskop aufgenommen ([opposite.stsci.edu/pubinfo/PR/2000/20/pr-photos.html](http://oposite.stsci.edu/pubinfo/PR/2000/20/pr-photos.html)).

# TADDOLe, ihre Derivate und Analoga – vielseitige chirale Hilfsstoffe

Dieter Seebach,\* Albert K. Beck und Alexander Heckel

TADDOLe – aus Acetalen oder Ketalen von Weinsäureestern und aromatischen Grignard-Verbindungen in großer Vielfalt herstellbare Diole mit (Diarylhydroxymethyl)-Gruppen in *trans*-Stellung an einem 1,3-Dioxolan-Ring – sind vielseitig anwendbare chirale Hilfsstoffe. Dieser Aufsatz behandelt nach einer historischen Rückschau die Herstellung von TADDOLen und strukturellen Analoga, darunter TADDOLe als N-, P-, O- und S-Liganden für Metalle. Kristallstrukturanalysen zufolge stehen die Heteroatome an den Diaryl methyl-Gruppen fast immer nah beieinander, sie sind durch H-Brücken verknüpft und prädisponiert für die Bildung von Chelatkomplexen, in denen sich das Metallzentrum in einer propellerartigen chiralen Umgebung befindet. Anwendungen für TADDOL-Derivate in der enantioselektiven Synthese erstrecken sich vom Einsatz als stöchiometrische chirale Reagentien über Lewis-Säure-ver-

mittelte Reaktionen bis hin zu katalytischen Hydrierungen und stereoregulär polymerisierenden Metathesen, wobei bisher Derivate und Komplexe folgender Metalle genutzt wurden: Li, B, Mg, Al, Si, Cu, Zn, Ce, Ti, Zr, Mo, Rh, Ir, Pd, Pt. Entsprechend groß ist die Zahl der mit TADDOLen stereo-selektiv durchgeführten Reaktionen. Auch konnten leicht polymerisierbare und aufpflanzbare TADDOL-Derivate hergestellt und in festphasengebundene Katalysatoren überführt werden. Es ergaben sich einfach oder dendritisch an Polystyrol oder poröses Silicagel gebundene Katalysatoren mit hoher Standfestigkeit bei der Vielfach-anwendung in Ti-TADDOLat-vermittelten Reaktionen. TADDOLe zeigen ferner ungewöhnliche Eigenschaften, die sie für Anwendungen in den Materialwissenschaften und in der supramolekularen Chemie nutzbar machen; so sind sie die bisher effektivsten Dotierstoffe zur Phasenumwandlung

achiraler (nematischer) in chirale (cholesterische) Flüssigkristalle. Die nicht an der intramolekularen H-Brücke beteiligte OH-Gruppe der TADDOLe neigt dazu, intermolekulare H-Brücke-acceptoren zu binden. Dadurch bilden sich beim Kristallisieren enantioselektiv Einschlusverbindungen, die zur äußerst vielseitigen Trennung von racemischen Gemischen dienen, welche sich nicht für die klassische Kristallisation diastereomerer Salze eignen. Der hohe Schmelzpunkt der TADDOLe ermöglicht sogar destilla-tive Racematspaltungen! Wirt-Gast-Verbindungen von TADDOLen mit achiralen Partnern schließlich können für enantioselektive Photoreaktionen verwendet werden.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse

• Asymmetrische Synthesen • Enantiomerentrennung • TADDOLe

## 1. Einleitung und Historisches

Der Abbau von Carbonsäuren zu den nächst niedrigeren Homologen wurde zum Zweck der Strukturbestimmung

[\*] Prof. Dr. D. Seebach, A. K. Beck, Dipl.-Chem. A. Heckel  
Laboratorium für Organische Chemie  
Eidgenössische Technische Hochschule  
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, 8092 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-1144  
E-mail: seebach@org.chem.ethz.ch

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden. Sie enthalten eine Liste der 297 derzeit bekannten TADDOL-Derivate<sup>[467]</sup> mit Hinweisen auf vorhandene Röntgenstrukturdaten sowie auf Literaturstellen zur Herstellung, Verwendung und Diskussion dieser Derivate. Diese Liste enthält auch weitere 73 Literaturzitate.

durch chemische Korrelation Anfang des Jahrhunderts unter anderem durch die Reaktionssequenz nach Barbier/Wieland bewerkstelligt: Umsetzung eines Esters mit dem Phenyl-Grignard-Reagens zum tertiären Alkohol („Benzhydrol“ oder „Diphenylcarbinol“), Dehydratisierung und oxidative C-C-Spaltung führen zu der um ein C-Atom verkürzten Carbonsäure (Abbildung 1a).<sup>[1]</sup> In den 30er Jahren wendete man sich der Untersuchung von Reaktionsmechanismen zu, und es war Georg Wittig, der die Reaktion von Cyclohexan-dicarbonsäureestern (*cis*, *rac-trans* und *(+)-trans*!) mit Phenylmagnesiumbromid für die Herstellung von Ethern tertiärer Alkohole nutzte, um die – fragmentierende, wie wir heute sagen würden – Etherspaltung mit Kalium zu untersuchen (Abbildung 1b).<sup>[2]</sup> Jahrzehnte später tauchten Derivate des selben Typs wieder auf, einmal im Zusammenhang mit einem originellen Bildungsmodus<sup>[4]</sup> (Abbildung 1d) und zum an-

deren mit der Frage, ob durch einen in 2,3-Stellung angebrachten Vierring fixierte, „optisch aktive“ (helical chirale) 1,1,4,4-Tetraphenylbutadiene isolierbar sind.<sup>[3, 5]</sup> (Abbildung 1c)

Zum Ende des vergangenen Jahrhunderts wurde die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen (enantiomerically pure<sup>[6]</sup> compounds, EPCs<sup>[7–12]</sup>) zum wichtigsten Ziel der organischen Synthese-Methodik erklärt, und wir sind, wie 1990 vorhergesagt,<sup>[11]</sup> auf dem besten Wege, (katalytische) enantioselektive Varianten aller Standard-Synthesemethoden zur Verfügung zu haben, mit denen aus achiralen Vor- oder Zwischenstufen chirale Produkte hergestellt werden.<sup>[13–20]</sup> Auch für diese Zielsetzung kommt wieder die Reaktion von Aryl-Grignard-Reagentien mit (enantiomerenreinen!) Estern, hauptsächlich von Naturstoffen, zum Zuge, erstmals systematisch mit dem von Weinsäure abgeleiteten TADDOL<sup>[21–24]</sup> (Schema 1).

Organotitanverbindungen reagieren mit gleichen Substanzen (z.B. Aldehyden/Ketonen/Estern), aber auch bezüglich

diastereotoper Gruppen und Seiten von Substratmolekülen, viel selektiver als die klassischen Li- und Mg-Derivate,<sup>[25–31]</sup> und es war nahe liegend, auch enantioselektive Ti-Derivate zu suchen. Einer der ersten von uns erfolgreich eingesetzten chiralen Liganden war das in Schema 1 gezeigte TADDOLat.

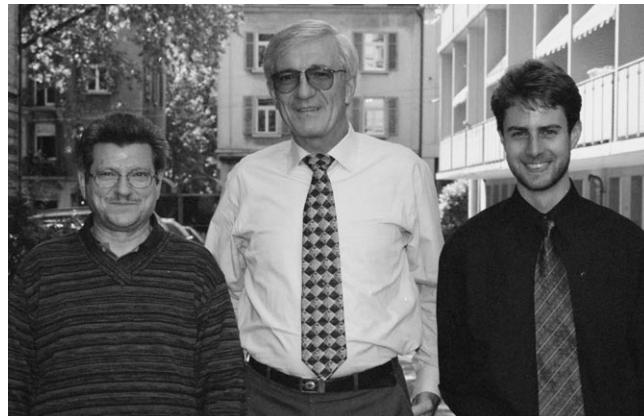
TADDOLe und analoge Verbindungen sowie Derivate, in denen eine oder beide OH-Gruppen derivatisiert oder durch andere funktionelle Gruppen ersetzt sind, haben sich seit 1982<sup>[23]</sup> als so nützlich erwiesen, dass man förmlich von einem TADDOL-Hilfsstoffsystem sprechen kann. Dabei möchten wir den Begriff des „chiralen Hilfsstoffs“ oder „Auxiliars“ im breitesten Sinne des Wortes verstanden wissen: eine Verbindung oder eine Klasse oder Familie<sup>[33]</sup> von Verbindungen, mithilfe derer man „Chiralität einführen“ kann; sie sollten in der Lage sein, nicht nur um Reaktionszentren, sondern auch – über supramolekulare Wechselwirkungen – in Lösungen, in Flüssigkristallen und in Festkörpern eine „chirale Umgebung“ zu schaffen.

Dieter Seebach, 1937 in Karlsruhe geboren, studierte an der dortigen Universität Chemie und fertigte seine Doktorarbeit über kleine Ringe und Peroxide bei R. Criegee an (1964). Nach einem fast zweijährigen Aufenthalt an der Harvard University als Postdoktorand bei E. J. Corey und Lecturer kehrte er nach Karlsruhe zurück und habilitierte sich 1969 mit einer Arbeit über S- und Se-stabilisierte Carbanion- und Carbenderivate; 1971 folgte er einem Ruf an die Justus-Liebig-Universität in Gießen und 1977 an die Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) in Zürich. Seine derzeitigen Hauptarbeitsgebiete sind die Entwicklung neuer Synthesemethoden, die Herstellung und Sekundärstrukturuntersuchungen von  $\beta$ -Peptiden, die Synthese von Oligomeren der (R)-3-Hydroxybuttersäure (HB), des Biopolymers PHB

und deren Verwendungsmöglichkeiten, die Synthese von chiralen Dendrimeren sowie der Einsatz von chiralen Titanaten in der organischen Synthese. Dieter Seebach war Gastprofessor an mehreren namhaften Universitäten, er ist Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW), korrespondierendes Mitglied der Akademie der Wissenschaften und Literatur in Mainz sowie Ehrendoktor der Universität Montpellier.

Albert Karl Beck, geboren 1947 in Karlsruhe, absolvierte nach Abschluss der Mittleren Reife von 1963 bis 1966 eine Lehre als Chemielaborant am Institut für Organische Chemie der Universität (TH) Karlsruhe. Nach dem Grundwehrdienst trat er 1968 in die Gruppe Seebach ein. Von 1969 bis 1972 erfolgte berufsbegleitend die weitere Ausbildung zum staatlich geprüften Chemotechniker an der Fachschule für Chemotechnik in Karlsruhe. 1971 ging er mit D. Seebach an die Justus-Liebig-Universität Gießen, und 1974 folgte ein sechsmonatiger Forschungsaufenthalt am California Institute of Technology (Pasadena, USA). Seit Seebachs Wechsel an die ETH Zürich ist auch Albert K. Beck am dortigen Laboratorium für Organische Chemie tätig. In der langen Zeit der Zugehörigkeit zur Arbeitsgruppe Seebach war er an der Bearbeitung fast aller Forschungsthemen der Gruppe beteiligt, was durch seine Beteiligung an mehr als 70 Publikationen als Coautor belegt wird. In den letzten Jahren hat er sich überwiegend mit der Chemie der TADDOLe und der TADDOL-Derivate beschäftigt.

Alexander Heckel, geboren 1972 in Lindau am Bodensee, studierte mit einem Hundhammer-Stipendium von 1992 bis 1997 Chemie in Konstanz und schloss mit Auszeichnung ab. Seine Diplomarbeit fertigte er auf dem Gebiet der Oligosaccharid-Festphasensynthese unter Anleitung von R. R. Schmidt an. Danach wechselte er an die ETH Zürich, wo er derzeit auf dem Gebiet der heterogenen enantioselektiven Katalyse in der Arbeitsgruppe von D. Seebach seine Doktorarbeit anfertigt. In seiner Freizeit arbeitet er ehrenamtlich als Rettungssanitäter beim Roten Kreuz.



A. K. Beck

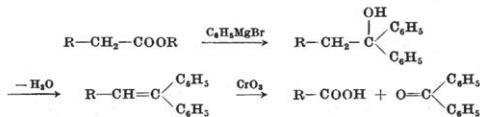
D. Seebach

A. Heckel

## a) Carbonsäure-Abbau

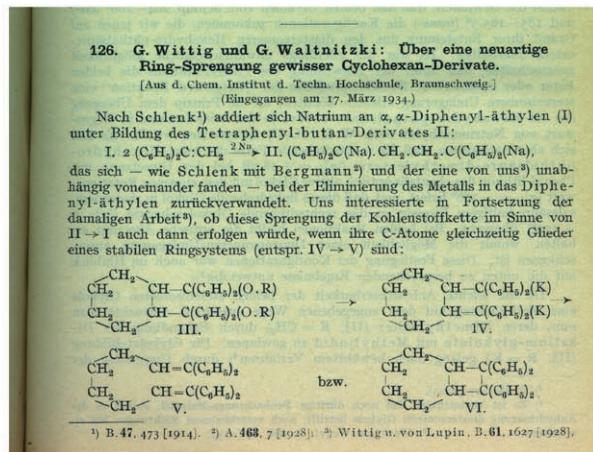
BARBIER-WIELAND

zum nächst niedrigeren Homologen. Der Methylester wird mit Phenylmagnesiumbromid in einen tertiären Alkohol übergeführt, aus dem mit Essigsäureanhydrid Wasser abgespalten und so eine Doppelbindung eingeführt wird. Diese ungesättigte Verbindung wird mit Chromtrioxid zur Säure oxidiert, die nun ein C-Atom weniger enthält. Auf diese Weise können auch Seitenketten in komplizierten organischen Verbindungen (z.B. Steroiden) stufenweise abgebaut werden.



H. WIELAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **45** (1912) 484.  
P. BARBIER u. R. LOCQUIN, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **156** (1913) 1443.  
H. WIELAND, O. SCHLICHTING u. R. JACOBI, Z. physiol. Chem. **161** (1926) 80.  
C. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN u. K. MIESCHER, Helv. chim. Acta **27** (1944) 1815.  
C. W. SHOPPEE, Annu. Rep. Progr. Chem. **44** (1947) 184.

## b)



## c)

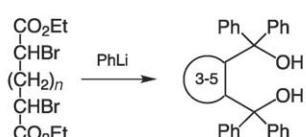
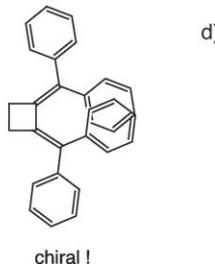
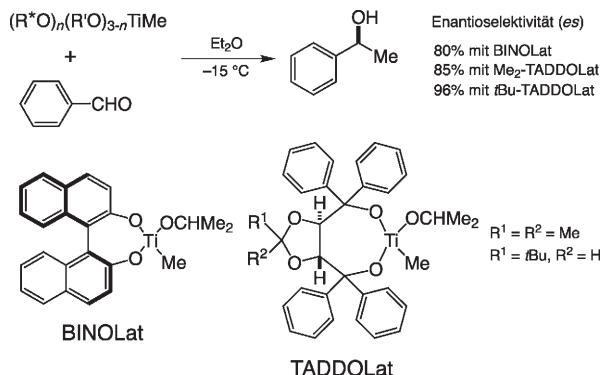


Abbildung 1. Die Reaktion von Carbonsäureestern mit Phenyl-Grignard-Verbindungen in verschiedenen Epochen der Organischen Chemie. a) Die Barbier-Wieland-Methode zum Abbau von Carbonsäuren.<sup>[1]</sup> b) Wittigs Untersuchung zur Etherspaltung unter Spaltung von C-C-Bindungen.<sup>[2]</sup> c) Die Suche nach einem helicalen  $\pi$ -System.<sup>[3]</sup> d) Origineller Bildungsweg eines Diarylmethanolderivates.<sup>[4]</sup>

## 2. Herstellung von TADDOLEn und Analoga

Wenn man nicht vom käuflichen Acetonid eines Weinsäureesters<sup>[34]</sup> ausgeht, einem 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolanderivat, erhält man die Vorstufen für die Umsetzung mit Aryl-Grignard-Reagentien zu den TADDOLEn **1** aus Weinsäure-dimethyl- oder -diethylester und dem entsprechenden Aldehyd oder Keton unter Säurekatalyse und azeotroper Wasserabspaltung. Eine häufig ergiebigere Methode ist die säureka-



Schema 1. Erstmals Verwendung von TADDOLaten (aus Weinsäure-estern und Phenyl-Grignard Reagentien hergestellt) für die enantioselektive nucleophile Addition an Aldehyde; außer BINOL und TADDOL wurden, mit mäßigem Erfolg, zahlreiche andere chirale Alkohole und Diole getestet.<sup>[25–27, 32]</sup>

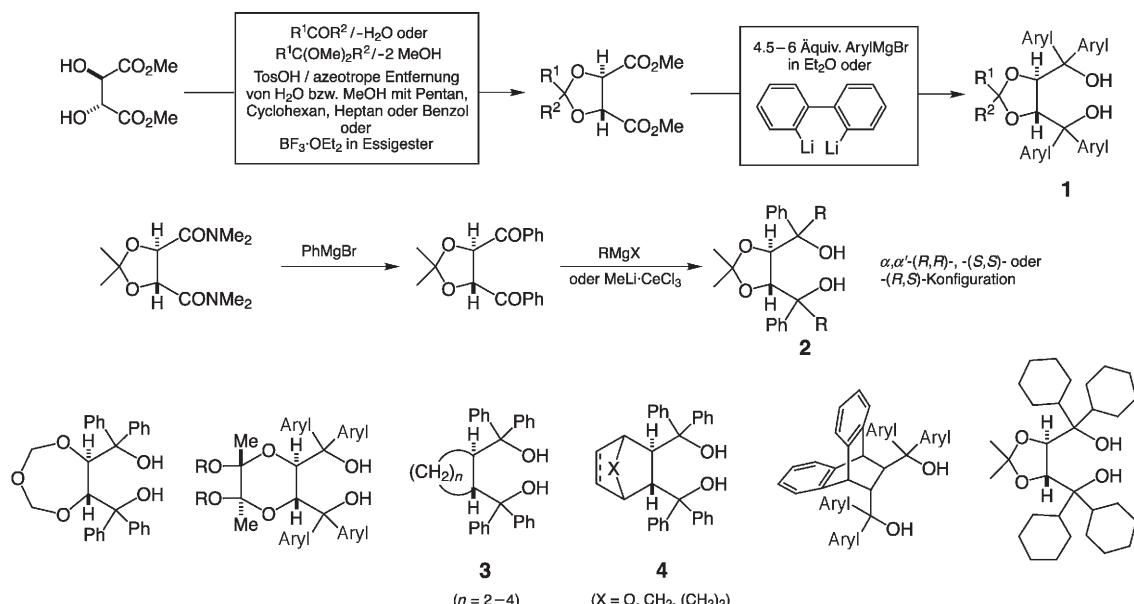
talysierte Umacetalisierung, bei der man Dimethyltartrat mit dem Dimethylacetal oder -ketal eines Aldehyds oder Ketons unter Abdestillieren des gebildeten Methanols umsetzt. Statt durch Abdestillieren kann das gebildete Methanol oder Wasser auch durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  entfernt werden; für Literaturhinweise siehe Schema 2.

Die häufig eingesetzten TADDOLE **1a–p** sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wenn man bedenkt, wie viele Aldehyde, Ketone und aromatische Halogenide es für die Synthese gibt, verwundert es nicht, dass bis heute viele hundert verschiedene TADDOLE und Analoga beschrieben wurden<sup>[61]</sup> (für eine – nach bestem Wissen – vollständige Sammlung (Literaturstand

Tabelle 1. Die am häufigsten verwendeten TADDOLE **1a–p**.<sup>[a]</sup>

<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Aryl</b>	<b>1</b>	<b>Lit.</b>
Me	Me	Ph	<b>a</b>	[35, 36]
Me	Ph	Ph	<b>b</b>	[44, 64]
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph	<b>c</b>	[65]
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	Ph	<b>d</b>	[35, 36]
Me	Me	1-Nph	<b>e</b>	[36]
Me	Me	2-Nph	<b>f</b>	[36]
Ph	Ph	Ph	<b>g</b>	[66–68]
Ph	H	Ph	<b>h</b>	[35]
tBu	H	Ph	<b>i</b>	[35, 36]
Me	Me	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>j</b>	[37]
Et	Et	Ph	<b>k</b>	[69]
Et	Et	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>l</b>	[37, 69]
Me	Me	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m</b>	[63]
H	H	4-(Me <sub>2</sub> N)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>n</b>	[70]
4-(HOCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	<b>o</b>	[71]
4-(CH <sub>2</sub> =CH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	<b>p</b>	[71]

[a] Die Literaturzitate enthalten jeweils Angaben über Herstellung und Charakterisierung der Verbindungen. Käuflich sind **1a**, **1b**, **1e**, **1f** und **1i**.<sup>[62]</sup> Das Hexol **1m** wird für die Herstellung von dendritischen TADDOLEn verwendet.<sup>[63]</sup> **1n** ist selbst gegenüber starken wässrigen Säuren stabil und kann so aus organischen Lösungen extrahiert werden. Die TADDOLE **1o** und **1p** dienen für die Herstellung von Copolymeren mit Styrol und für die Immobilisierung (siehe Abschnitt 9).

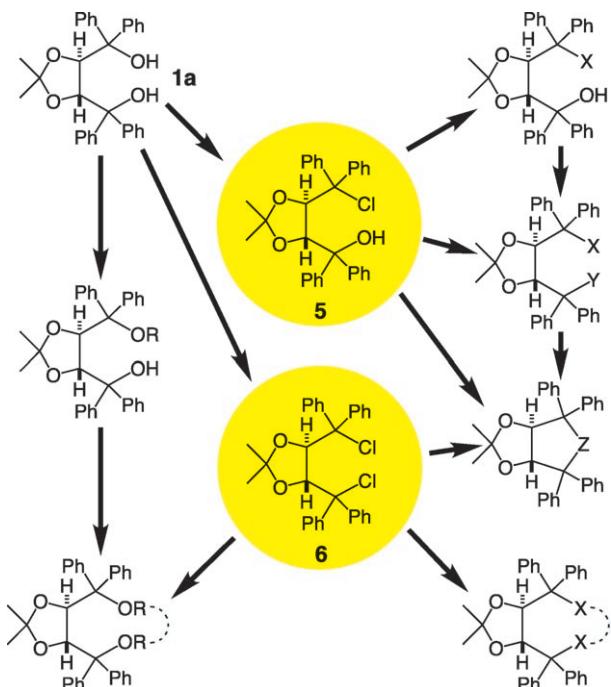


Schema 2. Herstellung von TADDOlen und analogen 1,4-Diolen aus cyclischen Carbonsäureestern (es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeigt). Die Standardbedingungen für die Acetalisierung/Ketalisierung,<sup>[35]</sup> für die Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid sowie für die Isolierung und Reinigung der TADDOLE **1** wurden ausführlich beschrieben.<sup>[35–37]</sup> Die zuvor nicht beschriebenen in diesem Aufsatz erwähnten TADDOLE wurden analog erhalten<sup>[38–43]</sup> (siehe auch Literaturhinweise in Tabelle 1). Die Derivate **2** mit verschiedenen Gruppen an den Methanoleinheiten, die damit zu Stereozentren werden, sind über das in der Mitte gezeigte Diketon zugänglich.<sup>[44, 45]</sup> Das unten links dargestellte Trioxacycloheptanderivat<sup>[36]</sup> entspringt einem „Unfall“ bei der Herstellung des TADDOLEs **1** mit  $R^1 = R^2 = H$  und Aryl =  $C_6H_5$ . Die 1,4-Dioxandimethanole (TARTROLE) leiten sich von Weinsäureester, Butan-2,3-dion, Methanol oder Ethanol und ArylMgX ab.<sup>[46–49]</sup> Von den carbocyclischen Analoga **3** ( $n = 2$ ,<sup>[44]</sup> **3**<sup>[44]</sup> und **4**<sup>[2, 44]</sup>) ist das von der *trans*-Cyclohexandicarbonsäure abgeleitete am häufigsten hergestellt worden. Die Bicyclen **4** ( $X = O$ ,<sup>[44]</sup>  $CH_2$ ,<sup>[44, 50]</sup>  $(CH_2)_2$ ,<sup>[44, 51]</sup>) die Dibenzobicyclo[2.2.2]octadienderivate<sup>[51–59]</sup> und das Tetracyclohexylanalogen (durch Hydrierung von **1a** an Ru/Kohlenstoff hergestellt<sup>[60]</sup>) sind bisher eher als Exoten unter den chiralen Komplexbildnern zu bezeichnen. (Tos = 4-Toluolsulfonyl.)

Anfang 2000) siehe Hintergrundinformationen). Die Substanzen sind alle fest (zumeist mit hoher Kristallisierungstendenz), nicht flüchtig, sie haben hohe optische Drehwerte (in aprotischen Lösungsmitteln meist linksdrehend, wenn von (*R,R*)-Weinsäure abgeleitet,<sup>[36, 68]</sup> siehe auch Abschnitt 5, insbesondere Abbildung 9), und sie verhalten sich bezüglich Löslichkeit und  $R_f$ -Wert bei der Chromatographie wie unpolare Verbindungen. Dafür, dass es sich um Acetonide handelt, sind die TADDOLE mit zwei Methylgruppen in 2-Stellung des Dioxolanringes außerordentlich stabil, sie „überleben“ saure Aufarbeitung ohne Probleme. Auch die thermische Stabilität dieser „Benzhydrol“-Derivate ist hoch, sie schmelzen unzersetzt bei Temperaturen zwischen ca. 180 und 220 °C.

### 3. Derivatisierung und Substitution der OH-Gruppen in TADDOlen

Die OH-Gruppen der TADDOLE gehen die üblichen Reaktionen ein: Veretherung, Veresterung, Silylierung (mit  $ClSiR_3$  oder  $Cl_2SiR_2$ ) und Umsetzung mit  $CIPR_2$ ,  $Cl_2PR$ ,  $Cl_3P$  oder  $Cl_2SO$ , wobei auch bicyclische Verbindungen entstehen (Schema 3). Vor allem Erfahrungen mit dem Hexahydroxy-derivat **1m** zeigen, dass eine OH-Gruppe an den beiden Diarylmethanoleinheiten bedeutend saurer ist,<sup>[63]</sup> vereinbar mit dem Vorliegen einer intramolekularen H-Brücke.



Schema 3. Übersicht über die Wege vom ursprünglichen (*R,R*)-TADDOLE zu Derivaten und Substitutionsprodukten. Über das Mono- und Dichlorid **5** bzw. **6** werden die OH-Gruppen des TADDOLEs letztlich durch Kohlenstoffsubstituenten (unter Verwendung von *N*-Methylanilin oder Diphenylamin), durch  $NH_2$ ,  $NHR$ ,  $NR_2$ ,  $P(O)R_2$ ,  $PO(OR)_2$ ,  $OAlkyl$ ,  $OArly$ ,  $OOH$ ,  $SH$  und  $SR$  ersetzt (siehe Abbildung 2 für Beispiele). Die fetten Pfeile stellen Reaktionswege und nicht immer Einzelreaktionsschritte dar.

Schlüssel-Zwischenprodukte bei der Substitution sind das Monochlorid **5** und das Dichlorid **6**; ersteres entsteht selektiv<sup>[72]</sup> bei der Umsetzung mit  $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$  (Appel-Reaktion<sup>[73]</sup>), letzteres bildet sich mit  $\text{SOCl}_2$ .<sup>[74, 75]</sup> Beide Verbindungen (und noch viel mehr die analogen Brom- und Naphthylderivate!) sind hoch reaktiv und solvolysieren leicht (auch auf Silicagel!), weshalb man sie, vor allem bei Großansätzen, durch Kristallisation reinigen sollte. Reaktionen mit Nucleophilen wie Alkoholen, Phenolen, Ammoniak und Aminen, Anilinen, Azid, Phosphiten, Phosphiniten, Thiolen, Thiocyanat und Thioharnstoff führen zu den in Schema 3 skizzierten Produkt-Typen. Um die Vielfalt der so zugänglichen Strukturen zu demonstrieren, haben wir in einer Art Collage die bisher aus dem TADDOL **1a** hergestellten Derivate mit Literaturhinweisen in Abbildung 2 zusammengestellt (siehe auch Hintergrundinformationen). Diese Verbindungen bieten sich förmlich an als chirale Liganden für Metallzentren, als Hilfsstoffe und als Reagentien für EPC-Synthese.<sup>[8]</sup> Wir hatten lange gezögert, bis wir Substitutionen an TADDOLen durchzuführen wagten: Es ist davon auszugehen, dass diese Umsetzungen alle nach dem  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus verlaufen, also über Carbokationen, und wir hatten befürchtet, dass Eliminierungen, Fragmentierungen und Umlagerungen eintreten. Die hohen Ausbeuten, mit denen die Reaktionen ablaufen, zeigen, dass die Angst unbegründet war. Geht man allerdings statt von dem am Benzolring unsubstituierten TADDOL **1a** vom Tetra(4-methoxy)-Analogon aus, dann können derartige

Schwierigkeiten auftreten<sup>[68]</sup> (Schema 4, oben); auch haben wir bei Versuchen,  $\text{PR}_2$ -Gruppen durch Substitution mit  $\text{HPR}_2$  oder  $\text{LiPR}_2$  einzuführen, interessante reduktive Eliminierungen und Fragmentierung beobachtet<sup>[89]</sup> (Schema 4, unten).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass TADDOL-e und Analoga außerordentlich leicht hergestellt werden können und dass eine „kombinatorische“ Optimierung für eine gegebene Anwendung möglich ist. Die – käuflichen – Bausteine, nämlich chiraler cyclischer 1,2-*trans*-Dicarbonsäure-ester oder Weinsäureester, Aldehyd oder Keton, Arylhalogenid, Heteroelementhalogenid in Verbindung mit C-, N-, P-, O- und S-Nucleophilen, ergeben eine schier unermessliche Zahl von Möglichkeiten der Strukturvariation (Abbildung 3). Am Diarylmethanolzentrum (Dialkylanaloga sind nicht als Liganden geeignet, siehe auch Schema 26 und 27) kann die sterische Hinderung von Phenyl über 2-Tolyl, 1-Naphthyl und 9-Phenanthryl bis hin zu Fluorenylidien gesteigert werden; am Ketal/Acetal-Zentrum kann man von zwei H-Atomen über zwei Me- oder Et-Gruppen, Fünf- und Sechsringen oder zwei Ph-Gruppen bis hin zum Fluorenylidien gehen oder, die  $C_2$ -Symmetrie brechend, Ph/Me, Ph/H, 1-Naphthyl/H oder *t*Bu/H anbringen (siehe auch Tabelle 1 sowie die Hintergrundinformationen); statt des Dioxolanringes können carbocyclische oder bicyclische Systeme die Diarylmethanolgruppen tragen (Schema 2); die Heteroatome an den Diaryl methylgruppen können schließlich von Sauerstoff (für oxophile, polare

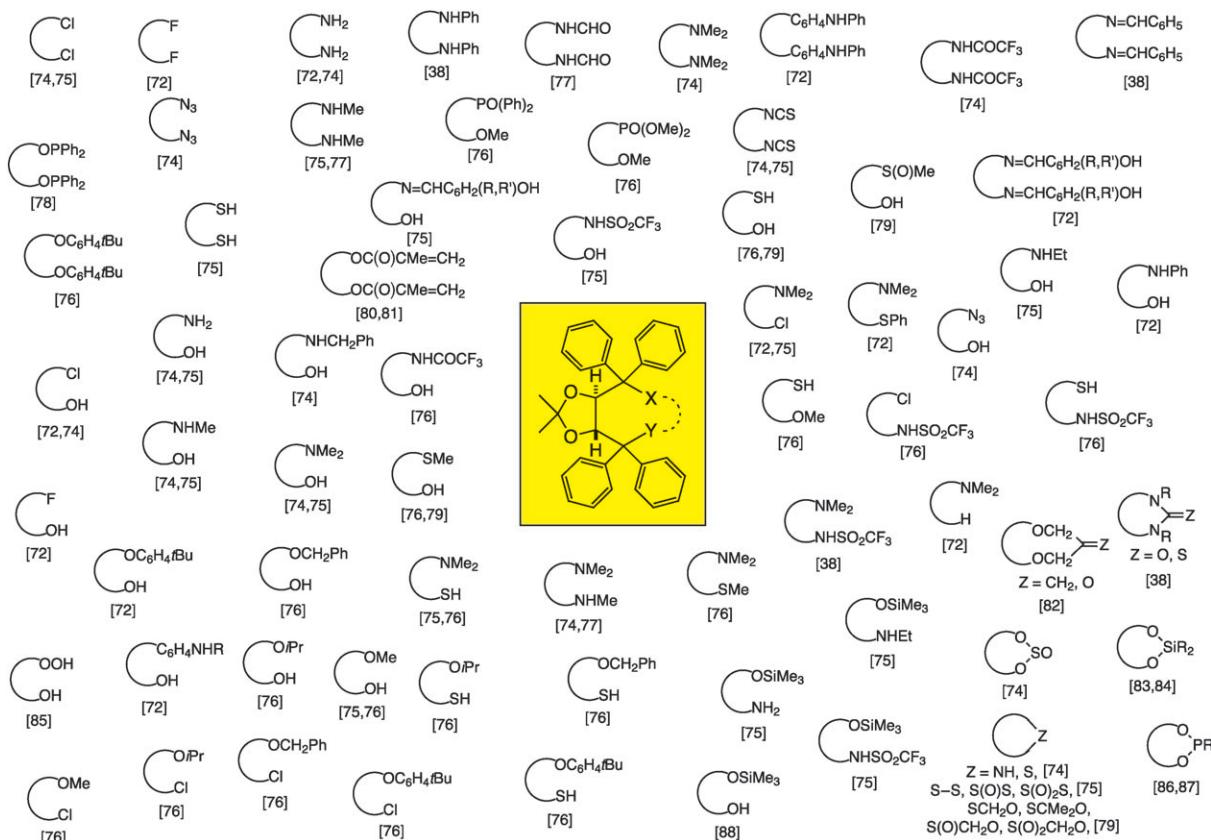


Abbildung 2. Die  $C_2$ -symmetrischen Dioxolane und Bicyclen sowie unsymmetrische Derivate, die bisher aus dem TADDOL **1a** hergestellt worden sind. Die Literaturzitate weisen auf Arbeiten mit typischen Synthesevorschriften hin. Anwendungen werden in späteren Abschnitten besprochen. Die Substitution der OH-Gruppen gelingt auch am Hexaphenyllderivat **1g**, welches in die OH/Cl-, OH/NMe<sub>2</sub>- und OH/SH-Derivate überführt wurde, und am 2-Naphthyllderivat **1f**, aus welchem bisher die unsymmetrischen Verbindungen mit OH/Cl, OH/OMe, OMe/Cl und OMe/SH hergestellt worden sind.<sup>[76]</sup>

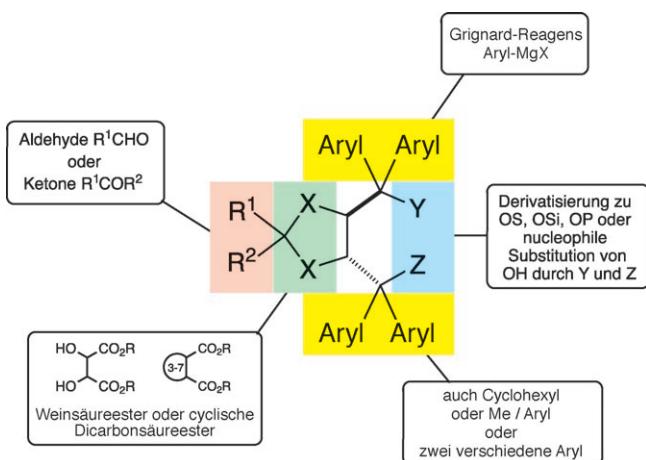
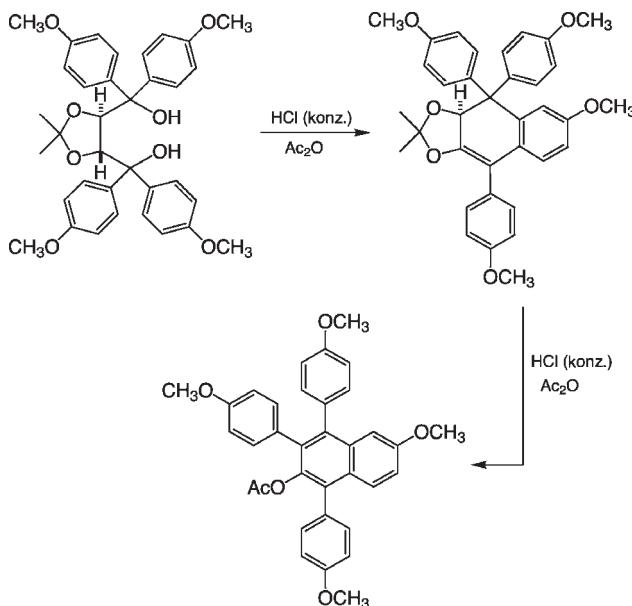
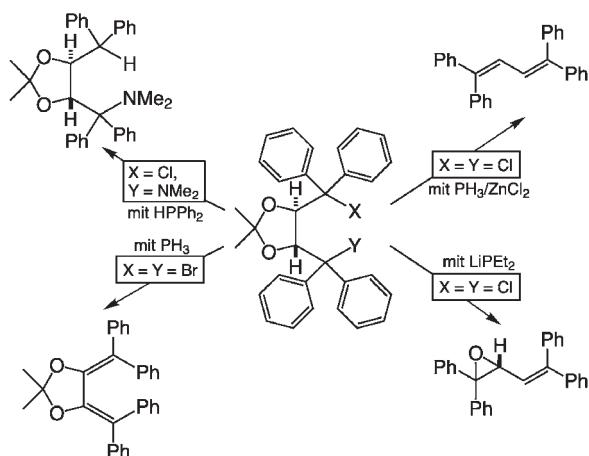


Abbildung 3. Die Komponenten für den Aufbau von TADDOLen und Analoga. Für konkrete Beispiele siehe Schema 2 und 3, Abbildung 2, Tabelle 1 sowie die Hintergrundinformationen.



Schema 4. Dehydratisierung, intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion und reduktive Eliminierung bei TADDOLen. Oben: Beim Behandeln des 2,2-Dimethyltetraanisyl-derivates mit Salzsäure/Ac<sub>2</sub>O<sup>[68]</sup> treten Bis(4-Methoxyphenyl)methyl-Carbokationen auf, die deprotonieren und benachbarte Methoxyphenylgruppen elektrophil angreifen können. Letztlich entsteht ein achirales 1,2,4-Triarylnaphthalin-Gerüst. Analoge Reaktionen laufen auch mit dem in 2-Stellung am Dioxolanring unsubstituierten TADDOL und mit den 2-Methoxyphenyl-Isomeren ab. Unten: Phosphane und Phosphide wirken auf die von TADDOL abgeleiteten Chloride und Bromide reduzierend und/oder eliminierend; das Monoamin bildet sich aus dem Chloramin in ca. 50%,<sup>[72]</sup> das Bis(diphenylmethyl)dioxolane in ca. 15 %, das Tetraphenylbutadien in bis zu 80 % und das zugehörige Epoxid in ca. 85 % Ausbeute.<sup>[89]</sup> Die Cl/P-Substitution gelingt bei TADDOL-Derivaten nur mit der Michaelis-Arbusow-Reaktion.<sup>[76]</sup> (Ac = Acetyl.)

Metallzentren) über Stickstoff, Phosphor oder Schwefel (für die späten Übergangsmetallzentren) und von ungeladenen zu anionischen Gruppen (*C<sub>2</sub>*-symmetrisch oder unsymmetrisch) variieren; ihr *pK<sub>a</sub>*-Wert reicht von ca. 35 (für *NHAlkyl*) über 28 (für *NHAr*yl), 17 (für OH und *NHCOR*), 10 (für SH, *NHCOCF<sub>3</sub>* oder *NHR*<sub>2</sub><sup>+</sup>) bis hinunter zu 6 (für *NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>*).<sup>[90]</sup> Nach vielen Versuchen<sup>[91, 92]</sup> ist es kürzlich gelungen,<sup>[76]</sup> PR<sub>2</sub>-Gruppen direkt am Diarylmethyl-C-Atom einzuführen (die Herstellung eines Tetraphenyl-DIOP-Derivates<sup>[93]</sup> steht noch aus).

#### 4. Strukturen von TADDOLen

Der großen Vielfalt von leicht zugänglichen TADDOLen steht eine – durch die hohe Kristallisationstendenz gegebene – Fülle von Strukturinformationen zur Seite. Etwa 120 Strukturen von Verbindungen des in Abbildung 3 dargestellten Typs im Kristall sind uns bekannt; davon wurden 92 in die kristallographische Datenbank von Cambridge (CSD) aufgenommen (siehe Hintergrundinformationen). Auch wenn es viel weniger Strukturuntersuchungen in Lösung<sup>[45, 94, 95]</sup> (siehe auch Abschnitte 5 und 10) und theoretische Berechnungen<sup>[44, 96]</sup> über TADDOL-Strukturen gibt, ermöglicht die große Zahl aufgeklärter Kristallstrukturen statistisch relevante Schlussfolgerungen<sup>[97]</sup> über die bevorzugte Konformation der TADDOLen und ihrer Analoga. Am besten erhält man Einkristalle durch Kristallisation aus Lösungsmitteln mit H-Brücken-Acceptoreigenschaften oder zumindest in Gegenwart von Verbindungen mit dieser Eigenschaft, sodass TADDOL-Einschlusverbindungen entstehen können, je nach Standpunkt auch Solvate, Clathrate oder „Wirt-Gast“-Verbindungen genannt.<sup>[98]</sup> Darin liegen die TADDOL-Einheiten in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle in einer annähernd *C<sub>2</sub>*-symmetrischen Konformation vor, mit idealer Staffelung um die exocyclischen und, so gut wie in Dioxolanringen möglich, mit Staffelung um die endocyclischen C-C-Bindungen, mit antiperiplanarer (*ap*) Anordnung von endo- und exocyclischer C-O-Bindung und mit quasiaxialer und quasäquatorialer Ausrichtung je eines Paares von Arylgruppen. Von diesen nimmt ersteres bevorzugt eine so genannte „Edge-on“, letzteres eine „Face-on“-Konformation ein, wenn man das Molekül entlang der *C<sub>2</sub>*-Achse betrachtet; siehe die Überlagerung von 35 Strukturen von Verbindungen des Typs 1 im Kristall (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; Aryl = Ph) in Abbildung 4. Zwischen den OH-Gruppen liegt eine intramolekulare H-Brücke vor, sodass ein starker saures OH-Proton für intermolekulare H-Brücken zur Verfügung steht. Der H-Brücken-gebundene Siebenring und der Dioxolanring liegen in einer *trans*-verknüpften Bicyclo[5.3.0]decantanartigen Anordnung vor, wobei sich das verbrückende

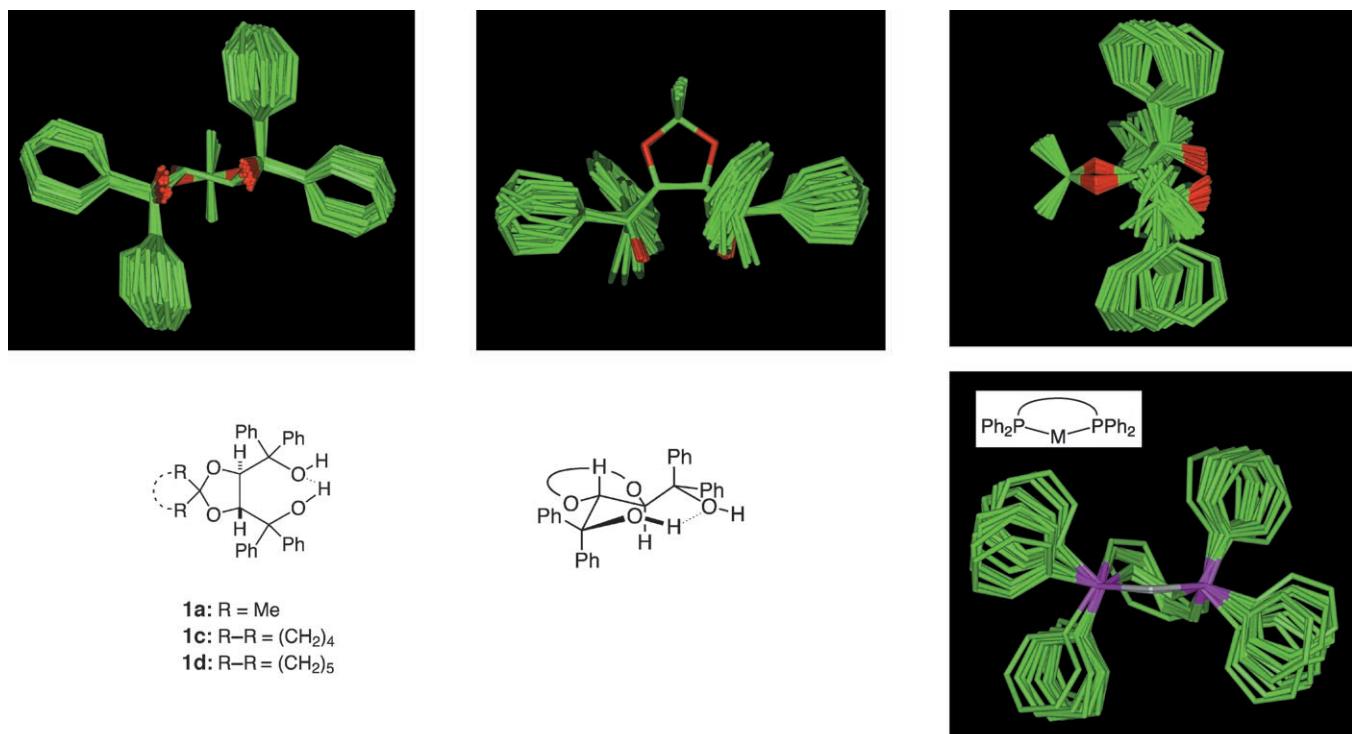


Abbildung 4. Überlagerungen<sup>[99]</sup> der TADDOL-Moleküle aus insgesamt 35 Kristallstrukturanalysen in der Projektion entlang der  $C_2$ -Achse der Moleküle (links) und in zwei dazu senkrechten Richtungen (Mitte und rechts). Es wurden nur Strukturen der drei TADDOLe **1a** (19-mal vertreten), **1c** (8-mal) und **1d** aufgenommen (die Cyclopentan- und Cyclohexanringe in **1c**/**1d** wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen). 13 weitere Strukturen mit  $R = Me$ , aber anderen Arylgruppen (siehe Formel links unten), könnten einbezogen werden, ohne dass sich das Gesamtbild änderte. (Für die zugehörigen CSD-Refcodes siehe Hintergrundinformationen.) Die Positionen der H-Atome an den OH-Gruppen sind in mehreren dieser Kristallstrukturen angegeben (siehe Bild unten Mitte). Die Ähnlichkeit der propellerartigen Strukturen der TADDOLe und der Bis(diphenylphosphanyl)metallkomplexe ist durch Vergleich der Darstellungen links oben und rechts unten dargelegt. Die CSD-Refcodes für die 15 rechts unten überlagert dargestellten P-Komplexe sind: ALANPD, BAVSAS, BNAPRH, BUTWES, CEJJEG, CUNKUR, CUYYAW, FUXSUM, JIPCAM, JUBVUX, JUBWAE, JUBWEI, LEGZOM, SACHIN, VIXZOR.<sup>[100]</sup> Der wesentliche Unterschied ist natürlich, dass sich die Phenylgruppen in den Diphosphanen *am* komplexierenden Heteroatom befinden, in den TADDOLen aber *daneben*.

H-Atom in etwa auf der  $C_2$ -Achse befindet, also dort, wo auch ein chelatgebundenes Metallion in einem Siebenringchelat positioniert wäre (siehe unten); die Ähnlichkeit mit den Bis(diphenylphosphanyl)-Metallkomplexen ist auffällig.<sup>[101]</sup>

Die erste Überlagerungsgruppe in Abbildung 5 belegt, dass auch die Substitutionsprodukte mit  $XH/Y$  statt  $OH/OH$  an den Diphenylmethylsubstituenten des Dioxolanringes die gleiche Konformation einnehmen, obwohl zum Teil viel schwächere H-Brücken vorliegen; auch der Dimethylether des TADDOLs **1a** hat ein deckungsgleiches Gerüst;<sup>[102]</sup> dies zeigt, dass die H-Brücke (Donor ist immer die saurere  $XH$ -Gruppe) allenfalls einen Beitrag zur Stabilität der propellerartigen Form der TADDOLe mit zwei axialen und zwei äquatorialen Arylgruppen leistet: Offenbar wird die bevorzugte Anordnung mit den Heteroatomen nahe beieinander, und damit die Prädisposition für Ringbildung und Chelatisierung, durch die beiden geminalen Arylgruppen erzwungen (vgl. den Einfluss geminaler Methylgruppen auf die Geschwindigkeit von Ringschlussreaktionen, den Thorpe-Ingold-Effekt<sup>[103, 104]</sup>). Es verwundert daher nicht, dass bicyclische TADDOL-Derivate, in denen die Heteroatome an den Diphenylmethylgruppen Teil eines Sechs- oder Siebenringes sind (Überlagerung in der Mitte von Abbildung 5) und Ti-TADDOLate (Abbildung 5, rechts) genau die gleiche Anordnung der Arylgruppen aufweisen und sich praktisch

nahtlos mit den Vorstufen-TADDOL-Strukturen überlagern ließen. Auch Strukturen von Analoga reihen sich ein, in denen statt des Dioxolanringes der TADDOLe andere heterocyclische,<sup>[36]</sup> carbocyclische (z. B. Cyclobutan<sup>[44]</sup>) oder carbobicyclische<sup>[98]</sup> Ringsysteme vorliegen, ebenso solche, in denen alle oder einzelne Arylgruppen durch Cyclohexyl-<sup>[37, 60]</sup> oder Methylgruppen<sup>[44]</sup> ersetzt sind.

Interessant sind noch die Strukturen von TADDOLen mit zwei kleineren (z. B. H) oder größeren Substituenten (z. B. Ph in **1g**) als Methylgruppen oder mit zwei verschiedenen Substituenten in 2-Stellung des Dioxolanringes (z. B. in **1b**, **1h**, **1i**), weil die zugehörigen Ti-TADDOLate als chirale Lewis-Säuren oft höhere Enantioselektivitäten bewirken. Die Überlagerung dieser Strukturen ist in Abbildung 6 links gezeigt; sie zeigt deutlich, dass die Substitution am Acetal/Ketal-Zentrum die Konformationen um die C-Aryl-Bindungen beeinflusst, wodurch die Ligandensphäre um ein Metallion zwischen den O-Atomen in subtiler Weise verändert werden dürfte. Auch die Struktur des in der Mitte von Abbildung 6 gezeigten Palladiumbis(diphenylphosphinito)-Komplexes<sup>[78]</sup> ist lehrreich: Die acht Phenylgruppen ordnen sich gleichsam gestaffelt am neungliedrigen Chelatring an, sodass um das Metall eine chirale Ligandensphäre erzeugt wird, weit entfernt von den stereogenen Zentren am Dioxolanring! Schließlich sind die drei bekannten TADDOL-

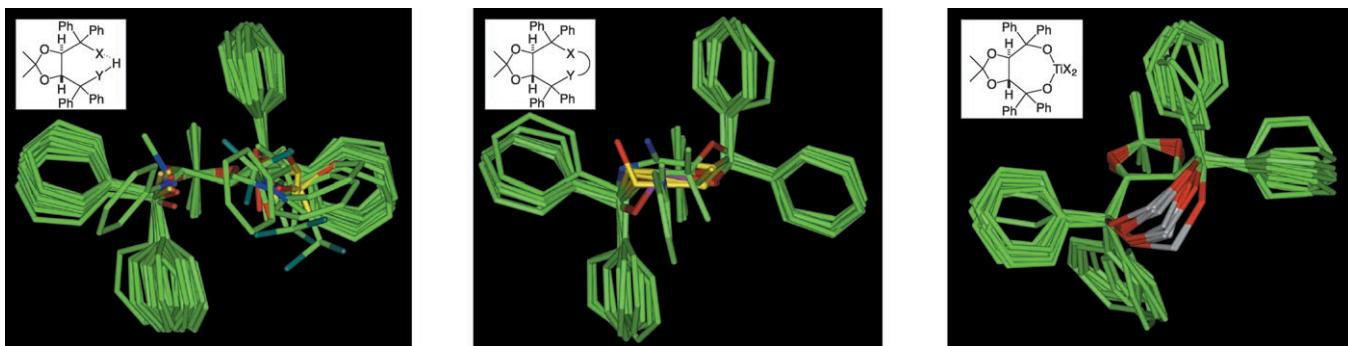


Abbildung 5. Überlagerungen<sup>[99]</sup> der Strukturen im Kristall von 16 Substitutionsprodukten (links), von 7 cyclischen Derivaten (Mitte) und von 11 Titanaten (rechts) des TADDOLs **1a**. Die meisten Strukturen mit Heterosubstituenten NR<sub>2</sub>, OR und SR sind bisher nicht veröffentlicht worden und stammen aus einer ETH-Doktorarbeit;<sup>[76]</sup> X/YH sind NH<sub>2</sub>/NH<sub>2</sub>, NHMe/NHMe, NHPH/NHPH, NH<sub>2</sub>/NHSO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>, NHPH/OH, NMe<sub>2</sub>/OH, N=CHNMe<sub>2</sub>/OH, OMe/OH, OiPr/OH, OBN/OH, OCOCF<sub>3</sub>/OH, OH/OOH, SH/NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe/OH, OMe/SH, SH/SH (in der Struktur des NMe<sub>2</sub>/OH-Derivates sind Phenylgruppen in 2-Stellung des Dioxolanringes der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt). Die in der Mitte dargestellten Bicyclen enthalten neben dem Dioxolanring einen sechs- oder siebgliedrigen heterocyclischen Ring: X–Y sind C(SH)–O, O–P(NMe<sub>2</sub>)–O, O–PPh–O, O–CMe<sub>2</sub>–S, S–S, S–C(NH<sub>2</sub>)=N, S(O)–S. Rechts sind Ti-TADDOLat-Strukturen überlagert, mit den verschiedensten Gruppen X am Titan (CSD-Refcodes: JUCHIY, JUPWAS, POPROB, VUDGAC, YUGJAL), wobei unabhängig in Elementarzellen vorkommende TADDOL-Einheiten getrennt in die Überlagerung aufgenommen wurden (die restlichen Substituenten am Titan sind nicht eingezeichnet); beim Spirotitanat (JUPWAS) wurden *beide* Ti-TADDOLat-Einheiten hier einbezogen. Bemerkenswert sind die geringen Abweichungen der O-Ti-O-Winkel und der Ti-O-Abstände im Chelatring trotz teils tetraedrischer und teils oktaedrischer Koordination am Titan. Als Durchschnittswerte findet man bei tetraedrischer Koordinationsgeometrie für JUPWAS 103°/1.78 Å, für POPROB 99°/1.81 Å, für VUDGAC 98°/1.79 Å sowie bei oktaedrischer Koordinationsgeometrie für YUGJAL 97°/1.78 Å und für JUCHIY 99°/1.78 Å. Auch hier diktiert offenbar wieder das TADDOL das Geschehen! Die CSD-Refcodes der veröffentlichten Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen angegeben, wo auch auf nicht veröffentlichte Strukturen hingewiesen wird. Alle hier gezeigten Strukturen hätten auch in die Überlagerung von Abbildung 4 einbezogen werden können, ohne dass das Gesamtbild grundsätzlich verändert worden wäre. Für eine andere Darstellung der Ti-TADDOLat-Komplexe siehe auch Abbildung 17.

Strukturen mit Naphthylgruppen an den Diarylmethanolsubstituenten auf der rechten Seite von Abbildung 6 überlagert. Man sieht den großen Unterschied zwischen 2-Naphthyl-(phenylähnlich) und 1-Naphthylderivat; bei letzterem ist der anellierte Benzolring in den quasiäquatorialen Positionen nach vorn gerichtet, in den quasiaxialen nach hinten; es überrascht also nicht, dass sich der stereochemische Verlauf von Reaktionen, die mit den isomeren Naphthylderivaten durchgeführt werden, umkehren kann,<sup>[37]</sup> dass 1-Naphthyl-TADDOL bei Raumtemperatur breite NMR-Signale zeigen (langsame Rotation um die C-Aryl-Bindung!) oder dass Ti-TADDOLate mit vier 1-Naphthylgruppen manchmal gar nicht mehr katalytisch aktiv sind<sup>[102]</sup> (zu große sterische Hinderung!).

Ausnahmen – gibt es die?<sup>[106, 107]</sup> Selbstverständlich gibt es TADDOL-Derivate, in denen die Heteroatome an den Diarylmethylgruppen *nicht* nahe beieinander stehen, und

wie die „Schwarzen Schafe“ in Familien sind sie besonders interessant, man kann von ihnen lernen! Zuerst entdeckten wir einen solchen Fall in der Kristallstruktur des Diazids,<sup>[75]</sup> in welcher eine N<sub>3</sub>-Gruppe wie üblich nach vorn steht (*ap*-Konformation O-C-C-N<sub>3</sub>), während die zweite über den Dioxolanring ragt, und zwar in der durch den stereoelektronischen Effekt<sup>[108–110]</sup> begünstigten *gauche*- oder (+)-synclinalen (*sc*) Anordnung von N<sub>3</sub> und O. Entsprechende Strukturen nehmen das Chloramin und das Dichlorid ein (siehe die Überlagerung in Abbildung 7a1), während im Fluoralkohol beide Heteroatome über dem Dioxolanring stehen (Abbildung 7a2). In allen vier Strukturen stehen „vorn“ ein Heteroatom mit einem Benzolring oder zwei Benzolringe übereinander in van-der-Waals-Kontakt. Ob es die fehlende H-Brücke,<sup>[111]</sup> die Abstoßung der Dipole oder π-Wechselwirkung zwischen Heteroatom und aromatischem Ring ist, welche letztlich die Bevorzugung der ungewöhnlichen Kon-

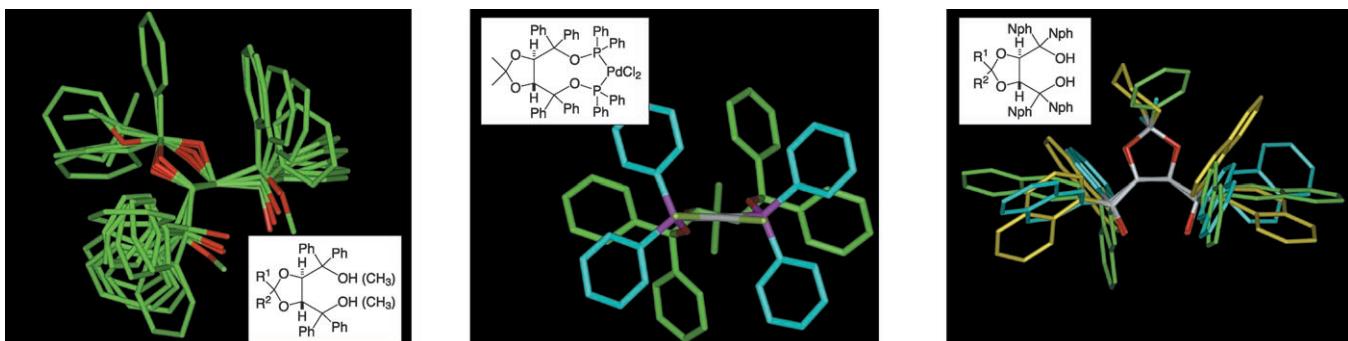


Abbildung 6. Strukturen von TADDOLen mit anderen Substituenten als Methylgruppen in 2-Stellung des Dioxolanringes (links, CSD-Refcodes: JUPVIZ, JUPVOF, POPJOT, ROLWIY, YONVIG), von einem Pd-Komplex des TADDOL-Bis(diphenylphosphinit) (Mitte, ZOCJUW) und von TADDOLen mit Aryl = Naphthyl (Nph, rechts).<sup>[99]</sup> Bei den Strukturen der Naphthyl derivate handelt es sich um die Verbindungen mit R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Aryl =  $\beta$ -Naphthyl (**1f**, YONVAY; hellblau); R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Aryl =  $\alpha$ -Naphthyl (YONVEC; gelb); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, Aryl =  $\beta$ -Naphthyl<sup>[105]</sup> (grün).

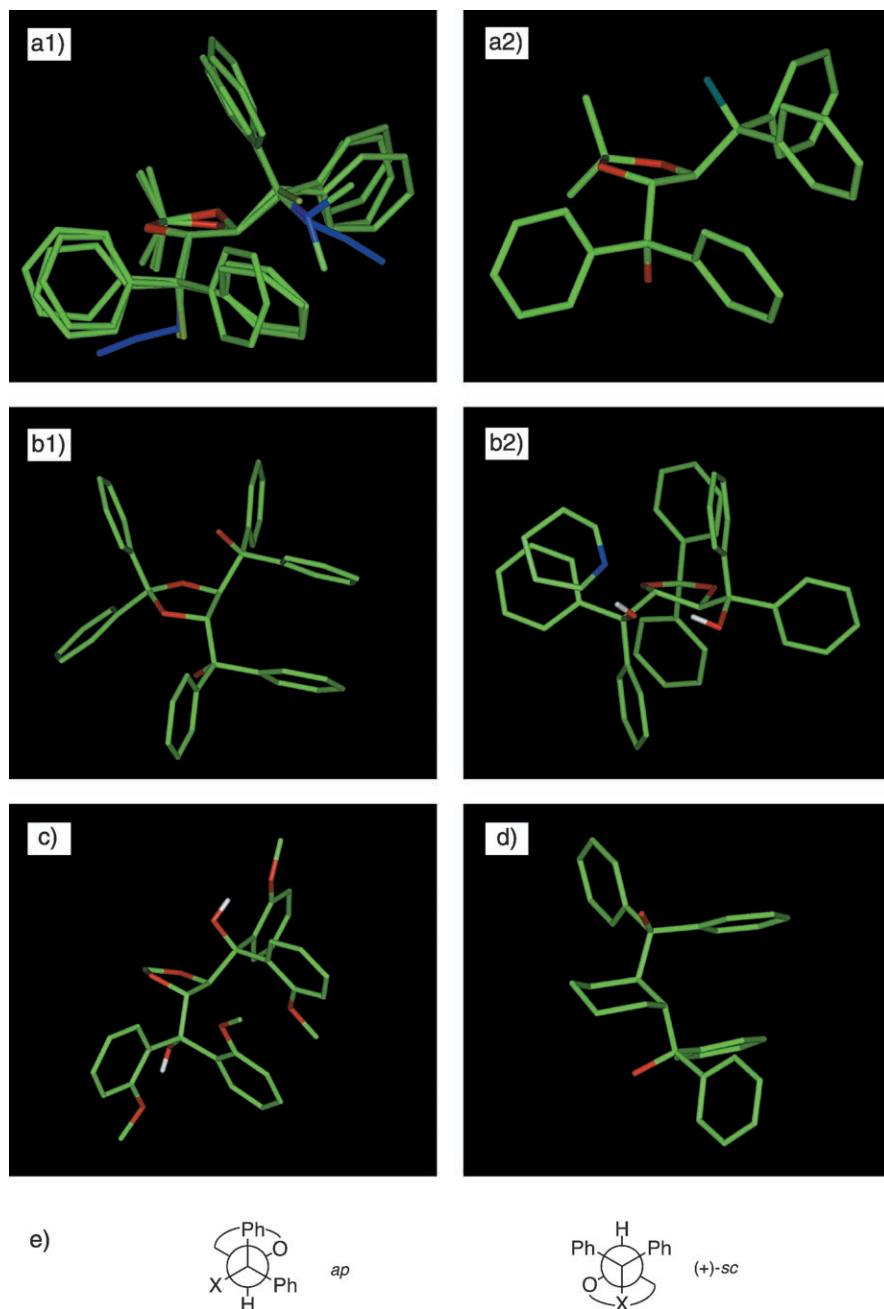


Abbildung 7. Ausnahmen von der Regel: Strukturen von TADDOL-Derivaten und -Analoga im Kristall, in denen die Heteroatomsubstituenten an den Diarylmethylgruppen *nicht* nahe beieinander stehen. a1) Das Diazid (CSD-Refcode: NIBZIH),<sup>[75]</sup> das Dichlorid **6**<sup>[75]</sup> (NICBUW) und das Chloramin<sup>[76]</sup> haben ein Heteroatom über dem Dioxolanring, das zweite nach vorn stehen. a2) In der Struktur des Fluoralkohols<sup>[72]</sup> (HOLYAI) stehen beide Heteroatome nach hinten. b1) Das Hexaphenyl-TADDOL **1g** ohne (anomal, VUSLEA)<sup>[67]</sup> und b2) mit (normal, POPJOT)<sup>[68]</sup> Einschluss. c) Ein Tetrakis(2-methoxyphenyl)-Derivat (POPJIN).<sup>[68]</sup> d) Das Cyclohexananalagon des TADDOLs, welches mit<sup>[44]</sup> (YIHJOO) und ohne<sup>[44]</sup> (YIHJUU) Einschluss in der hier gezeigten Konformation mit den großen axialen Substituenten am Sechsringssessel vorliegt. Wie beim Hexaphenyl-TADDOL **1g** hat man auch bei den Dibenzobicyclo-[2.2.2]octadien-8,9-bis(diarylmethanolen) *eine* Struktur gefunden, in der die OH-Gruppen eine intramolekulare H-Brücke untereinander bilden (TAXKOS); in den meisten Fällen (REQXAM, REQXEQ, REQXIU, TAXKUY, TAXLAF) stehen sie aber voneinander weggedreht, wodurch sich jeweils zwei Arylgruppen, ähnlich wie in (a2), (b1), (c) und (d), parallel zueinander, direkt übereinander befinden (praktisch auf van-der-Waals Abstand von 3.3 – 3.5 Å). In (e) ist die in den meisten TADDOL-Derivaten vorliegende antiperiplanare (ap) und die stereoolektronisch stabilisierte synclinalen (sc) Konformation um die exocyclische C-C-Bindung gezeigt.

formation bewirkt, ist schwer zu sagen. Ein aufschlussreicher Fall ist das Hexaphenyl-TADDOL **1g**, das in Abwesenheit eines Gastmoleküls im Kristall die OH-Gruppen „nach hinten“ trägt, mit einer H-Brücke zu den Benzolringen am Ketalzentrum, während sich beim Kristallisieren in Gegenwart von Piperidin eine Einschlussverbindung mit der vertrauten Geometrie des TADDOLs bildet (Abbildung 7b1 und b2). Im TADDOL ohne Substituenten in 2-Position am Dioxolanring und mit vier 2-Methoxyphenylgruppen bevorzugen die OH-Gruppen eine Brücke zum *ortho*-ständigen O-Atom gegenüber einer solchen miteinander und kommen dabei über dem Dioxolanring zu liegen (Abbildung 7c). Schließlich sei hier noch ein auf den ersten Blick ungewöhnliches Cyclohexanderivat erwähnt (Abbildung 7d), das carbocyclische TADDOL-Analogon, in welchem die großen Diphenylmethanolgruppen *ap* zueinander *axial* am Sechsring-Sessel stehen (mit den OH-Gruppen über diesem)!

Aus der Tatsache, dass sowohl das Hexaphenyl-TADDOL **1g** als auch das Cyclohexanderivat problemlos einen Ti-Komplex bilden, der z. B. nucleophile Additionen an Aldehyde<sup>[112]</sup> oder auch Diels-Alder-Reaktionen<sup>[113]</sup> in gewohnter Weise katalysiert, muss man schließen, dass beide Diolat Chelatliganden sind und dass in diesem Fall die unter Anorganikern und Komplexchemikern gebräuchliche Faustregel gilt, nach der man von der Struktur eines Liganden nicht auf die seiner Metallkomplexe schließen darf.

Allgemein darf nochmals festgehalten werden, dass die hier besprochenen Strukturen der TADDOLe auch wertvolle Modelle für deren Metallkomplexe darstellen und dass die große Zahl von bekannten Strukturen mit der (fast) allen gemeinsamen, in etwa  $C_2$ -symmetrischen Propelleranordnung der vier Phenylgruppen eine sichere Basis für mechanistische Diskussionen liefert (siehe Abschnitt 10).

TADDOLe und verwandte Verbindungen erweisen sich aufgrund ihrer Struktur als geeignet a) für die Bildung von Clathraten (keine spezifische Wechselwirkung mit dem Gastmolekül, welches gewissermaßen als Lückenbüßer fungiert), b) für die Bildung von Einschlussverbindungen (H-Brücke

zum Gastmolekül), c) für die Bildung von H-Brücken-Donor-Acceptor-Komplexen in Lösung, d) für die Induzierung cholesterischer Phasen (der starre, chirale Propeller initiiert die Ausrichtung der Moleküle im flüssigkristallinen Medium), e) für die chelatisierende (zweizähnige) Komplexierung von Metallzentren (die Konformation mit benachbarten Heteroatomen ist vorgebildet, kein entropischer Nachteil für die Bindung der neutralen, mono- oder dianionischen Liganden) und f) als chirale Reagentien.

## 5. TADDOLE als chirale Dotierstoffe in Flüssigkristallen – und ihre CD-Spektren

Cholesterische Flüssigkristalle sind gesuchte Materialien;<sup>[114, 115]</sup> ein attraktiver Weg zu ihrer Herstellung ist das Dotieren („doping“) von achiralen (nematischen) Phasen mit chiralen Zusätzen.<sup>[116]</sup> Wie in der Katalyse ist es dabei wichtig, so wenig wie möglich Dotierstoff zu verwenden, um den gewünschten Grad an Helizität (Ganghöhe in  $\mu\text{m}$  der induzierten Helix) zu erreichen; die Maßzahl heißt Helical Twisting Power (HTP, Einheit  $\mu\text{m}^{-1}$ ; Abbildung 8).<sup>[117]</sup> Bevor die ersten TADDOLE als Dotierstoffe getestet wurden, galten HTP-Werte von  $100 \mu\text{m}^{-1}$  als hoch,<sup>[119]</sup> beim Test unserer TADDOLE-Sammlung fanden wir schnell Derivate mit Werten von  $300\text{--}400 \mu\text{m}^{-1}$ ,<sup>[83]</sup> und den Rekord mit  $534 \mu\text{m}^{-1}$  hält ein Fluorenylidenderivat mit zwei Tetrakis(2-naphthylmethanol)-Substituenten<sup>[118, 120]</sup> (Abbildung 8). Die Theorie des HTP-Effektes ist kompliziert,<sup>[121]</sup> und es ist bisher nicht sicher, ob nur die Konformation des TADDOLEs wichtig ist oder ob auch die Änderung der Orientierung der Hauptachsen des Ordnungstensors zum Molekülgerüst im Flüssigkristall eine Rolle spielt (siehe die starke Abnahme von  $250$  auf  $150 \mu\text{m}^{-1}$  bei  $24^\circ\text{C}$ , wenn das 2-Naphthyl-TADDOLE **1f** als cyclisches OSi(Me<sub>2</sub>)O-Derivat „geschützt“ wird, Abbildung 8, rechts unten). Eine kommerzielle Anwendung der TADDOLE als chirale Dotierstoffe erscheint möglich.<sup>[122, 123]</sup>

Der Induktionseffekt von TADDOLEn in Flüssigkristallen kann auch umgekehrt dazu verwendet werden, um Genaueres über deren Konformation(en) in nicht kristalliner Phase mithilfe NMR- und CD-spektroskopischer Methoden zu erfahren. Es fällt z. B. auf, dass sich das HTP-Vorzeichen (+ für rechtsgängige, – für linksgängige Helix) je nach Substituenten in 2-, 4- und 5-Stellung am Dioxolanring umkehren kann<sup>[83]</sup> (wie auch die optische Drehung<sup>[68]</sup> oder der stereochemische Verlauf von Metall-TADDOLE-katalysierten Reaktionen<sup>[37]</sup>). Zahlreiche struktur- und lösungsmittelabhängige UV- und Circulardichroismus(CD)-Spektren von TADDOLEn wurden gemessen; dabei haben wir – vor allem im Bereich der Exciton-Übergänge – nicht nur schön strukturierte Anisotropiegradkurven (der UV-Spektren) gefunden, sondern auch stark veränderte Couplets in den CD-Spektren (Abbildung 9), z. B. beim Übergang von den 2,2-Dimethyl-dioxolanen zu den entsprechenden mono- und unsubstituierten Derivaten (bei gleich bleibender Arylgruppe an der Diarylmethanoleinheit).<sup>[120]</sup> Dies spricht für eine Veränderung der Konformation um die C-Aryl-Bindung; detaillierte Schlussfolgerungen werden nach Vermessung zahlreicher, auch deuterierter TADDOLE<sup>[38]</sup> möglich sein.<sup>[125]</sup> TADDOLE

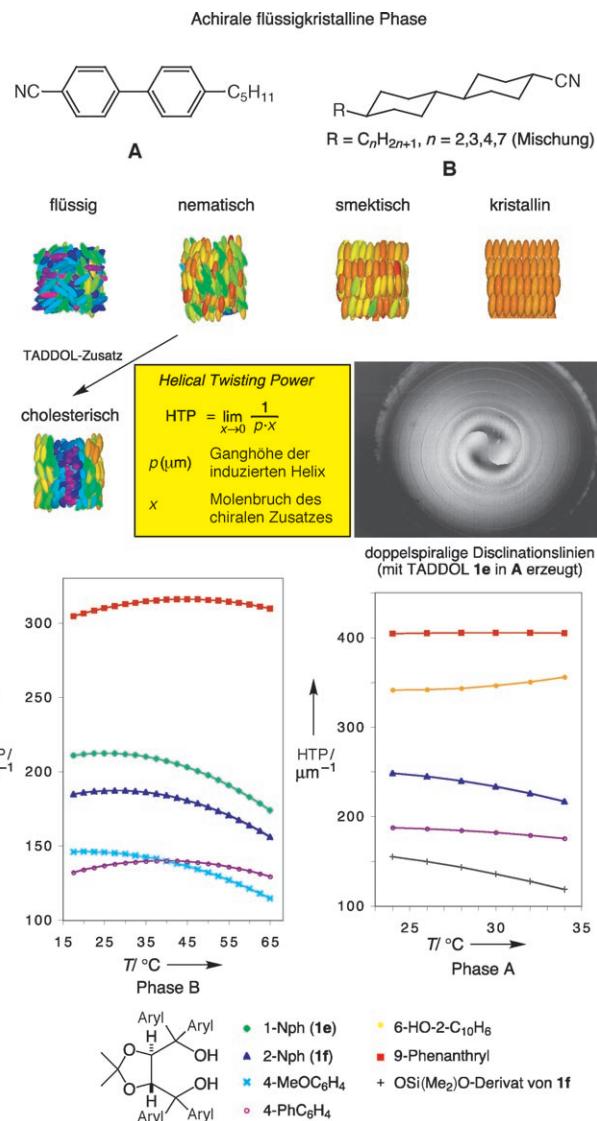


Abbildung 8. Induktion cholesterischer Phasen durch TADDOLE-Zusatz zu den in nematischer Phase vorliegenden, achiralen flüssigkristallinen Verbindungen **A** (K 15, Merck) und **B** (ZLI-1695, Merck).<sup>[83, 118]</sup> Das Maß für den Effekt ist die Helical Twisting Power (HTP). Die Ganghöhe wird mikroskopisch bestimmt (siehe Disclinationslinien). Mit dem Cyan biphenyl **A** ergibt sich ein beinahe temperaturunabhängiger Effekt. Der bisher höchste HTP-Wert ( $534 \mu\text{m}^{-1}$ ) wurde mit **A** und dem TADDOLE erreicht, welches in 2-Stellung des Dioxolanringes eine 9-Fluorenylidengruppe und an den Diarylmethanolsubstituenten vier 2-Naphthylgruppen trägt.<sup>[118]</sup>

könnten den Schlüssel zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Struktur des Dotierstoffs einerseits und Größe und Vorzeichen des HTP-Effektes andererseits liefern.

## 6. TADDOLE in der Enantiomeranalytik

Mit den TADDOLEn stehen chirale H-Brückendonoren zur Verfügung, die Arylgruppen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Donor-OH-Gruppe enthalten. Dadurch kommen H-Brückenacceptoren, welche sich andocken, in den abschirmenden oder entschirmenden Bereich (Ringstromeffekt) der aromatischen Ringe, und diastereomere H-Brückenkomplexe können NMR-spektroskopisch unterschieden werden. Da die

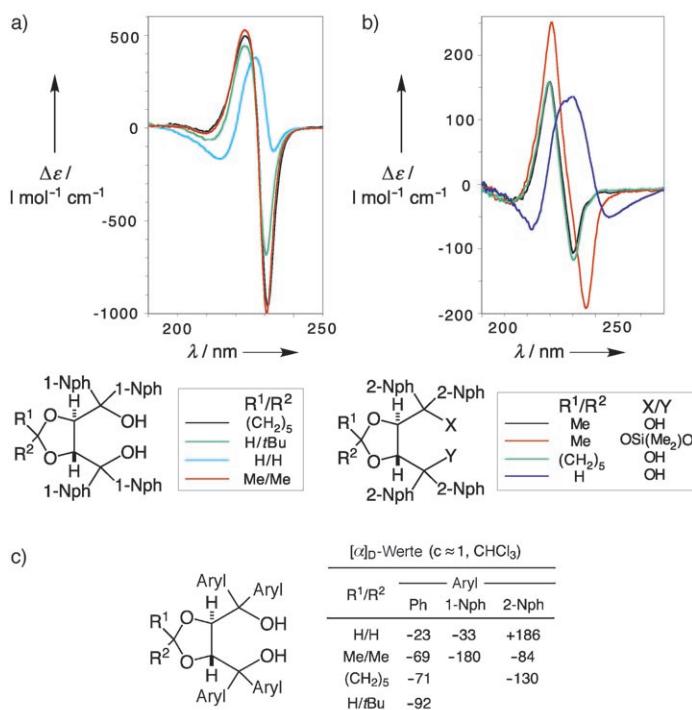


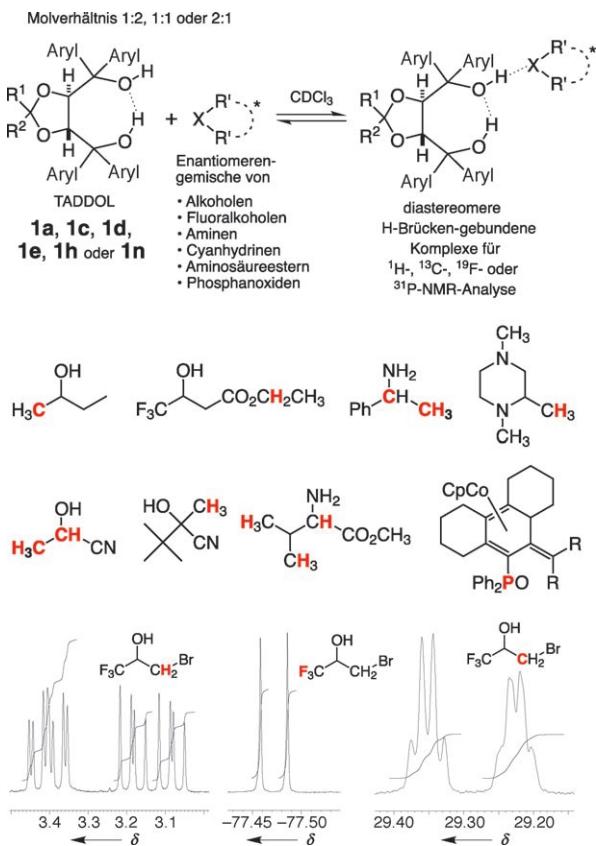
Abbildung 9. Exciton-Bereich der CD-Spektren (in Acetonitril) von TADDOLen mit 1- und 2-Naphthylgruppen und unterschiedlichen Substitutionsmustern am Acetal/Ketal-Zentrum in 2-Stellung des Dioxolanringes<sup>[120, 124]</sup> sowie  $[\alpha]_D$ -Werte einiger TADDOLe in  $\text{CHCl}_3$ . a) CD-Spektren von 1-Naphthyl-derivaten. b) CD-Spektren von 2-Naphthyl-derivaten. c) Drehwertvergleich für eine Auswahl von TADDOLen. Die deutlichen Änderungen, die beim Übergang von H/H zu H/tBu oder zu Me/Me eintreten (Intensität und Wellenlänge der Extrema, zusätzlicher Cotton-Effekt) sprechen für veränderte Konformationen um die C-Aryl-Bindungen; schon bei der  $\text{NaD}$ -Linie machen sich Unterschiede bemerkbar. (Verschiedene Substituenten in 2-Stellung des Dioxolanringes haben auch einen Einfluss auf die Stereoselektivität von Metall-TADDOL-vermittelten Reaktionen (Abschnitt 8) und auf die Strukturen von TADDOLen im Kristall; siehe Abbildung 6 links.)

$C_2$ -symmetrischen TADDOLe neben Signalen im Arenbereich des Spektrums nur zwei Singulets ergeben (z.B. von den  $\text{CH}_3$ -Gruppen und von den CH-Protonen in 4- und 5-Stellung des Dioxolanringes **1a**), bleibt ein großes *Fenster* für die aufzuspaltenden  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der Substrate ( $^{19}\text{F}$ - und  $^{31}\text{P}$ -Spektren sind natürlich *ganz offen!*), und es treten keine Signalverbreiterungen wie bei den Lanthanoid-Verschiebungsreagentien auf. Beispiele sind in Schema 5 gezeigt. Durch Aufnahme einer großen Zahl von Spektren ähnlicher Verbindungen bekannter absoluter Konfiguration (Amine, Aminosäureester, Cyanhydrine) wird es möglich, absolute Konfigurationen in Analogie zuzuordnen.<sup>[127]</sup>

Gewissermaßen auf einem höheren Niveau, mit praktisch absoluter Sicherheit, kann der Chiralitätssinn einer Verbindung durch Röntgenstrukturanalyse seiner Einschlussverbindung mit einem (*R,R*)- oder (*S,S*)-TADDOL bestimmt werden (siehe Abschnitt 7.1).<sup>[126]</sup>

## 7. Einschlussverbindungen von TADDOLen

Wie schon erwähnt, kristallisieren TADDOLe besonders gut in Gegenwart von H-Brückenacceptoren, mit denen sie



Schema 5. TADDOLe als chirale Verschiebungsreagentien in der NMR-Spektroskopie zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Alkoholen, Fluorverbindungen, Aminen, Cyanhydrinen, Aminosäureestern<sup>[70, 127]</sup> und Phosphanoxiden.<sup>[128]</sup> Die magnetischen Kerne, deren NMR-Signale enantiomeren spezifisch aufgespalten werden, sind fett rot gedruckt. Im unteren Teil des Schemas sind ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (jedes Enantiomer steuert 2 dd-Signalgruppen für die beiden in der Formel rot markierten Protonen bei), ein  $^1\text{H}$ -entkoppeltes  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum und ein „inverse gated“  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum einer 2:1-Mischung aus dem TADDOL **1a** und dem Racemat des abgebildeten fluorierten Bromhydrins gezeigt. ( $\text{Cp} = \text{Cyclopentadienyl}$ .)

Einschlussverbindungen bilden. Kristallisiert man TADDOLe ohne derartige Zusätze, steht die „freie Valenz“ eines OH-Protons im Prinzip für zusätzliche intra- oder intermolekulare Wechselwirkungen im Kristall zur Verfügung. Viele ohne Zusätze kristallisierte enantiomerenreine TADDOLe bilden aber keine intermolekulare H···O-Wechselwirkung im Festkörper, in speziellen Fällen liegen zusätzliche intramolekulare H-Brücken vor (CSD-Refcodes: POPJIN, VUSLEA; siehe Abbildung 7). In einem Fall wird durch eine kristallographische Symmetrie Dimerbildung ermöglicht (KOGJAR), während der Spezialfall, dass ein H-brückengebundenes TADDOL-Dimer die asymmetrische Einheit darstellt, ebenfalls nur einmal auftritt (SEWVUL). Dies steht im deutlichen Gegensatz zu den Festkörperstrukturen von *meso*- und *rac*-TADDOLen (SEWWEW, SEWWAS, NIYTIY, NIYTUK), die alle in zentrosymmetrischen Raumgruppen kristallisieren (jeweils ein Molekül pro asymmetrische Einheit) und durch kristallographische Symmetrie Dimere bilden.<sup>[129]</sup>

Sowohl zur Reinigung durch Umkristallisation als auch zum Präparieren geeigneter Kristalle für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse empfiehlt es sich, gewisse H-Brü-

ckenacceptoren zuzusetzen. Toda, ein Fachmann auf dem Gebiet der organischen Festkörperchemie, der schon andere chirale Verbindungen als Wirtstrukturen für spezifische Einschlüsse untersucht hatte,<sup>[130]</sup> erkannte frühzeitig<sup>[131]</sup> den Wert der TADDOLe für diesen Zweck (inzwischen gibt es etwa 75 Toda-Veröffentlichungen, in denen TADDOLe vorkommen): Die chiralen, leicht – und bevorzugt mit H-Brückenacceptoren – kristallisierenden TADDOL-H-Brückendonoren können in Racematspaltungen und für enantioselektive Festkörperreaktionen eingesetzt werden.

### 7.1. Enantiomerentrennung von H-Brückenacceptoren mit TADDOLen

Die Enantiomerentrennung oder Racematspaltung ist noch immer die industriell am häufigsten verwendete Methode zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen. Klassisch werden racemische Säuren (Basen) durch Kristallisation mit chiralen Basen (Säuren) über diastereomere Salze getrennt, wobei die Quelle für die Chiralität letztlich immer Naturstoffe sind. Neuerdings haben chromatographische Verfahren, auch im Tonnen-Maßstab, Eingang in die Pharmasynthese gefunden (SMB-Chromatographie; SMB = simulated moving bed), wobei Aminosäuren oder Kohlenhydrate die chiralen Phasen liefern.<sup>[132]</sup> Eine andere Möglichkeit ist die Enantiomerendifferenzierende Kristallisation von TADDOL-Einschlussverbindungen, in denen vor allem auch Partner eingebaut werden, welche man nicht als Basen im üblichen Sinne bezeichnen würde. Nicht nur Enantiomere, sondern auch Diastereomere, ja Verbindungen verschiedener Konstitution können über TADDOL-Einschlussverbindungen voneinander getrennt werden.<sup>[66, 133]</sup>

Das Vorgehen zur Enantiomerentrennung ist denkbar einfach:<sup>[70, 134, 135]</sup> Man stellt z.B. eine Lösung von zwei Äquivalenten der *rac*-Verbindung und einem Äquivalent eines TADDOLs in einem „inerten“ Lösungsmittel wie Toluol oder Hexan her und lässt auskristallisieren; das Kristallat wird im Vakuum erhitzt und das eingeschlossene Enantiomer abgepumpt. Häufig liegen die Ausbeuten nahe beim theoretischen Wert von 50 % und die Enantiomerereinheiten über 99 %. Die röntgenographisch bestimmten Strukturen von zwei auf diese Art hergestellten Einschlussverbindungen, (*S*)-3,4,4,5-Tetramethylcyclohexenon in TADDOL **1a**<sup>[135]</sup> und (*S*)-1,3-Dimethyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazolin in einem TADDOL-Derivat mit *ortho*-Tolylgruppen,<sup>[134]</sup> sind in Abbildung 10 dargestellt.

Statt Einschlussverbindungen aus homogener Lösung auskristallisieren zu lassen, kann man auch – oft mit größerem Erfolg – einer gerührten Suspension des TADDOL-Wirtes in Hexan oder Wasser das racemische Gemisch der einzuschließenden Verbindung zufügen, nach einiger Zeit abfiltrieren und den enantiomerenreinen Gast im Vakuum austreiben.

Die Methode der Racematspaltung über Einschlussverbindungen ist außerordentlich vielseitig, was aus der Zusammenstellung in Schema 6 hervorgeht, in die wir nur ausgewählte Beispiele aufgenommen haben; die Verbindungen, deren Formeln dort gezeigt sind, wurden alle mit Enantiomerereinheiten (*ep*)<sup>[137]</sup> von über 98 % erhalten; in den angege-

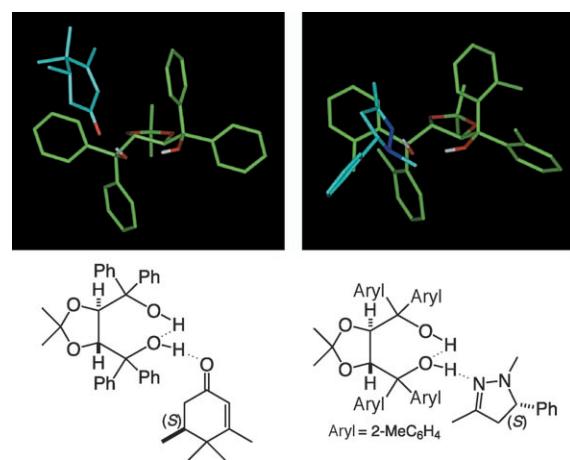


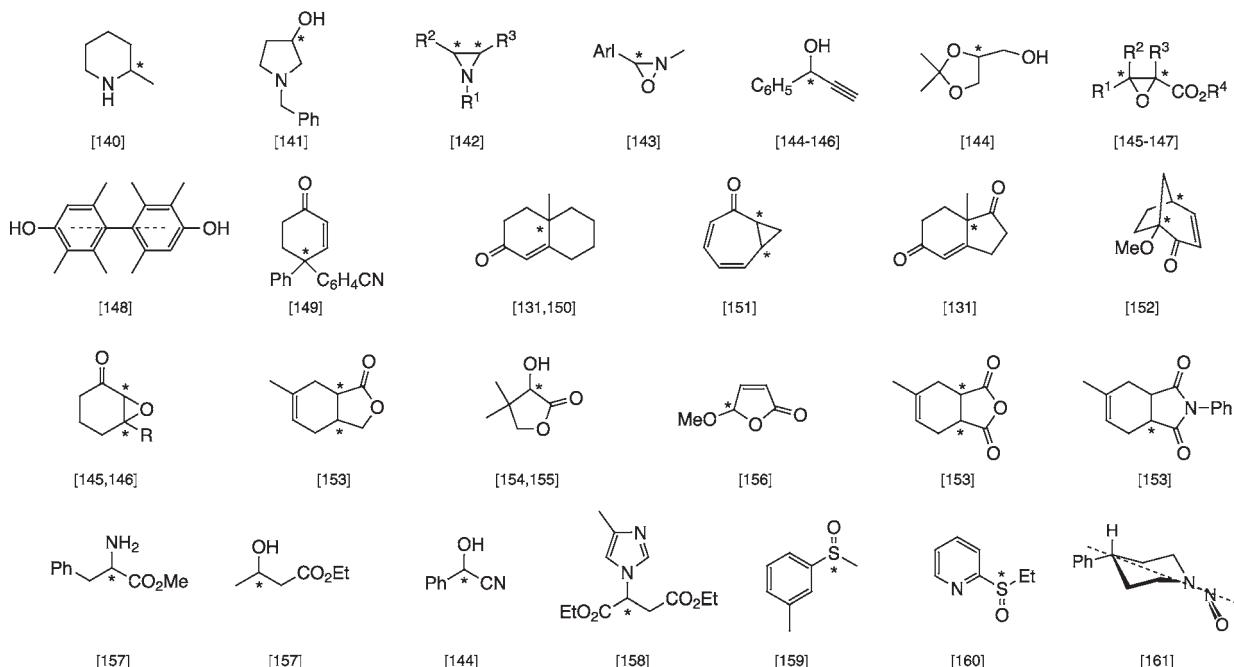
Abbildung 10. Zwei unter Racematspaltung mit TADDOLen hergestellte Einschlussverbindungen und Bestimmung der absoluten Konfiguration der Gastmoleküle (ein Cyclohexenon- (CSD-Refcode: RAZSUG), links, und ein Pyrazolinderivat (ZADMAS), rechts) durch Röntgenstrukturanalyse. Das *rac*-Cyclohexenon<sup>[135]</sup> wäre als „neutrale“ Verbindung nicht durch klassische Racematspaltung über diastereomere Salze auftrennbar, das *rac*-Pyrazolin<sup>[134]</sup> war vorher schon auf einer Triacetylcellulose-Säule chromatographisch aufgetrennt worden.<sup>[136]</sup>

benen Literaturstellen sind viele weitere Beispiele beschrieben. So sind die Enantiomere von stickstoff- (Amine, Nitrosamine, N-Heterocyclen), sauerstoff- (Alkohole, Phenoxy, Ether, Ketone, Ester, Lactone, Anhydride) und schwefelhaltigen (Sulfoxide) sowie von mehrfach funktionalisierten Verbindungen wie Hydroxy- und Aminosäureestern, Cyanhydrinen, Alkoxyketonen oder Oxaziridinen getrennt worden.

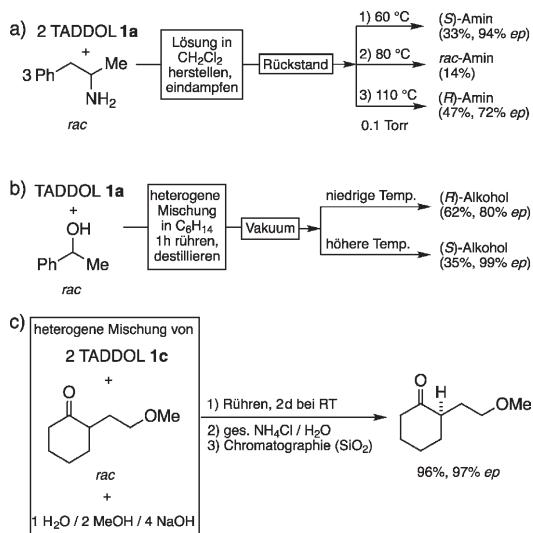
Die Einschlussverbindungen von TADDOLen wurden auch für die destillative Racematspaltung eingesetzt,<sup>[162, 163]</sup> wofür in Schema 7 a und b zwei Beispiele angegeben werden: Das nicht eingeschlossene Enantiomer wird zunächst bei niedrigerer Temperatur abdestilliert und danach das eingeschlossene bei höherer Temperatur im Vakuum ausgetrieben; das TADDOL ist – eventuell nach einer Umkristallisation – für die nächste Runde bereit.

Schließlich wurde mit *rac*-2-Allyl-, -2-Benzyl- und -2-(Methoxyethyl)cyclohexanon eine so genannte dynamische Racematspaltung durchgeführt (früher auch als „asymmetrische Umlagerung 2. Art“ bezeichnet<sup>[167]</sup>): Von den unter basischen Bedingungen äquilibrierenden Enantiomeren wird nur eines als TADDOL-Einschlussverbindung eingefangen, sodass letztlich in Ausbeuten bis über 90 % enantiomerenreine, in 2-Stellung substituierte Cyclohexanone isoliert werden können (Schema 7c).<sup>[165]</sup>

Die Enantiomerentrennung „neutraler“ Verbindungen mit TADDOLen (auch nach der „holländischen Familienvariante“ möglich<sup>[33]</sup>) ist eine willkommene Bereicherung einer immer noch attraktiven Methode der Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen: Im kleinen wie im großen Maßstab ist die Kristallisation, welche heute auch manchmal mit dem Modebegriff „molekulare Erkennung“ bezeichnet wird,<sup>[168]</sup> vielleicht die schönste aller Reinigungsmethoden in der Chemie. Aber auch die neue Variante der destillativen Enantiomerentrennung über TADDOLe<sup>[169]</sup> könnte breite Anwendung finden.



Schema 6. Verbindungen, die durch Kristallisation als Einschlussverbindungen mit TADDOLEn erfolgreich einer Racematspaltung unterworfen wurden. Für alle hier gezeigten Verbindungen wurden (häufig durch eine einzige Kristallisation) Enantiomerenreinheiten von >98% erreicht. Die eingesetzten TADDOLE sind **1a** (das ursprüngliche), **1c** und **1d** (mit dem 2,2-Tetra- bzw. -Pentamethylendioxolanring), **1b** (das Acetophenonderivat), **1h** (das TADDOL mit 5 Phenylgruppen) und ein Derivat von **1a** mit vier *ortho*-Tolylgruppen. Die Einschlussverbindungen können Wirt und Gast im Verhältnis 1:1, 2:1 oder (seltener) 1:2 enthalten; die Trennung gelingt oft durch Abdestillieren des niedermolekularen Einschlusses (siehe auch Schema 7 a). Beim Isolieren, z. B. durch Kugelrohrdestillation, von Produkten aus Reaktionen, die mit TADDOL-Derivaten als Reagentien, Mediatoren oder Katalysatoren durchgeführt wurden, ist dies zu beachten, weil dabei ein Enantiomer an- oder abgereichert und so die Angabe der Enantioselektivität der betreffenden Reaktion verfälscht werden kann (siehe auch Schema 7). Auch absichtliche Anreicherung des im Überschuss gebildeten Enantiomers in den Aufarbeitungsschritten einer solchen Reaktion ist möglich.<sup>[138, 139]</sup>



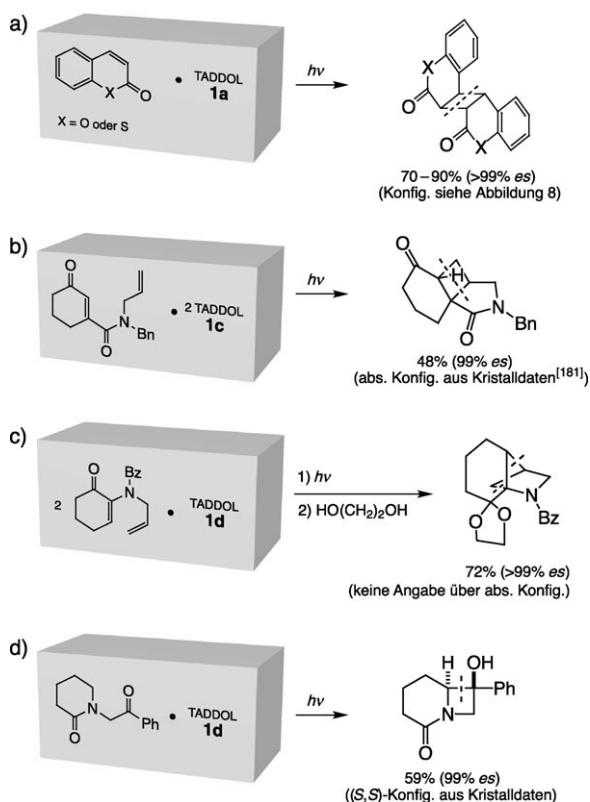
Schema 7. a), b) Zwei destillative Racematspaltungen<sup>[162]</sup> mithilfe des TADDOLEs **1a**<sup>[145, 146, 164]</sup> und c) quantitativer enantioselektiver Einschluss von (*R*)-2-(Methoxyethyl)cyclohexanon in TADDOL **1c**, aus einem heterogenen Reaktionsgemisch von MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , NaOH, *rac*-Keton und TADDOL, in welchem die enantiomeren Ketone rasch äquilibrieren.<sup>[165]</sup> Vorsicht: Diese beiden Arten von Racematspaltung können, wenn sie bei der Aufarbeitung und Isolierung von Produkten passieren, das Ergebnis von enantioselektiven Reaktionen verfälschen (je nachdem verbessern oder verschlechtern!), siehe auch Schema 6. (Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass auch die chromatographische Reinigung von nichtracemischen Enantiomergemischen (und von Gemischen *irgendwelcher* nicht-racemischer Verbindungen, also auch TADDOL-haltige Rohprodukte aus enantioselektiven Reaktionen) zu An- und Abreicherungen von Enantiomeren in gewissen Fraktionen führen kann!<sup>[166]</sup>)

## 7.2. Enantioselektive Photoreaktionen in TADDOL-Einschlussverbindungen

Nachdem erkannt worden war, dass TADDOLE beim Kristallisieren chirale Gebilde mit Hohlräumen für (enantiomerendifferenzierende) Einschlüsse liefern (gewissermaßen Gasthäuser mit chiralen Unterkünften), war es – für den Festkörperorganiker Toda – nahe liegend, in die chiralen Hohlräume achirale Moleküle einzusperren und dort (enantioselektive) Reaktionen mit ihnen durchzuführen.<sup>[170, 171]</sup> Obwohl in TADDOL-Festkörpern auch regioselektive<sup>[172]</sup> und diastereoselektive<sup>[173, 174]</sup> Transformationen beobachtet wurden, soll hier nur auf die enantioselektiven, vor allem photochemischen Umwandlungen eingegangen werden.

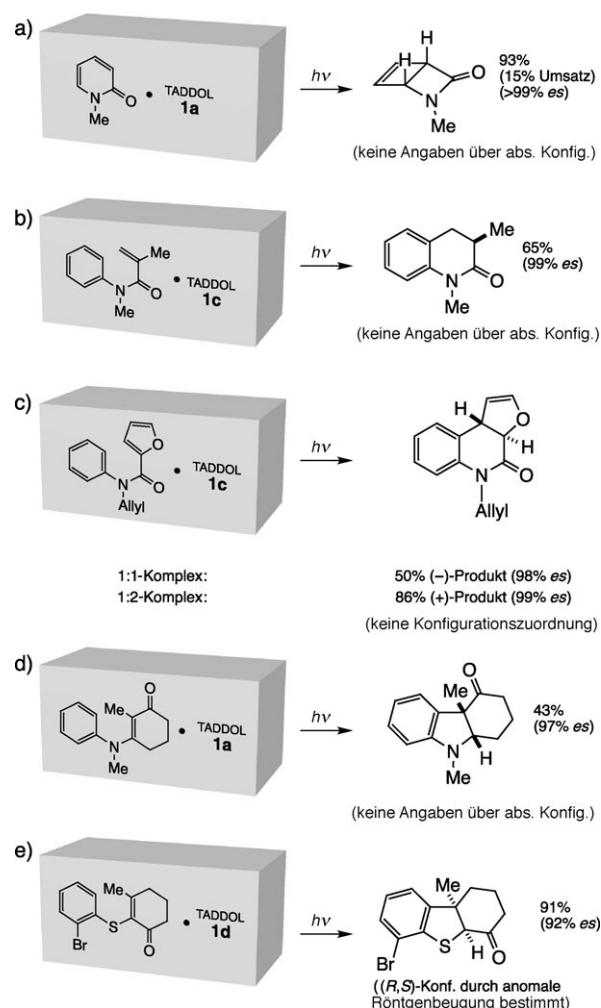
Es wurden inter- und intramolekulare [2+2]-Photocycloadditionen,<sup>[175]</sup> die Norrish-II-Reaktion<sup>[175]</sup> und elektrocyclische Photoreaktionen vom Typ der Ninomiya-Reaktion<sup>[176, 177]</sup> untersucht (Schema 8 und 9).

Seit den bahnbrechenden Arbeiten am Weizmann-Institut,<sup>[191]</sup> wo gezeigt worden war, dass enantiomorphe Kristalle achiraler ungesättigter Verbindungen beim Belichten chirale, nichtracemische Cyclobutanderivate ergeben, nahm die [2+2]-Photocycloaddition<sup>[107]</sup> eine zentrale Stellung in der organischen Festkörper- und Kristallchemie ein. Es ist deshalb kein Zufall, dass diese Reaktion auch in TADDOL-Einschlussverbindungen eingehend untersucht wurde (siehe die drei Beispiele in Schema 8); alle Cyclisierungen gehen von achiralen, in den TADDOL-Wirtgittern eingeschlossenen



Schema 8. Enantiomerenechte Vierringverbindungen durch photochemische inter- und intramolekulare [2+2]-Cycloadditionen und durch eine Norrish-II-Reaktion von TADDOL-Einschlussverbindungen. a) Zur *anti*-Kopf-Kopf-Dimerisierung der Cumarine<sup>[178]</sup> siehe auch Abbildung 11. b) Das mithilfe des TADDOLS **1c** gebildete Cyclobutan mit anellierten Ringen wurde durch Belichten einer kristallinen Einschlussverbindung oder eines durch Zerreiben von **1c** mit dem öligem Amid im Mörser erhaltenen Gemisches hergestellt.<sup>[179–181]</sup> c) Aus einer 2:1-Einschlussverbindung entsteht ein verbrückter und anellierter vierringhaltiger Tricyclus.<sup>[182]</sup> d) Eine enantioselektive Norrish-II-Reaktion in einem TADDOL-Wirtgitter.<sup>[183, 184]</sup> Die Photoreaktionen wurden mit einer Hg-Hochdrucklampe (Pyrex-Filter) durchgeführt. (Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl.)

Edukte aus und ergeben praktisch enantiomerenechte Produkte. Das spektakulärste Beispiel ist wohl die Cumarindimerisierung, welche als Einkristall-zu-Einkristall-Reaktion durchgeführt werden kann: Im Einschlusskomplex des TADDOLs **1a** mit Cumarin liegt ein Paar von Cumarinmolekülen in *anti*-Kopf-Kopf-Anordnung nebeneinander, von zwei TADDOLen über H-Brücken festgehalten (Abbildung 11, rote Struktur). Beim Belichten bleibt der Kristall erhalten und geht letztlich in einen Einkristall der Cyclobutan-TADDOL-Einschlussverbindung über (hellblaue Struktur in der Überlagerung von Abbildung 11). Die klassische<sup>[5]</sup> photochemische Valenzisomerisierung von Pyridon zum Azabicyclo[2.2.0]hexen-Isomer liefert in der Einschlussverbindung mit TADDOL **1a** enantiomerenechtes Produkt, siehe Schema 9a. Die anderen vier Reaktionen in diesem Schema sind Beispiele für Photoisomerisierungen im chiralen Wirtgitter. Die Produkte fallen unter Bildung von fünf- (d, e) oder sechsgliedrigen (b, c) Heterocyclen enantiomerenein oder zumindest in hoher Enantioselektivität an. Beachtlich ist die Bildung enantiomerer Produkte im Falle des Furanderivates, je nachdem ob ein 1:1- oder ein 2:1-Komplex belichtet wird (Schema 9c). Die eingesetzten TADDOLen mit vier Phenyl-



Schema 9. Enantioselektive photochemische Cyclisierungen in TADDOL-Einschlussverbindungen. Neben der elektrocyclischen Valenzisomerisierung zu einem Cyclobutenderivat<sup>[185]</sup> (a) handelt es sich hier um Photoreaktionen, bei denen formal ein 6- $\pi$ -Elektronensystem eine elektrocyclische Reaktion eingeht, gefolgt von einer 1,3-sigmatropen H-Verschiebung (Ninomiya-Cyclisierung).<sup>[176, 177]</sup> In (b) und (c) werden Carbonsäureanilide eingesetzt,<sup>[186–188]</sup> in (d) ein Enamin von 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (ein vinyliges Anilid)<sup>[189]</sup> und in (e) ein 2-Arylthiocyclohexenon (ein Derivat von 3,5,5-Trimethylcyclohexan-1,2-dion).<sup>[190]</sup> In der Photoreaktion (c) entsteht das linksdrehende Produkt beim Bestrahlen einer 1:1- und das rechtsdrehende beim Bestrahlen einer 1:2-Einschlussverbindung mit dem TADDOL **1c**. Die Reaktionen wurden mit einer Hg-Hochdrucklampe (Pyrex-Filter) durchgeführt.

gruppen scheinen sich ganz besonders für die Festkörper-Photoreaktionen zu eignen (für weitere Beispiele sei auf die Arbeiten der Toda-Arbeitsgruppe verwiesen<sup>[170]</sup>).

Andere Festkörperreaktionen mit TADDOLen waren bisher weniger erfolgreich, zumindest was die Enantioselektivitäten betrifft. Versucht wurden Boranreduktionen unsymmetrischer Ketone,<sup>[65]</sup> Baeyer-Villiger-Oxidationen,<sup>[192]</sup> Veretherungen,<sup>[193]</sup> Wittig-Olefinierungen,<sup>[194]</sup> Michael-Additionen von Thiolen an Enone<sup>[195]</sup> und Cyclopropanierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Sulfoxoniumyliden.<sup>[196]</sup> In allen Fällen wurden Reagenzien und TADDOL gemischt, zerrieben und vor der Aufarbeitung einige Zeit stehen gelassen. Mit den in Abschnitt 3 beschriebenen Substitutionsprodukten und Derivaten der TADDOLen wer-

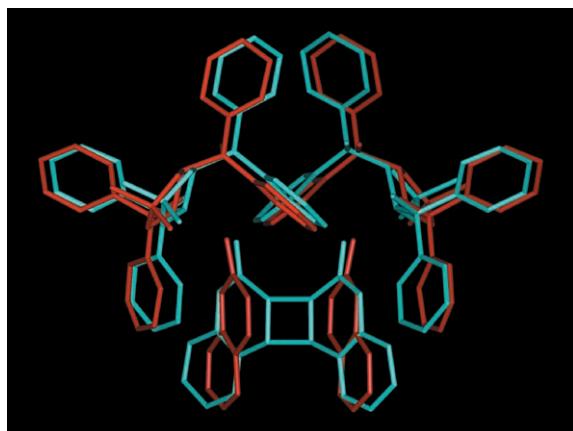


Abbildung 11. Überlagerung der Strukturen von Edukten und Produkt der Photodimerisierung von Cumarin in der Einschlussverbindung mit TADDOL **1a**. Es handelt sich um einen seltenen Fall von Einkristall-zu-Einkristall-Reaktion.<sup>[178]</sup> In Rot ist die Struktur eines 1:1-Wirt-Gast-Komplexes von Cumarin mit **1a** gezeigt. Der Kristall wird belichtet, bis vollständige Photodimerisierung eingetreten ist, er bleibt erhalten, und die anschließende Röntgenstrukturanalyse ergibt die Struktur des 1:2-*anti*-Kopf-Kopf-Dimer-Einschlusskomplexes mit **1a** (hellblau).

den sicherlich neuen Anläufe gemacht werden, und einige der genannten Reaktionen werden zweifellos auf das erforderliche Niveau von mindestens 90% Enantiomerenreinheit gehievt werden.

## 8. TADDOL-Derivate als Reagenzien und als Liganden in Metallkomplexen für enantioselektive Transformationen

Die in Abschnitt 7 beschriebene starke Tendenz zur Cokristallisation mit H-Brückenacceptoren, die dabei in chiraler Umgebung fixiert werden, macht TADDOLe zu neuartigen Werkzeugen für die Enantiomerenentrennung („chirale Sortiermaschinen“) und für enantioselektive Festkörperreaktionen („chirale Schraubstöcke“). Die dafür verantwortlichen Wechselwirkungen sind natürlich auch in geeignet gewählten Lösungsmitteln vorhanden (siehe NMR-Verschiebungssreagentien in Abschnitt 6). Viel wichtiger ist aber die aus den Strukturuntersuchungen (Abschnitte 4 und 7) gewonnene Erkenntnis, dass die TADDOL-Derivate für die Komplexierung von Metallzentren strukturell prädisponiert sind, da die Heteroatome an den Diarylmethyleinheiten – mit wenigen Ausnahmen – nahe beieinander stehen, bereit als chelatisierende, konformativ fixierte Liganden mit wohldefinierter Geometrie. Damit ergibt sich für den Synthetiker die bisher wichtigste Anwendung des TADDOL-Systems: die enantioselektive Synthese – schließlich ist die Racematspaltung keine Reaktion, und die Festphasenphotoreaktionen sind ein Spezialfall und nicht ohne Weiteres für die industrielle Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen in großem Maßstab geeignet. Außerdem dürften TADDOL-Derivate auch Bedeutung als stöchiometrisch einsetzbare chirale Reagenzien erlangen. In den folgenden Abschnitten werden zunächst Anwendungen in der Chemie von Hauptgruppenmetallderivaten (Li, Na, Mg, Al) und für stöchiometrische Umsetzungen behandelt (Abschnitt 8.1), dann die am

intensivsten untersuchten Ti-TADDOLat-vermittelten Reaktionen (Abschnitt 8.2) und schließlich der Einsatz als Liganden an Übergangsmetallzentren (Abschnitt 8.3). Dabei wird klar werden, dass TADDOL-Derivate auch als chirale Werkzeuge für chemische Umwandlungen (gewissermaßen als chirale Pinzetten, Zangen, Hämmer, Meißel, Feilen und Schraubenzieher für Moleküle) dienen können, wobei in manchen Fällen über Rekordergebnisse, in anderen sicherlich nur über viel versprechende Ansätze zu berichten sein wird.

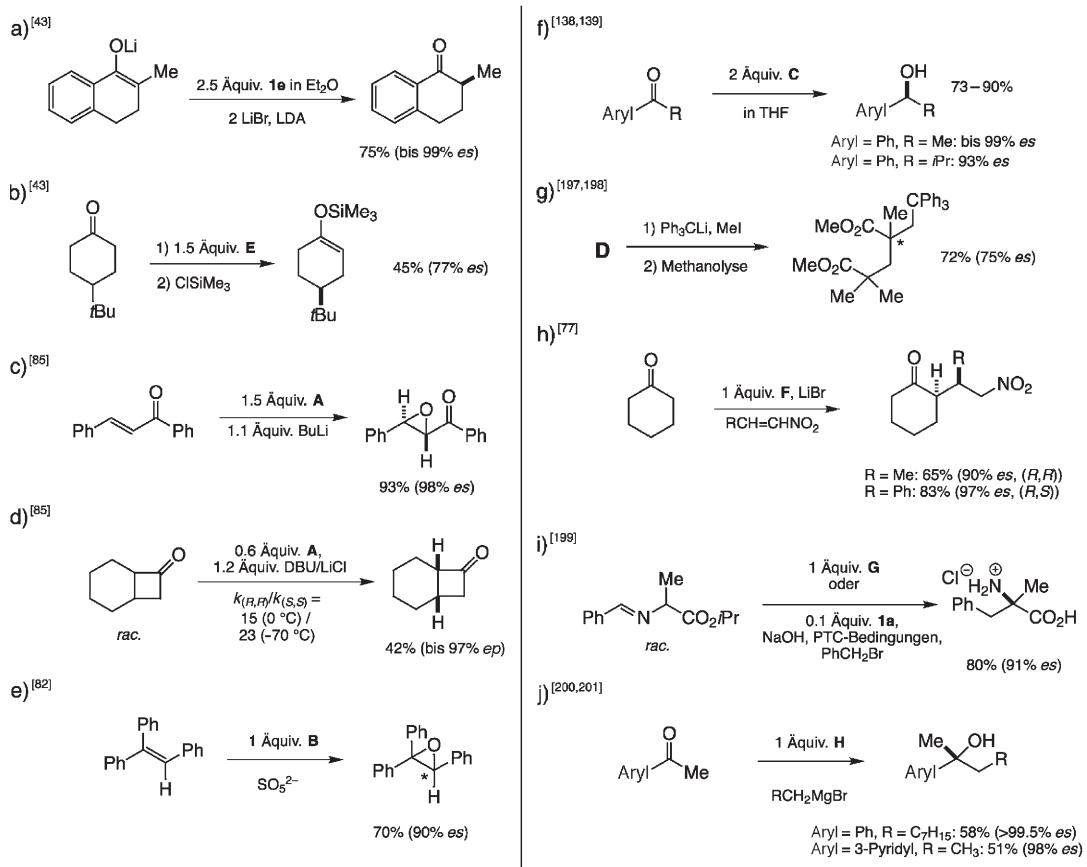
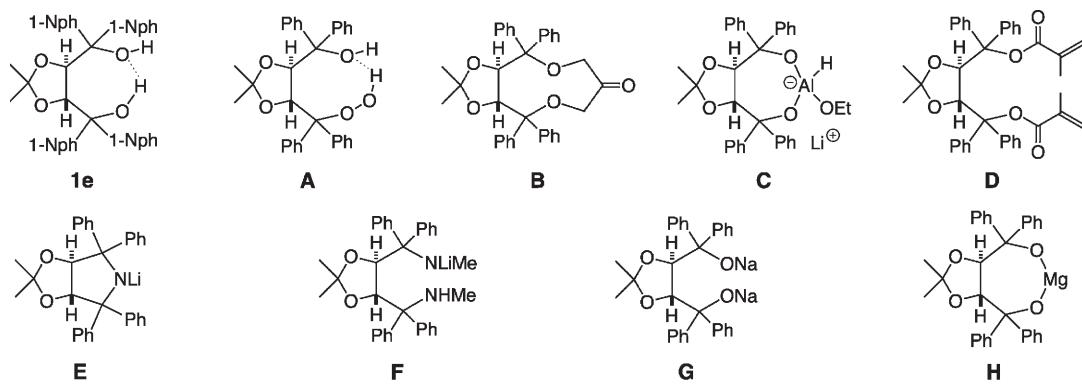
### 8.1. Chirale Säuren, Basen, Oxidations-/Reduktionsmittel und Zusätze aus TADDOLen und TADDAMINen

Ausgewählte Beispiele für die in der Überschrift genannten Anwendungen sind in Schema 10 zusammengestellt. Zunächst einmal kann die Acidität von TADDOLen für enantioselektive Protonierungen von achiralen Enolaten genutzt werden, letztlich z.B. für die Umwandlung eines *rac*-Ketons in die enantiomerenreine Form (Schema 10a).<sup>[202, 203]</sup> Erste Versuche haben gezeigt, dass mit den Li-Amiden **E** oder **F** von TADDAMINen (aus TADDOLen durch OH/NR<sub>2</sub>-Substitution hergestellt, siehe Abschnitt 3) eine der enantiotopen CH<sub>2</sub>-Gruppen von 4-*tert*-Butylcyclohexanon bevorzugt deprotoniert wird (Schema 10b, siehe Arbeiten von Koga<sup>[204]</sup> und Simpkins et al.<sup>[205]</sup>) oder das achirale Li-Enolat von Cyclohexanon hoch enantioselektiv an Nitroolefine addiert (Schema 10h, siehe Ergebnisse von Koga et al.<sup>[204, 206]</sup> und Übersichten über Struktur und Reaktivität von Li-Enolaten<sup>[207, 208]</sup>).

Das überraschend stabile Hydroperoxid TADOOH **A** wird mit BuLi (stöchiometrisch) oder mit DBU/LiCl (katalytisch) deprotoniert und für die Epoxidierung von ungesättigten Phenylketonen eingesetzt; TADOOH reagiert (enantioselectiv) schon bei tiefer Temperatur mit Cyclobutanonen unter Baeyer-Villiger-Oxidation (Schema 10c, d)<sup>[209, 210]</sup>. Das von Dihydroxyaceton und TADDOL abgeleitete Keton **B** wurde als Katalysator – es bildet sich ein Dioxiran – für enantioselektive Epoxidierungen mit Caroscher Säure (H<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>, Oxon<sup>[211]</sup>) eingesetzt (Schema 10e).

Reduktionen von Arylketonen gelingen mit dem Lithiumalanatderivat **C** von TADDOL mit hohen Enantioselektivitäten (Schema 10f); für diese Reduktion gibt es heute hervorragende katalytische Varianten, z.B. die Corey-Itsuno-Reduktion.<sup>[212]</sup> Nützlich an der hier vorgestellten Methode ist die Tatsache, dass in vielen Fällen die Enantiomerenreinheit der Produkte während der Aufarbeitung bis >99% gesteigert wird, indem man die „Affinität“ des TADDOLs zu H-Brückendonoren nutzt, d.h. den Rohproduktrückstand mit Hexan digiert, wodurch das im Unterschuss vorhandene Enantiomer bevorzugt in Lösung geht und das Haupt-Enantiomer vom TADDOL zurückgehalten wird.

Bei den in Schema 10 gezeigten enantioselektiven C-C-Verknüpfungen dient das TADDOL im Falle der Bildung von Glutarsäureestern als kovalent gebundener \*RO-Teil eines Edukt-Diesters (**D**, Schema 10g), im Falle der Herstellung von  $\alpha$ -verzweigten Aminosäuren scheint ein Na-TADDOLat **G** als Phasentransfer-Katalysator zu fungieren, und im Falle der Grignard-Addition an aromatische, heteroaromatische



Schema 10. Verwendung des TADDOLs **1e** und der Derivate **A–H** als Reagenzien (a–d, f–h), als stöchiometrische Zusätze (e, h–j) oder als Katalysatoren (i) in enantioselektiven Protonierungen (a), Deprotonierungen (b), Oxidationen (c–e), Reduktionen (f) und C–C–Verknüpfungen (g–j). Die angegebenen Literaturstellen enthalten meist weitere Beispiele. Die Konfiguration der mit einem Stern markierten Chiralitätszentren wurde nicht bestimmt. (LDA = Lithiumdiisopropylamid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; PTC = Phasentransfer-Katalyse.)

und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone fungiert das stöchiometrisch zugesetzte Mg-TADDOLat **H** (Schema 10g) als chirale Lewis-Säure und verursacht Rekordselektivitäten, bei denen gaschromatographisch nur *ein* Enantiomer nachweisbar ist.

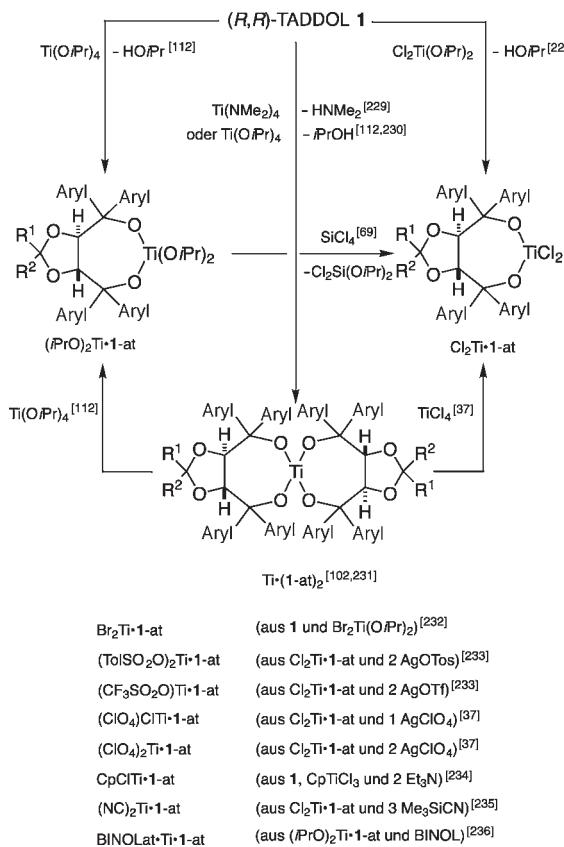
Vor allem die neuen stickstoff- und schwefelhaltigen TADDOL-Derivate (Abbildung 2 sowie Abbildung 5 links und Mitte) dürften für viele andere stöchiometrische Anwendungen geeignet sein. Dabei sollten wir aber nicht vergessen, dass dazu größere Materialmengen des Hilfsstoffs (Molekulmasse von **1a**: 466 Da) manipuliert werden müssen, und es sei in diesem Zusammenhang auf Abschnitt 9 über polymer- und festphasengebundene TADDOLs verwiesen.

## 8.2. Titan-TADDOLate in der enantioselektiven Synthese

Neben Racematspaltungen und Festkörperreaktionen ist das Hauptanwendungsgebiet der TADDOLs bisher die durch Ti-TADDOLate vermittelte enantioselektive Synthese. Dabei sind zwei Reaktionstypen zu unterscheiden: a) die nucleophile Addition an Aldehyde, Ketone,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen, Ester, Anhydride und Nitroolefine oder auch Reaktionen von Nucleophilen mit Halogenierungs- und Oxidationsmitteln, bei denen das eigentliche Nucleophil ein  $\text{Nu-TiX} \cdot$  TADDOLat sein kann,<sup>[213]</sup> und b) Lewis-Säure-

katalysierte Umsetzungen, bei denen Elektrophile durch  $X_2\text{Ti}$ -TADDOLate aktiviert werden, z.B. für Sulfoxidierungen, Epoxidierungen, Baeyer-Villiger-Oxidationen, Cyclopropanierungen oder [2+2]-, [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionen. In den  $X_2\text{Ti}$ -TADDOLaten kann die Donorstärke oder Anionstabilität der Gruppen X, und damit die Lewis-Acidität des Titanates,<sup>[214, 215]</sup> von Amid ( $\text{NR}_2$ ) über Cyclopentadienid, Alkoholat, Phenolat, Sulfonat, Bromid und Chlorid bis hin zu Fluorid variiert werden.<sup>[216]</sup> Wie auch bei klassischen Lewis-Säure-abhängigen Reaktionen, z.B. der Friedel-Crafts-Acylierung, sind oft stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure erforderlich,<sup>[217–226]</sup> weil diese stärker an das Produkt als an das zu aktivierende Edukt-Elektrophil binden kann.

Bevor in den folgenden Abschnitten diese beiden Reaktionstypen behandelt werden, sind einige Bemerkungen zur Herstellung und In-situ-Bildung von Ti-TADDOLaten angebracht (Schema 11). Es gibt zahlreiche Synthesevorschriften, nach denen verschiedene Autoren die Komplexe erhalten und in die Reaktionen einsetzen. Meistens werden die TADDOLe mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  oder  $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$  in Toluol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder anderen aprotischen Solventien umgesetzt, und im ersten Fall wird 2-Propanol zusammen mit dem Lösungsmittel abge-



Schema 11. Herstellung und In-situ-Bildung von Ti-TADDOLaten durch Ligandenaustausch. Das Spirotitanat von **1a** ist eine stabile Lagerform und dient zur Herstellung reiner TADDOLate vom Typ  $X_2\text{Ti} \cdot \mathbf{1a}$ -at durch „Symproportionierung“, es wird manchmal auch selbst als Katalysator verwendet. Vor allem  $\text{Cl}_2\text{Ti}$ -TADDOLate werden oft in Gegenwart von  $i\text{PrOH}$  verwendet, sodass auch Brønsted-Katalyse ( $\text{HCl}!$ ) bei den Umsetzungen eine Rolle spielen kann.<sup>[203, 227]</sup> Die Literaturstellen enthalten typische Vorschriften oder zumindest Angaben für die Herstellung der entsprechenden Titanate. (Tos = 4-Toluolsulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, BINOL = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl.)

pumpt; im zweiten Fall kann so nur ein Äquivalent des Alkohols entfernt werden,<sup>[228]</sup> d.h., es bleibt ein Komplex des Typs  $\text{Cl}_2\text{Ti} \cdot \mathbf{1a}$ -at  $\cdot i\text{PrOH}$  zurück. Vielfach werden Lösungen von TADDOL und  $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$  direkt eingesetzt, sodass verschiedene Ti-TADDOLate, zusammen mit  $i\text{PrOH}$  und  $\text{HCl}$ , im Gleichgewicht miteinander vorliegen können; auch wird die Zugabe von Molekularsieb empfohlen, welches höchstens Spuren von Wasser, aber keinesfalls  $i\text{PrOH}$  binden kann. Wenn dann auch noch ein  $C_1$ -symmetrisches TADDOL mit zwei verschiedenen Resten in 2-Stellung am Dioxolanring verwendet wird, kann die katalytisch wirksame Mischung auch noch *cis/trans*-isomere Komplexe (z.B. die  $\text{XYTi} \cdot \mathbf{1b}$ -ate) enthalten. Einheitliche  $X_2\text{Ti}$ -TADDOLate entstehen dagegen durch 1:1-Umsetzung eines Spirotitanates  $\text{Ti} \cdot \mathbf{1a}$ -at<sub>2</sub> mit  $\text{TiX}_4$ . Die Spiroverbindung wird am besten durch Reaktion von  $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$  mit TADDOL im Verhältnis 1:2 und Abpumpen des gebildeten Dimethylamins hergestellt; die aus **1a** erhaltene Stammverbindung ist ein kristalliner Feststoff, an der Luft stabil genug, um als Lagerform zu dienen, von der man gewünschte Mengen offen einwägen kann. Ein anderer Trick zur Herstellung eines reinen  $\text{Cl}_2\text{Ti}$ -TADDOLates ist die Umsetzung des zugehörigen  $(i\text{PrO})_2$ -Derivates mit  $\text{SiCl}_4$  (unter Abpumpen von  $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{O}i\text{Pr})_2$ ). Für Einzelheiten, die oft entscheidend für die Reproduzierbarkeit der in den folgenden Abschnitten und Schemata diskutierten bzw. gezeigten Resultate sein können, muss der Leser auf die Literatur verwiesen werden (siehe auch Übersichtsartikel, in denen chirale Titanate behandelt werden<sup>[27, 218, 226, 237–240]</sup>).

### 8.2.1. Nucleophile Additionen in Gegenwart von Ti-TADDOLaten und Reaktionen von nucleophilen TADDOLato-Ti-Derivaten

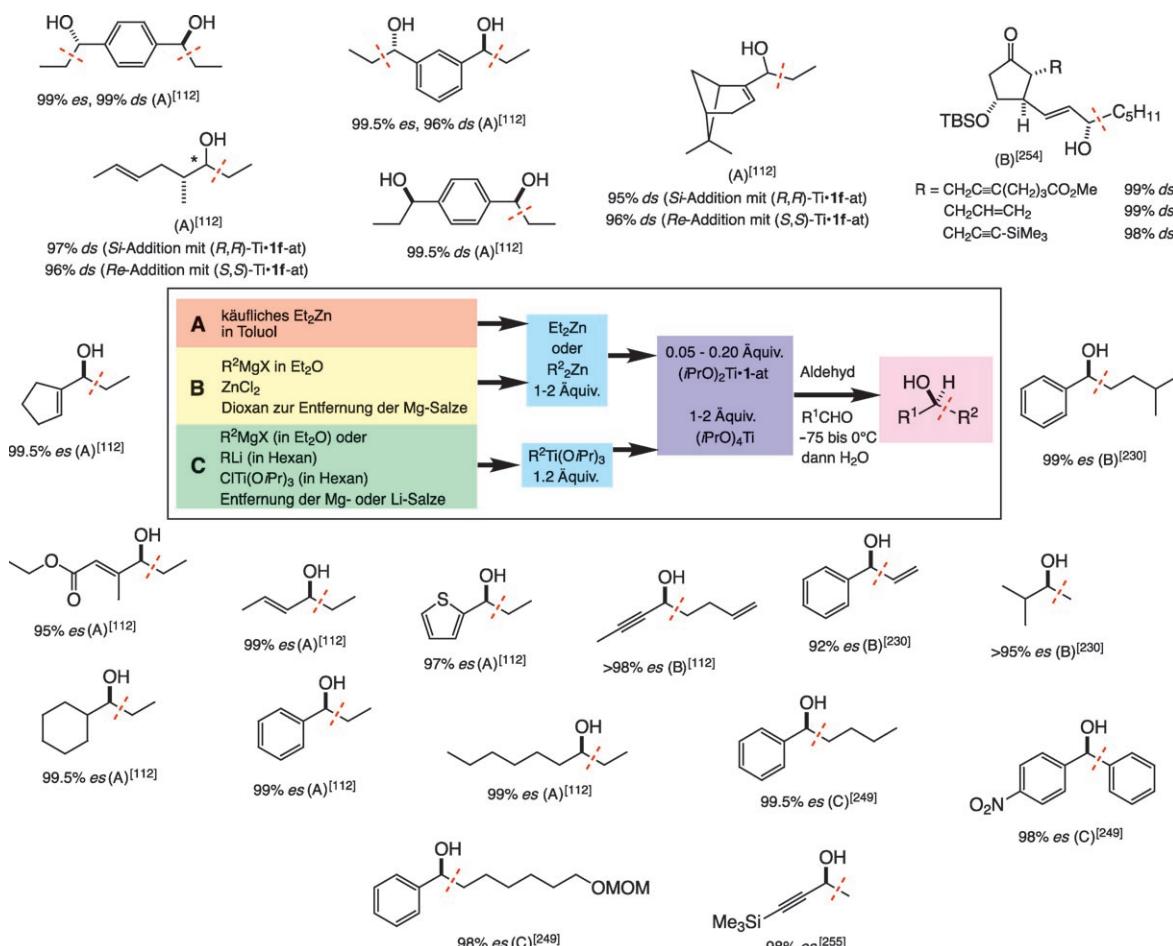
Nachdem bei der allerersten Anwendung eines TADDOLs gezeigt worden war, dass die „Grignard-Addition“ an Aldehyde enantioselektiv wird, wenn  $\text{XMg}$  (oder auch  $\text{Li}$ ) der metallorganischen Verbindung durch  $(\text{R}^*\text{O})_3\text{Ti}$  ausgetauscht wird, war es nahe liegend, nach einer katalytischen Variante zu suchen. Da die gängigen polaren Metallderivate viel zu reaktiv sind, um bei üblichen Reaktionstemperaturen eines Katalysators zu bedürfen, war der Weg zurück von Grignard zu Frankland vorgezeichnet, der vor über 150 Jahren mit der Herstellung von Alkylzinkreagentien das Tor zur Chemie der organischen Metallverbindungen aufgestoßen hatte,<sup>[241]</sup> und Alkylzinkreagentien reagieren selbst bei Raumtemperatur schlecht mit Aldehyden. Noyori et al. hatten gezeigt, dass chirale Aminoalkohole als (basische!) Katalysatoren für hoch enantioselektive Additionen von Diethylzink an Aldehyde dienen können,<sup>[242]</sup> und Ohno et al. fanden, dass eine Mischung aus dem achiralen  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  und dem Bistriflamid von  $(R,R)$ -1,2-Cyclohexandiamin (im Verhältnis bis 5000:1) diese Reaktion ebenfalls hervorragend (Lewis-sauer!) enantioselektiv katalysiert.<sup>[243–245]</sup> Leider sind nur wenige Organozink-derivate käuflich,<sup>[246]</sup> und die Herstellung von reinen Zinkverbindungen ist nicht beliebt.<sup>[243, 247]</sup>

In unserer Arbeitsgruppe wurde dann entdeckt,<sup>[231]</sup> dass auch 0.05–0.20 Äquivalente Diisopropoxy-Ti-TADDOLat,  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \mathbf{1a}$ -at, und zwar nur in Gegenwart eines Überschus-

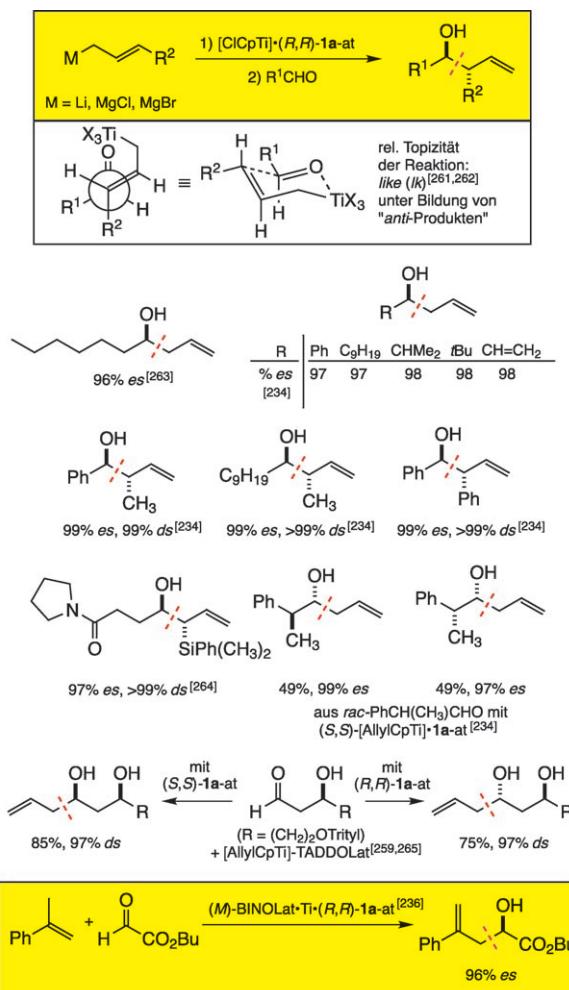
ses an  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$ , die Addition von Diethylzink an Aldehyde höchst enantioselektiv katalysieren; zudem entwickelten wir einfache Vorschriften für die In-situ-Bildung von anderen Organozinkverbindungen aus Li- oder  $\text{XMg}$ -Vorstufen.<sup>[230, 248]</sup> Auch die auf demselben Weg zugänglichen organometallischen Titanate  $\text{RTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  addieren (unter besserer stöchiometrischer Nutzung der zu übertragenden Gruppe R als mit  $\text{R}_2\text{Zn}!$ ) in Gegenwart von Ti-TADDOLat hoch enantioselektiv an Aldehyde,<sup>[249]</sup> was deshalb besonders bemerkenswert ist, weil diese Organotitanate schon bei  $-60^\circ\text{C}$  – aber nicht enantioselektiv – mit Aldehyden reagieren<sup>[27]</sup> (zum Thema mechanistische Untersuchungen siehe Abschnitt 10). Die Ti-TADDOLat-katalysierte Addition von C-Nucleophilen an Aldehyde erwies sich als die breitest anwendbare, höchst enantioselektive Variante dieses Reaktionstyps (gewissermaßen als Messlatte<sup>[250]</sup>; siehe Schema 12). Oft, aber nicht immer, liefert das TADDOL mit 2-Naphthylgruppen Rekordwerte.<sup>[112, 230, 251]</sup> Substituenten – bis hin zu 4-Dimethylamino – an der Phenylgruppe haben fast keinen Einfluss auf die Selektivität.<sup>[102, 252]</sup> Carbocyclische und carbobicyclische TAD-

DOL-Analoga ergeben keine besseren Resultate,<sup>[44, 50, 51]</sup> und andere als Isopropyltitanate sind schlechter geeignet.<sup>[253]</sup> Die Methode ist auf alle Typen von Aldehyden anwendbar, sofern diese keine zur Chelatisierung von Metallen verfügbare weitere funktionelle Gruppe enthalten; bei chiralen Aldehyden wird der – diastereoselektive – Verlauf der Reaktion vom Ti-TADDOLat diktiert. Auch die Struktur des Nucleophils kann in weiten Grenzen variieren, solange es wiederum keine zu Fünf- oder Sechsring-Chelatbildung befähigten Heteroatome enthält.

Auch 1:1-at-Komplexe aus Ti-TADDOLaten und  $\text{RLi}$  oder  $\text{RMgX}$  wurden getestet,<sup>[231, 256]</sup> ergaben aber selten Enantioselektivitäten über 90 %. Additionen von allylischen Nucleophilen gelingen am besten – stöchiometrisch – mit Duthalers  $\text{CpTi-TADDOLat}$ -Komplexen oder – katalytisch – durch die En-Reaktion mit aktivierten Aldehyden (Schema 13). Beispiele für andere nucleophile Additionen, auch unter Reduktion von Ketonen, sind in Schema 14 zusammengestellt, und Reaktionen von TADDOLato-Ti-Enolaten finden sich in Schema 15.

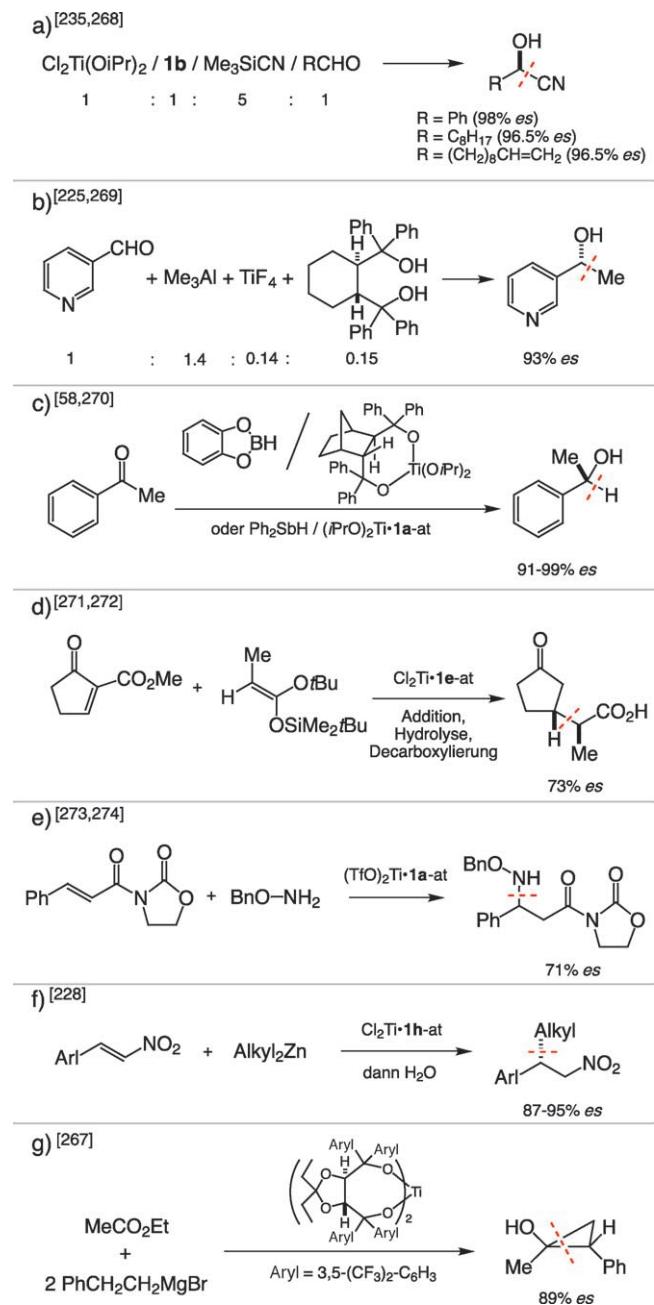


Schema 12. Nucleophile Additionen von metallorganischen Verbindungen RM an Aldehyde in Gegenwart von substöchiometrischen Mengen von  $(i\text{PrO})_2\text{Ti-TADDOLat}$ en sowie In-situ-Bildung (Methoden B und C) salzfreier Lösungen von  $\text{R}_2\text{Zn}$ <sup>[246]</sup> und  $\text{RTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  aus Grignard-Reagentien oder Li-Verbindungen in Diethylether, THF, Hexan oder Toluol. Die neu gebildeten C-C-Bindungen sind durch gestrichelte Linien markiert. Die Additionen erfolgen von der *Si*-Seite der Aldehyd-Carbonylgruppe mit (*R,R*)- und von der *Re*-Seite mit (*S,S*)-TADDOL als Hilfsstoff (relative Topizität *unlike* (*ul*)). In den meisten hier gezeigten Beispielen wurde das  $\beta$ -Naphthyl-funktionalisierte TADDOL **1f** eingesetzt. Die angegebenen hohen Selektivitäten werden nur in Gegenwart eines Überschusses an  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  erzielt. Es müssen nicht unbedingt zwei verschiedene Metallspezies ( $\text{Ti}^{\text{IV}}/\text{Zn}^{\text{II}}$ ) im Reaktionsgemisch vorhanden sein (bei Methode C nur Titanate!). Man beachte, dass die C-C-Verknüpfungsreaktion die enantioselektive Herstellung von sekundären Alkoholen  $\text{RCH}(\text{OH})\text{R}'$  mit sehr ähnlichen Resten R (Alkyl/Alkyl' oder Aryl/Aryl') ermöglicht, was z.B. durch Reduktion entsprechender Ketone oder Hydroborierung entsprechender Olefine nicht gelingen kann. (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, MOM = Methoxymethyl.)

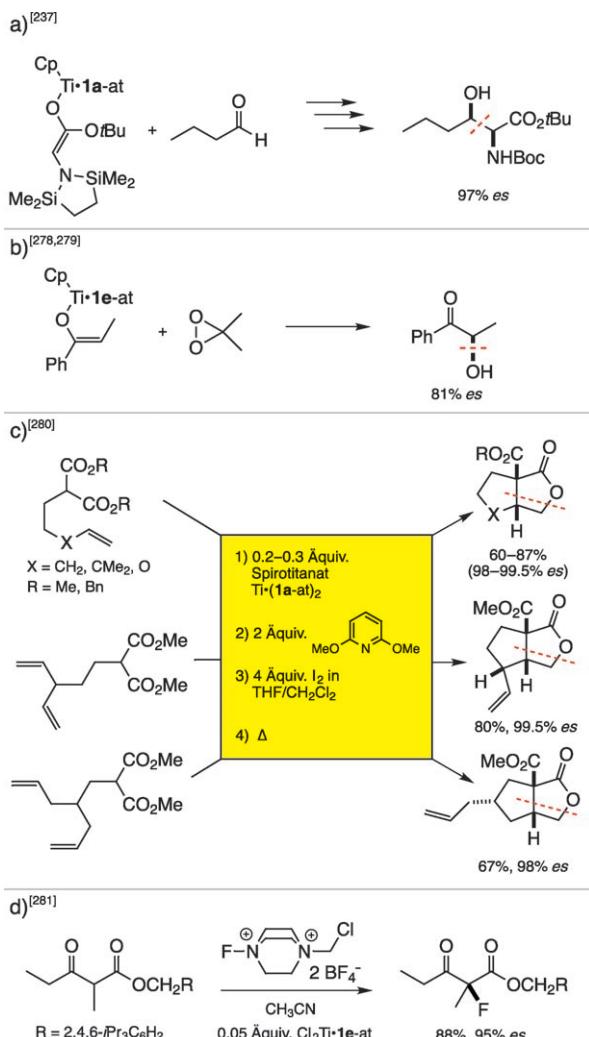


Schema 13. Enantioselektive Übertragung von Allylgruppen auf Aldehyde (unter Bildung eines oder zweier neuer Stereozentren) mit Allyl(cyclopentadienyl)-Ti-TADDOLaten<sup>[237]</sup> oder durch Lewis-Säure-katalysierte En-Reaktion.<sup>[236]</sup> Mit einfachen Allylderivaten des Zinks oder über at-Komplexe<sup>[231, 257]</sup> werden geringere Enantioselektivitäten erzielt. Das zur Herstellung des Duthaler-Reagens eingesetzte  $[\text{CpTiCl}_3]$  kann nach der Umsetzung wiedererzeugt (gewissermaßen zurückgewonnen) werden; substituierte Allylgruppen ( $\text{R}' \neq \text{H}$ ) werden, wie auch von nichtchiralen Allyltitanaten,<sup>[258]</sup> bevorzugt mit relativer *Ik*-Topizität übertragen (beim gezeigten Silylderivat *ul* wegen Umkehr der CIP-Prioritätsreihenfolge). Bemerkenswert ist die vom TADDOLat „diktierte“ diastereoselektive Addition des Allyl-Cp-Titanates an *ungeschützte* 3-Hydroxyaldehyde.<sup>[259]</sup> Die En-Reaktion liefert generell mit Ti-BINOLaten höhere Selektivitäten als mit Ti-TADDOLaten;<sup>[236, 260]</sup> die im gezeigten Beispiel verwendete Lewis-Säure ist ein Spirotitanat mit den beiden zweizähnigen Liganden BINOLat und TADDOLat (eine Art „Hochzeit“ zwischen zwei Systemen!). (Trityl = Triphenylmethyl.)

Das  $(i\text{PrO})_2\text{Ti}$ -TADDOLat kann auch zur enantiomeren-differenzierenden Umesterung,<sup>[282]</sup> zur Lacton-<sup>[283]</sup> und Azlacton-Ringöffnung<sup>[284]</sup> sowie zur enantioselektiven Öffnung von *meso*-Fünfring-Anhydriden<sup>[285, 286]</sup> und *meso*-*N*-Sulfonylimiden<sup>[287]</sup> verwendet werden. Vor allem die zu Halbestern hoher Enantiomerenreinheit führende Anhydrid-Ringöffnung erwies sich als generell anwendbar und dürfte eine Alternative zur ebenfalls Halbester produzierenden enzymatischen Verseifung bzw. Veresterung<sup>[288]</sup> entsprechender Dicarbonsäure-derivate darstellen;<sup>[289]</sup> für Angaben über die Durchführung der Reaktion und einige Beispiele siehe Schema 16.

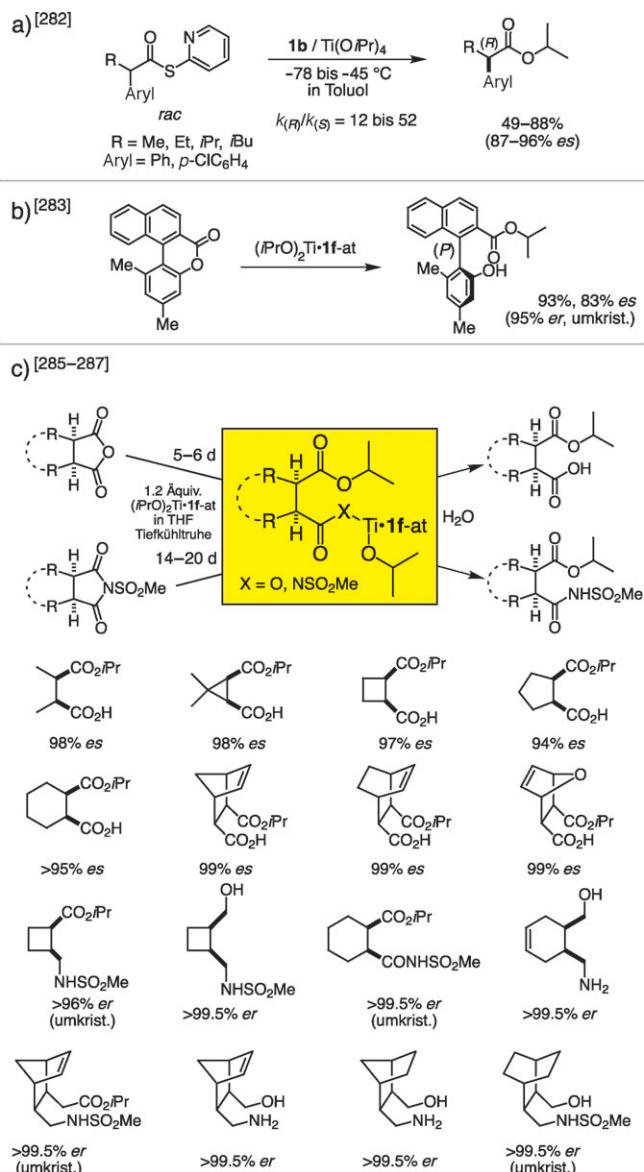


Schema 14. Enantioselektive Ti-TADDOLat-vermittelte 1,2- und 1,4-Additionen an Carbonylverbindungen und Nitrostyrole. a) Die Cyanhydrinreaktion, welche – je nach Art des Aldehydes (aliphatisch/aromatisch) und je nach Herstellung des Reagens (mit/ohne Aufwärmen; mit/ohne Molekularsiebzugabe) – verschiedene Ausbeuten und Stereoselektivitäten ergibt, liefert unter optimalen Bedingungen Cyanhydrine des Typs  $\text{Alkyl}-\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$  und  $\text{Aryl}-\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$  in 80–90% Ausbeute mit >97% es. b) Titanfluorid-katalysierte Addition von  $\text{Me}_3\text{Al}$  an einen Aldehyd in Gegenwart des Cyclohexananalogs von TADDOL. c) Ketoreduktionen gelingen enantioselektiv mit Catecholboran oder Stiboran (radikalischer Mechanismus?) durch Zugabe des  $(i\text{PrO})_2\text{Ti}$ -TADDOLats oder des Norbornananalogs; siehe auch die Hydrosilylierungen in Abbildung 12. d–f) Michael-Additionen gelingen nicht mit hohen Enantioselektivitäten; im Falle der Addition (f) von Dialkylzinkreagentien an Nitrostyrole kann die Enantiomerenreinheit durch Kristallisation auf der Stufe der Reduktionsprodukte  $\text{Aryl}-\text{CH}(\text{RCH}_2)\text{NH}_2$  erhöht werden. g) Die Bildung von Cyclopropanolen aus Estern und Grignard-Verbindungen mit  $\beta$ -H-Atomen<sup>[266]</sup> in Gegenwart von Titanaten kann mit dem TADDOLat, das vier 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylgruppen trägt, am besten enantioselektiv gelenkt werden (Vorschlag für einen Mechanismus siehe Lit. [267]).



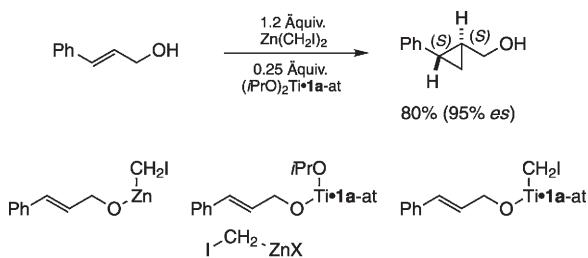
Schema 15. Reaktionen von TADDOLato-Ti-Enolaten mit Elektrophilen. a) Die CpTi-Enolate mit TADDOLat-Liganden addieren generell mit schlechterer Selektivität an Aldehyde als die entsprechenden Allyltitanate (siehe Schema 13; das hier gezeigte Beispiel ist eine Ausnahme<sup>[275, 276]</sup>), besser funktionieren Kohlenhydratederivate (Diacetonglucose, DAGO). b) Auch die Hydroxylierung mit Dioxiran verläuft mit enttäuschender Selektivität. c) Die hoch enantioselektiven Cyclisierungen von  $\omega$ -Pentenylmalonestern nach Taguchi et al.<sup>[277]</sup> beruhen auf der intramolekularen Alkylierung von TADDOLato-Ti-Malonesterenolat-Komplexen durch Iodoniumionen, gefolgt von Lactonbildung. d) Ein Acetessigesterenolat wird unter dem Einfluss eines  $\text{Cl}_2\text{Ti}$ -TADDOLates enantioselektiv fluoriert. (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.)

Die hier dargestellten Anwendungen von Ti-TADDOLaten, vor allem für nucleophile Additionen, sind Beleg für die Vielseitigkeit dieser Hilfsstoffe zur enantioselektiven Herstellung einfacher Syntheseedukte, aber auch zur Durchführung diastereoselektiver Transformationen an komplexen Synthesezwischenprodukten. Es ist in den meisten Fällen nicht untersucht worden und würde schwieriger kinetischer und spektroskopischer Untersuchungen bedürfen, um herauszufinden, ob (und bei welchen der besprochenen Reaktionen) das Nucleophil direkt von einer Nu-TiX(TADDOLat)-Spezies auf das elektrophile Zentrum übertragen wird oder ob das Ti-TADDOLat als chirale Lewis-Säure das Elektrophil aktiviert, worauf ein nicht chirales Nucleophil angreift (siehe Abschnitt 8.2.2).



Schema 16. Enantioselektive Bildung von Isopropylestern durch *iPrO*-Übertragung von (*iPrO*)<sub>2</sub>Ti-TADDOLaten. a) Die gezeigten racemischen „Aktivester“ von Pyridinthsiole werden (unter kinetischer Racematspaltung mit In-situ-Rückführung) in 2-Arylalkansäureisopropylester überführt. b) Phenolische Lactone werden ebenfalls unter „dynamischer“ Racematspaltung zu axial-chiralen Biphenylestern geöffnet. c) Die Anhydride von *meso*-Bernsteinsäurederivaten und die zugehörigen *N*-Sulfonylsuccinimide werden vom Diisopropoxy-Ti-TADDOLat mit 2-Naphthylgruppen zu Halbestern bzw. Sulfonamidoestern geöffnet. Die Selektivität ist weitgehend strukturunabhängig und liegt bei den Anhydriden im Bereich 95–99, bei den Imiden 85–95% es, wobei die Amidoester leicht durch Umkristallisation weiter angereichert werden können (daher die Angabe % er statt % es!). Die Abtrennung der Produkte vom TADDOL nach der Hydrolyse geschieht durch Extraktion der Carbonsäuren bzw. der *N*-Acylsulfonamide in wässriger Alkalilauge. Die Halbestere lassen sich leicht in  $\gamma$ -Lactone überführen, und aus den Amidoestern sind durch Reduktion Hydroxysulfonamide oder 4-Aminoalkohole zugänglich (siehe die Beispiele in den unteren beiden Formelreihen von (c)). (Die Umwandlung von *meso*-Edukten in chirale Produkte unter Differenzierung enantiotoper Gruppen (hier werden bei „normaler“ CIP-Prioritätsreihenfolge bevorzugt die *Re*-Carbonylgruppen von Isopropoxid angegriffen) wird auch „Desymmetrisierung“ genannt ( $C_s$ -symmetrische Edukte  $\rightarrow$   $C_1$ -symmetrische Produkte); ein hervorragender Übersichtsartikel zu diesem Thema<sup>[290]</sup> bietet die Möglichkeit, die Ti-TADDOLat-Methode zur Herstellung von Halbestern und deren Folgeprodukten mit anderen Verfahren zu vergleichen.)

Ein interessantes Beispiel ist die in Gegenwart von 0.25 Äquivalenten  $(i\text{PrO})_2\text{Ti}\cdot\mathbf{1a}\text{-at}$  enantioselektiv verlaufende Simmons-Smith-Cyclopropanierung, welche sich nicht eindeutig einem der in Abschnitt 8.2.1 und 8.2.2 besprochenen Reaktionstypen zuordnen lässt<sup>[291, 292]</sup> (Schema 17).



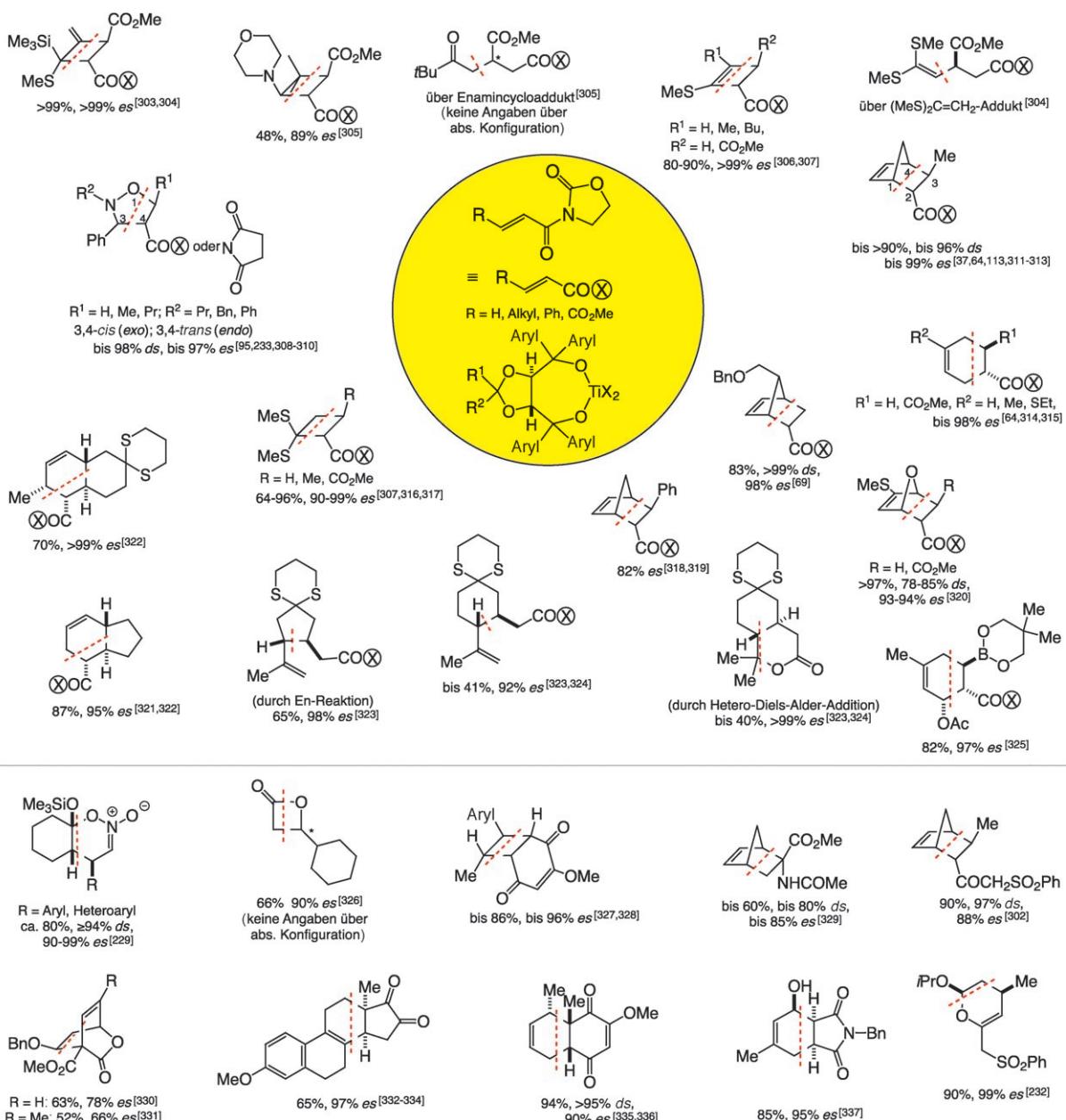
Schema 17. Enantioselektive Simmons-Smith-Reaktion in Gegenwart eines Diisopropoxy-Ti-TADDOLates.<sup>[291]</sup> Die Diastereoselektivität dieser Cyclopropanierung wird gewöhnlich über die Bildung eines Zinkalkoholates und anschließende intramolekulare Carben-Übertragung formuliert (siehe Intermediat **A**). In Gegenwart der Titanate könnte – zwei von mehreren Möglichkeiten – das Carben an die Doppelbindung eines chiralen Ti-Alkoholats addiert werden (**B**), oder es könnte ein Ti-analoges Simmons-Smith-Intermediat **C** entstehen. Im Fall von **B** würde das Ti-TADDOLat „nur“ dem Allylalkohol diastereotope Seiten an den trigonalen Zentren verleihen (für den Angriff eines achiralen Elektrophils), im Fall **C** könnte das Ti-Zentrum Lieferant des elektrophilen Carbens sein. Beim gegenwärtigen Stand des Wissens ist es nicht möglich, diese Reaktion nach Reaktivitätskriterien (Abschnitt 8.2.1 und 8.2.2) zuzuordnen. Für eine Diskussion über enantioselektive Simmons-Smith-Reaktionen, einschließlich anderer chiraler Hilfsstoffe und eines Mechanismusvorschlags, siehe Lit. [293, 294].

### 8.2.2. Enantioselektive Cycloadditionen mit $X_2\text{Ti-TADDOLat-Lewis-Säuren}$

Cycloadditionen spielen eine zentrale Rolle in der organischen Synthese, werden durch sie doch gleich zwei neue Bindungen geschaffen und – nach Regeln, die zunächst empirisch aufgestellt worden waren und die uns dann Woodward und Hoffmann erklärt haben<sup>[107]</sup> – bis zu vier neue Chiralitätszentren stereoselektiv gebildet.<sup>[295]</sup> Die [4+2]-Cycloaddition, d. h. die „Homo“- und die „Hetero“-Diels-Alder-Reaktion, kann als eines der wertvollsten „Arbeitspferde“ der Synthese bezeichnet werden. An zweiter Stelle der breit anwendbaren Cycloadditionen rangiert wohl die 1,3-dipolare oder [3+2]-Cycloaddition. Bisher als Synthesevehikel weniger beachtet ist die [2+2]-Cycloaddition, obwohl die dabei gebildeten Vierringe – ähnlich wie Cyclopropane und Epoxide – wegen der Ringspannung leicht zu öffnen sind und damit als willkommene Vorstufen für offenkettige Zielmoleküle dienen können.<sup>[296]</sup> Es ist also wichtig, die von achiralen Reaktanten ausgehenden Cycloadditionsreaktionen enantioselektiv durchführen zu können, wofür es natürlich viele Möglichkeiten gibt. Die Verwendung von TADDOLen als Hilfsstoffe für diese Transformationen (nach steigender Ringgröße geordnet) ist Gegenstand der folgenden Abschnitte. Vergleiche mit anderen Methoden wurden in umfangreichen Übersichtsartikeln über enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen<sup>[297–299]</sup> und [3+2]-Cycloadditionen<sup>[226]</sup> von berufener Seite angestellt.

Obwohl es schon frühere Versuche gab,<sup>[300]</sup> Ti-TADDOLate als Lewis-Säuren für Cycloadditionen einzusetzen, ist es das Verdienst Narasakas, erkannt zu haben, dass 3-Enoyl-1,3-oxazolidin-2-one<sup>[301]</sup> die idealen  $C_2$ -Komponenten für diesen Reaktionstyp sind<sup>[218]</sup> (Schema 18, oben). In einer ganzen Serie von Veröffentlichungen und Patentanmeldungen hat seine Arbeitsgruppe katalytische Varianten mitgeteilt, die Anwendungsbreite aufgezeigt und die Nützlichkeit der Methode für Naturstoff- und Wirkstoffsynthesen<sup>[338]</sup> demonstriert, wobei die Reaktionen ausschließlich mit dem unsymmetrischen TADDOL **1b** (Me/Ph in 2-Stellung des Dioxolanringes) durchgeführt und optimiert wurden. Dies bedeutet nicht, dass man nicht ebenso gute Ergebnisse mit den in größerem Maßstab leichter zugänglichen und besser zu reinigenden  $C_2$ -symmetrischen TADDOLen erzielen kann: Im Falle der Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Crotonoyloxazolidinon hat eine sorgfältige Optimierung gezeigt,<sup>[37]</sup> dass innerhalb der Fehlergrenze gleiche Enantioselektivitäten mit dem 2-Naphthylgruppen tragenden TADDOL-Derivat **1f** erreicht werden können;<sup>[339]</sup> es sei aber daran erinnert, dass die Reaktionsbedingungen, das verwendete Lösungsmittel, vor allem aber die Methode der Katalysator-Präparierung einen gewaltigen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktionen, bis hin zu dessen Umkehrung, haben können (siehe Schema 11 und Einleitung von Abschnitt 8.2).

Acyloxazolidinone von Fumar-, Acryl- und Crotonsäure vereinigen sich Lewis-Säure-katalysiert unter Vierringbildung mit Ketenthioacetalen, Methylthioallenlen oder -acetylenen und Enaminen; die entstandenen Amino- und Bis(methylthio)cyclobutancarbonsäureester lassen sich leicht zu offenkettigen Verbindungen mit nur noch einem Stereozentrum spalten. Auch die entsprechende Addition an Nitrone unterliegt der Lewis-Säure-Katalyse und kann nach Untersuchungen von Jørgensen et al. mithilfe von Ti-TADDOLaten enantioselektiv gelenkt werden.<sup>[340, 341]</sup> Am intensivsten wurde die Diels-Alder-Reaktion der Enoyloxazolidinone bearbeitet, und hierbei wiederum die Addition des Crotonsäurederivates an Cyclopentadien, welche unter geeigneten Bedingungen praktisch quantitativ zu einem einzigen Stereoisomer führt ( $2R,3R$  mit (*R,R*)-TADDOLen). Narasaka et al. haben auch intramolekulare Varianten der Reaktion von Enoyloxazolidinoneinheiten mit Dien- (Diels-Alder-Reaktion) und mit En-Gruppen (En-Reaktion, Hetero-Diels-Alder-Addition) durchgeführt, bei denen in bi- und tricyclischen Produkten bis zu vier neue Stereozentren mit > 99 % Enantioselektivität gebildet werden (Schema 18, Mitte). Cycloadditionen mit anderen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (Chinone, En-1,2-dione, Phenylsulfonylmethylenone, Maleinimide, Amidoacrylate, Pyrone) und mit Nitrostyrolen sind ebenfalls  $\text{Cl}_2\text{Ti-TADDOLat}$ -katalysiert durchgeführt worden und liefern in vielen Fällen praktisch enantiomerenreine Produkte (Schema 18, unten). Beispiele für die Weiterverarbeitung der so in Multigramm-Mengen hergestellten Verbindungen zu komplexeren Systemen sind in Schema 19 gezeigt, wobei der Chiralitätssinn des TADDOLs entsprechend der gewünschten Produktkonfiguration gewählt wird. Bei den allermeisten Reaktionen, welche die in Schema 18 und 19 gezeigten Produkte liefern, wurde die Lewis-Säure durch Mischen von

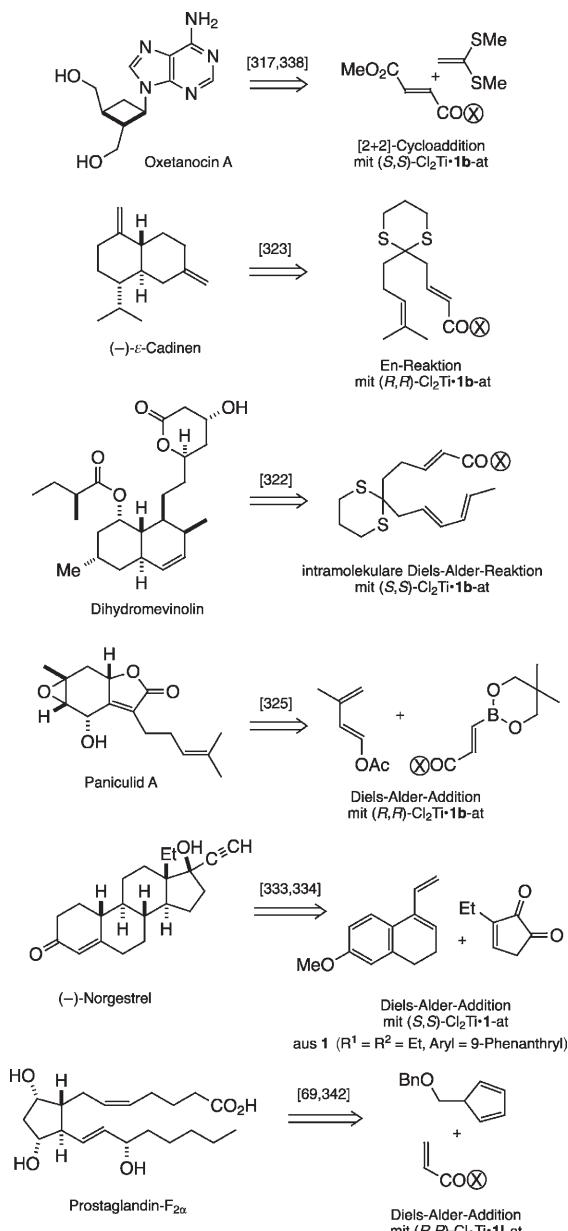


Schema 18. Produkte aus Cycloadditionen von Enoyloxazolidinonen (oben) und anderen Elektrophilen (unten) an elektronenreiche  $\pi$ -Systeme (Eneether, Thioenether, Ketenthioacetale, Enamine, Styrole, Diene, Nitrone) sowie aus En-Reaktionen, jeweils in Gegenwart von  $X_2$ Ti-TADDOLaten durchgeführt. Die gezeigten Enantiomere entstehen bei Verwendung von (*R,R*)-TADDOLen (Vorsicht: Bei Verwendung von TADDOLen mit 1-Naphthylgruppen kann sich der stereochemische Verlauf der Reaktion umkehren<sup>[37, 302]</sup>). Narasaka folgend wurde bisher in vielen Fällen nur das TADDOL **1b** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; ein Acetophenonketal) getestet. Gewöhnlich wird die zu 10–20 Mol-% eingesetzte Lewis-Säure *in situ* ( $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ -TADDOL) ohne Abpumpen flüchtiger Komponenten mit oder ohne Molekularsitzzugabe verwendet, sodass *iPrOH* und eventuell auch  $\text{HCl}$  im Reaktionsmedium vorhanden sind. Das gezeigte Diels-Alder-Produkt aus  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHMe}$  und Cyclopentadien bildet sich mit dem 3,5-Dimethylphenylgruppen tragenden  $\text{Br}_2\text{Ti} \cdot \mathbf{1j}\text{-at}$ ; mit  $\text{Br}_2\text{Ti} \cdot \mathbf{1a}\text{-at}$  bildet sich das Enantiomer in sehr schlechten Selektivitäten.<sup>[302]</sup> Für die Erzeugung von  $X_2$ Ti-TADDOLaten mit  $X \neq \text{Cl}$  siehe Schema 11. Die Hilfsstoff-TADDOLen lassen sich aufgrund ihrer großen Kristallisationsstabilität und des Laufverhaltens bei der Chromatographie in der Regel leicht von den Produkten trennen. Als Faustregel ist festzuhalten, dass sich (bei „normaler“ CIP-Prioritätsreihenfolge) das Nucleophil von der *Re*-Seite an das trigonale  $\alpha$ -Carbonyl-C-Atom addiert (siehe die gestrichelten Linien in den Formeln zur Andeutung der neu gebildeten Bindungen sowie mechanistische Betrachtungen in Abschnitt 10). Einige der gezeigten Verbindungen wurden – vor allem von Narasaka et al. – als chirale Edukte in Naturstoffsynthesen eingesetzt (siehe Schema 19).

$\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $(\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2)$  und einem TADDOL *in situ* präpariert und in Mengen von 5–20 Mol-% eingesetzt, manchmal aber auch in bis zu zweifachem Überschuss (200 Mol-%). Im Falle der [4+2]-Cycloaddition von Silylenolethern an Nitrostyrole wurden gleich gute, wenn nicht bessere Selektivitäten beobachtet, wenn man statt überschüs-

sigem  $\text{Cl}_2\text{Ti}$ -TADDOLat eine Mischung mit  $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$  (achiral!) einsetzte<sup>[229]</sup> (siehe Abschnitt 10).

Ti-TADDOLate wurden auch für die Sharpless-Oxidation, für Sulfoxidierungen<sup>[343]</sup> und für Baeyer-Villiger-Oxidationen<sup>[210, 344]</sup> mit  $i\text{BuOOH}$  sowie für die Ringöffnung von *meso*-Epoxiden zu Chlorhydrinen<sup>[345]</sup> getestet. In den



Schema 19. Naturstoffe und Wirkstoffe aus Cycloaddukten und dem Produkt einer En-Reaktion der gezeigten Enoyloxazolidinone ( $\otimes = 1,3$ -Oxazolidin-2-on-3-yl, siehe Schema 18) und eines Cyclopentendions. Die in Gegenwart von  $(R,R)$ - oder  $(S,S)$ - $\text{Cl}_2\text{Ti}$ -TADDOLaten zunächst gebildeten Produkte oder ihre Enantiomere sind in Schema 18 gezeigt. Die präparative Hauptarbeit beginnt nach dem enantioselektiven Schritt und besteht aus zahlreichen Stufen (siehe den Hinweis in Lit. [17]).

meisten Fällen waren allerdings bisher die Enantioselektivitäten nicht zufriedenstellend oder extrem strukturabhängig.

Die in diesem Abschnitt besprochenen Reaktionen mit Ti-TADDOLaten als chiralen Hilfsstoffen (Reagentien, Mediatoren, substöchiometrische Zusätze, Katalysatoren) sind zweifellos von großem präparativem Nutzen, anwendbar auf so fundamentale Transformationen wie die nucleophile Addition an Carbonylverbindungen und deren Analoga oder die Cycloadditionen, mit sehr hoher Enantioselektivität und mit der Möglichkeit der Optimierung durch die einfache Modifizierung der TADDOL-Struktur.

### 8.3. Verwendung der Komplexe von TADDOL-Derivaten mit anderen Metallzentren für enantioselektive Umsetzungen

Nach der Verwendung von TADDOLaten als Liganden am stark polaren, oxophilen Titan erhob sich die Frage, wie man zu Derivaten mit Affinität zu den späten Übergangsmetallen gelangen kann. Der einfachste Weg ist die Anknüpfung von  $\text{PR}_3$ - oder  $\text{PR}_2$ -Gruppen an die O-Atome des TADDOLs unter Bildung cyclischer Phosphonigsäure- (**A**, **B** in Abbildung 12) bzw. doppelter Phosphinigsäureester (**C**). Es ist denn auch nicht verwunderlich, dass derartige Derivate bisher am häufigsten in der Literatur vorkommen, als Liganden an Rh, Pd, Ir und Cu. Rh-Komplexe wurden für Hydrosilylierungen von Ketonen mit Enantioselektivitäten bis 98 % eingesetzt, Pd-Komplexe für Allylierungen (bis 98 % *es*), ein Ir-Komplex für die enantioselektive katalytische Hydrierung von Styrolen (bis 95 % *es*), und Cu-Komplexe der Phosphoramidite **Aa** und **Ab** wurden für 1,4-Additionen von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an Enone (Abbildung 12, unten links) und für stereoselektive Ringöffnungen von Epoxiden und Aziridinen durch metallorganische Nucleophile eingesetzt (Schema 20, Mitte). Für die zahlreichen in Schema 5 schematisch dargestellten TADDOL-Derivate, in denen einzelne oder beide OH-Gruppen durch N-, P- oder S-Substituenten ersetzt sind, gibt es noch wenig Anwendungen.

Die schwefelhaltigen Verbindungen bieten sich z.B. für Ni, Ag oder Cu an. Die Monothiolato-Cu-Komplexe **D** katalysieren in der Tat die 1,4-Addition von Grignard-Verbindungen an Enone enantioselektiv (Abbildung 12). Aus TADDOLen und aus einem TADDAMIN wurden auch Mo-Komplexe **E** und **F** hergestellt, von denen erstere hervorragende Eigenschaften als Katalysator für die Ringöffnungs-Metathese-Polymerisation (ROMP) haben, während letzterer in Vorversuchen bescheidene Selektivitäten bei Reaktionen von Benzaldehyd und von Styroloxid mit  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  bewirkte.

Höhervalente, oder höher geladene, Metallzentren wie die der Lanthanoide, welche, mit BINOLen chelatisiert, außerordentlich erfolgreich in enantioselektiven Reaktionen eingesetzt werden,<sup>[358–361]</sup> brauchen elektronegativere – „stärker geladene“, gegen Wasser und protische Solventien fester haftende – Ligandenatome, als sie das TADDOL bietet; deshalb ist nicht verwunderlich, dass es nur wenige und nur mäßig erfolgreiche Anwendungen der TADDOLe auf diesem Gebiet gibt (siehe die  $\text{Cr}^{III}$ - und  $\text{Ce}^{III}$ -Reagentien in Schema 20, oben). Der große  $pK_s$ -Unterschied von etwa 7 Zehnerpotenzen zwischen dem Phenol BINOL und dem Alkohol TADDOL setzt Grenzen, die wir mit Verbindungen wie dem in Schema 20 (unten) gezeigten Sulfanyltriflamid zu überwinden hoffen ( $pK_s$  (SH) ca. 10,  $pK_s$  ( $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ) ca. 6).

Zahlreiche Strukturen von Liganden im Kristall, die sich vom TADDOL ableiten, und von zugehörigen Metallkomplexen wurden bestimmt (Abbildung 5, rechts, und Abbildung 13); sie werden letztlich helfen, den stereochemischen Verlauf der durch die Komplexe katalysierten Reaktionen zu verstehen (siehe auch die mechanistischen Modelle für die Ti-TADDOLat-vermittelten Transformationen in Abschnitt 10).

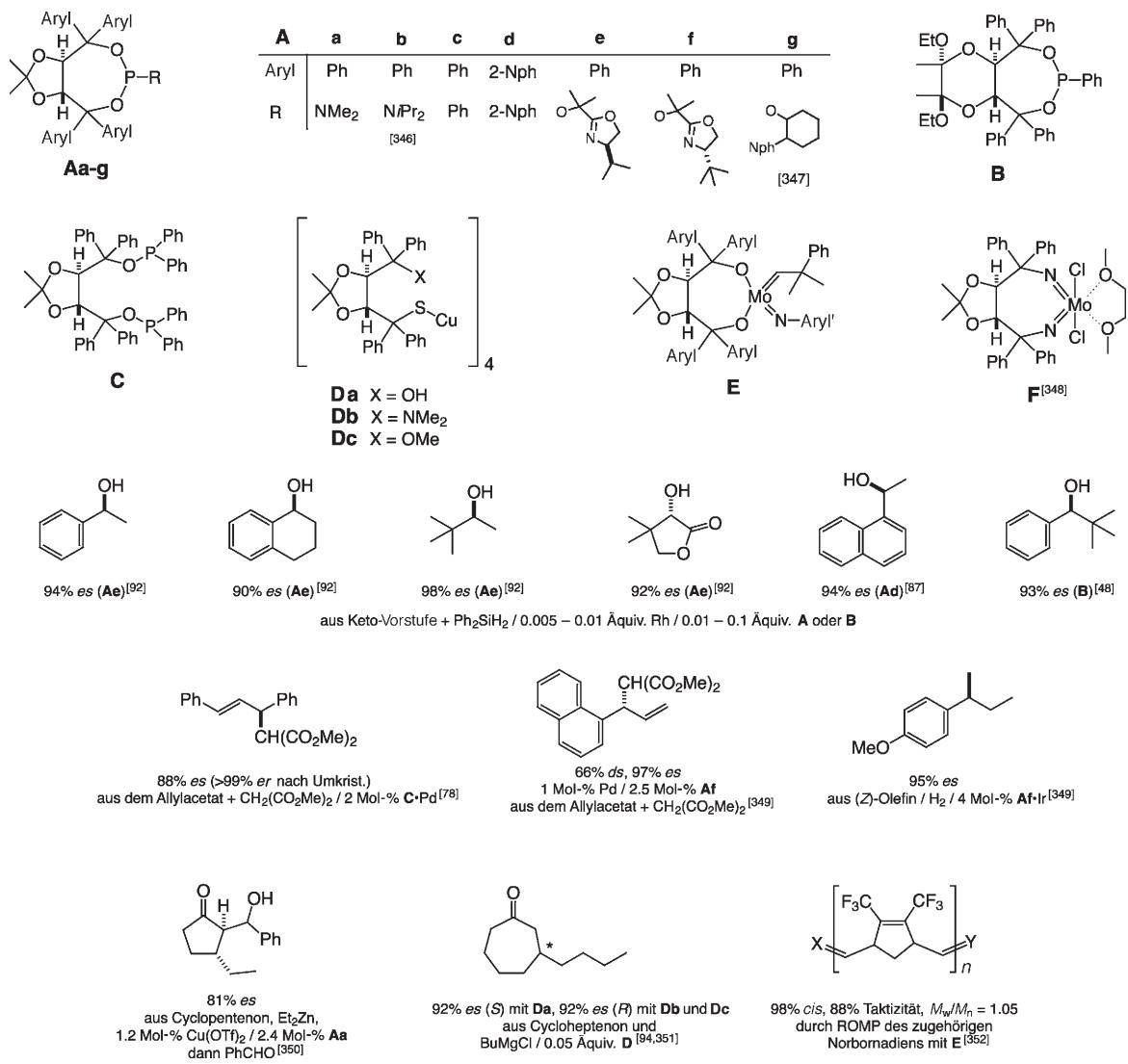


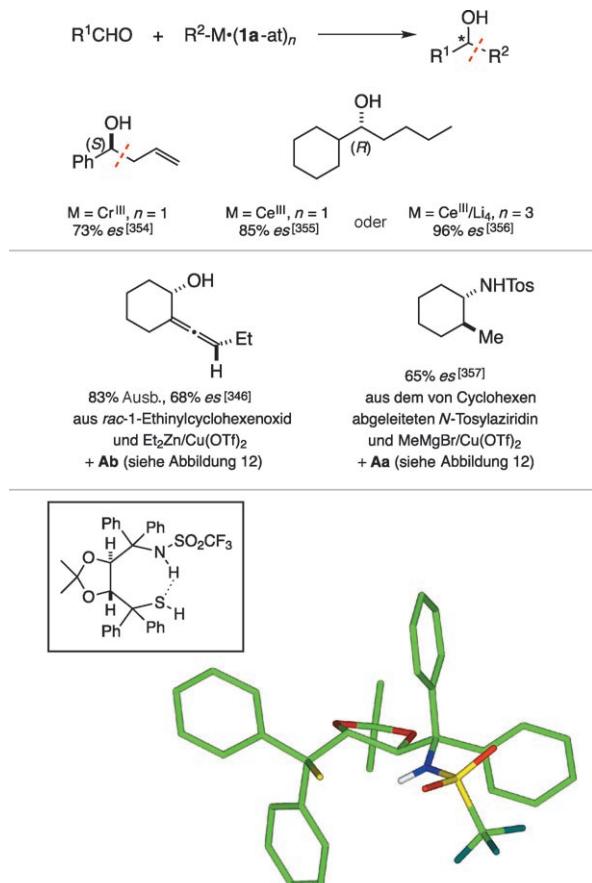
Abbildung 12. Phosphor- und Schwefelerivate von TADDOLen und einem 1,4-Dioxananalogen, Cu- und Mo-Komplexe sowie die Produkte von Additionsreaktionen, welche mittels dieser Hilfsstoffe stereoselektiv hergestellt wurden. Mit Cl<sub>3</sub>P, Cl<sub>2</sub>PR oder ClPR<sub>2</sub> und TADDOLen entstehen letztlich bicyclische oder monocyclische Phosphorderivate **A**–**C**, die am P-Atom weitere chelatisierende Gruppen wie z.B. Oxazolinyl- oder 2-Arylcyclohexanolatogruppen tragen können (**Ae**–**Ag**). Vom TADDOL abgeleitete Cu-Komplexe **D** und Mo<sup>VI</sup>-Komplexe **E** und **F**. Rh-, Pd-, Ir- und Cu-Komplexe wurden für Hydrosilylierungen, Allylierungen, Hydrierungen, Michael-Additionen und zur stereoregulären Polymerisation eingesetzt, siehe die Produkte im unteren Teil der Abbildung. Mit zum Teil sehr geringen Katalysatormengen (bis herunter zu 0.005 Äquivalenten des Metalls und 0.05 Äquivalenten des chiralen Liganden) werden Enantioselektivitäten von bis zu 98 % erzielt. Strukturen von Liganden und Komplexen des hier gezeigten Typs im Kristall sind in Abbildung 13 dargestellt. Zwei Beispiele für die Cu-katalysierte nucleophile Substitution (S<sub>N</sub>2 und S<sub>N</sub>) mithilfe von TADDOL-P-Derivaten sind in der Mitte von Schema 20 gezeigt.

## 9. Makromolekül-, Polymer- und Silicagel-gebundene TADDOLe

Trotz der schon mehrfach erwähnten einfachen Abtrennung der TADDOLe von Produkten – zwei ganz besonders bequeme Aufarbeitungsmöglichkeiten sind in Schema 21 skizziert – war es wünschenswert, TADDOLe so zu modifizieren, dass die mit ihrer Hilfe hergestellten Produkte nach der Reaktion über eine Phasentrennung isoliert werden können. Es gibt prinzipiell vier Möglichkeiten, chirale Liganden zu diesem Zweck zu modifizieren, von denen zwei eine homogene Reaktionsführung erlauben und zwei zu heterogenen Bedingungen führen:

a) Der Ligand wird in ein Makromolekül inkorporiert, dessen Molekülmasse groß genug ist, um eine Membranfiltration zu ermöglichen – eine Methode,<sup>[362]</sup> die sich vor allem auch bei enzymatischen Transformationen bewährt hat.<sup>[288]</sup> Um sicherzustellen, dass der Katalysator nicht doch durch die Membranporen schlüpft, sollte der Träger nicht ein lineares Makromolekül oder Polymer sein, sondern eher – wie das Enzym – eine globuläre Gestalt haben. Aus diesem Grund haben wir die TADDOL-Derivate hergestellt,<sup>[63, 71]</sup> deren Formeln in Abbildung 14 gezeigt sind, gewissermaßen Nebenprodukte unserer Arbeiten auf dem Gebiet der chiralen Dendrimere.<sup>[363]</sup>

b) Der Ligand wird an ein Polymer gebunden, welches unter den Reaktionsbedingungen löslich ist und durch



Schema 20. Nukleophile Additionen (oben) und Substitutionen (Mitte) über Organometallverbindungen von Cr<sup>III</sup>, Ce<sup>III</sup>,<sup>[353]</sup> Zn<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup> und Mg<sup>II</sup>, die in Gegenwart von TADDOL-Derivaten enantioselektiv verlaufen. Unten: ein saurer TADDOL-Abkömmling, in welchem die OH-Gruppen durch SH und NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ersetzt sind und der für die Komplexbildung von Lanthanoiden geeignet sein sollte;<sup>[76]</sup> aus der Struktur des Triflamids im Kristall ist ersichtlich, dass die saurere NH-Gruppe als H-Brückendorf und die HS-Gruppe als Acceptor fungiert. Die Struktur des Triflamids ist auch in der Überlagerung in Abbildung 5 (links) enthalten.

Lösungsmittelwechsel ausgefällt werden kann (Polyethylenenglykol<sup>[364]</sup>). Dieser Weg wurde unseres Wissens noch nicht mit TADDOLen beschriften.

c) Ein geeignetes Derivat des Liganden wird durch Reaktion mit einem Polymer umgesetzt, auf das Polymer gepropft. Meistens wird diese kovalente Verknüpfung mit dem unlöslichen, aber quellfähigen, quervernetzten chlormethylierten Polystyrol (Merrifield-Harz<sup>[365]</sup>) durchgeführt. TADDOL-Derivate für diesen Zweck sind präparativ leicht zugänglich (Schema 22), z. B. mit *para*-(Hydroxymethyl)phenylgruppen in 2-Stellung des Dioxolanringes.<sup>[71]</sup> Alternativ wurden TADDOL-Einheiten auch direkt am Polymer synthetisiert, indem man an Phenylgruppen im Harz aromatische Aldehydfunktionen einführt, mit Weinsäureester acetalisierte und mit ArylMgX umsetzte<sup>[366–368]</sup> (siehe allgemeine TADDOL-Synthese; Schema 2). Statt chlormethyliertem Polystyrol oder einem Copolymer mit Polyethylen (SMOP)<sup>[369]</sup> kann auch anorganisches Trägermaterial zum Aufpropfen verwendet werden, dessen Einsatz nicht von der Quellfähigkeit in bestimmten Lösungsmitteln abhängt: So wurde poröses Silicagel („controlled-pore glass“, CPG) mit Oberflächen bis

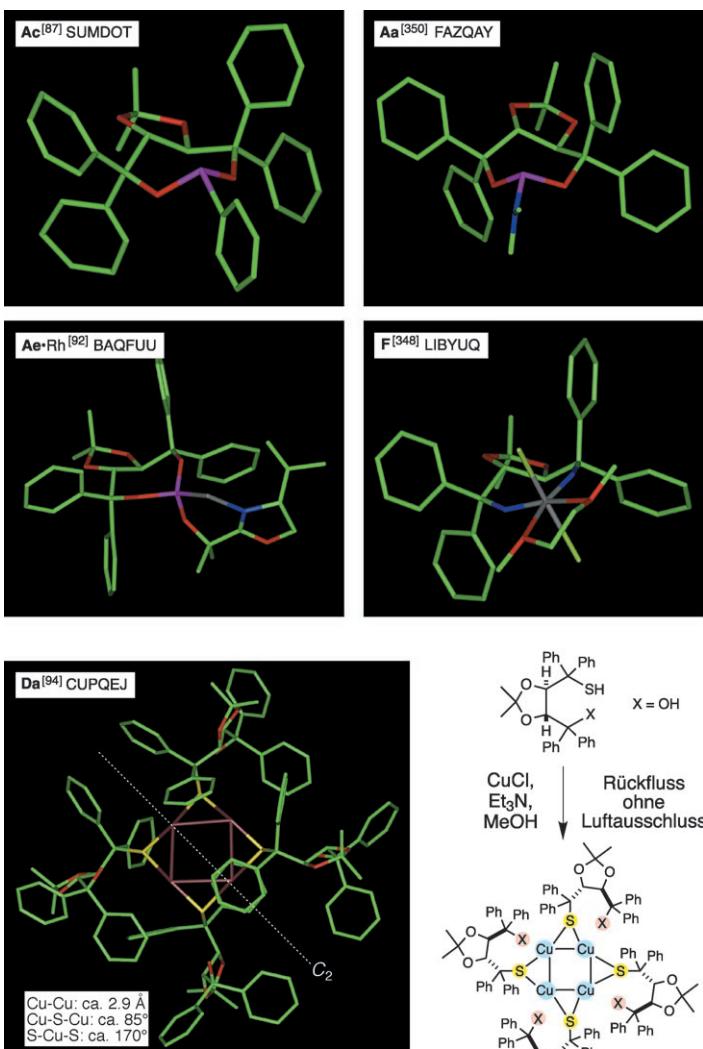
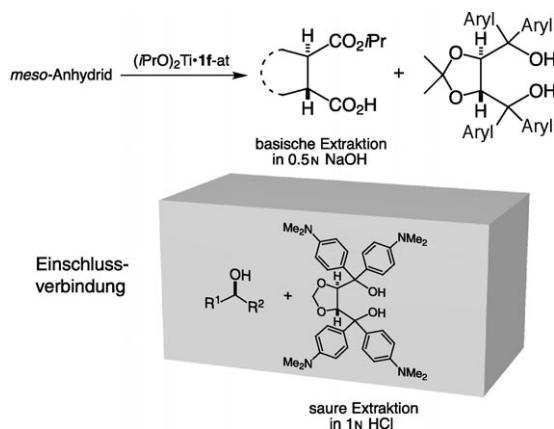


Abbildung 13. Strukturen im Kristall von zwei TADDOL-P-Derivaten und drei Metallkomplexen (Rh, Mo, Cu) mit Liganden, die sich vom (R,R)-TADDOL ableiten. (Für **Ac**, **Aa**, **Ae**, **F** und **Da** siehe Abbildung 12.) Neben den Literaturzitaten sind die Refcodes der Cambridge-Datenbank für diese Strukturen angegeben. Beim Rhodium-Komplex wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit der cod-Ligand weggelassen. In der Darstellung des Mo-Komplexes ist das eingeschlossene Toluol-Molekül nicht gezeigt. Man sieht in allen Fällen die gewohnte Geometrie der Anordnung von quasiaxialen (rechts oben/links unten) und quasäquatorialen Phenylgruppen. Der unten gezeigte C<sub>2</sub>-symmetrische tetramere Cu-Komplex ist so stabil, dass er auch in Lösung und in der Gasphase (ESI-MS-Experiment) erhalten bleibt; das Sulfanylhydroxyderivat ist einzähnig gebunden; auch die Komplexe **D<sub>b</sub>** (X = NMe<sub>2</sub>) und **D<sub>c</sub>** (X = OMe) mit Cu<sup>[94]</sup> und der entsprechende Ag-Komplex liegen tetramer vor.<sup>[76]</sup> Die Strukturen von **Aa** und **Ac** sind auch in der Überlagerung in Abbildung 5 (Mitte) enthalten. In der Mitte von Abbildung 6 ist die Struktur des PdCl<sub>2</sub>-Komplexes vom Diphosphinit des TADDOLs (Formel **C** in Abbildung 12) im Kristall gezeigt.

350 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> und Porengrößen von 200 Å mit (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SH beladen und TADDOLe aufgepropft.<sup>[39, 370]</sup>

d) Schließlich kann der zu immobilisierende Ligand mit einem oder mehreren Styrylsubstituenten hergestellt und zusammen mit Styrol quervernetzend polymerisiert werden („Eigenproduktion“ des Polymers), was über den Sol-Gel-Prozess auch zur Herstellung von porösem Silicagel mit



Schema 21. Zwei Beispiele für besonders einfache Abtrennung und Isolierung der Produkte (aus enantioselektiven Reaktionen) von den verwendeten TADDOL-Hilfsstoffen durch wässrig-alkalische oder -säure Extraktion und Phasentrennung.<sup>[70, 102, 286]</sup> Das Formaldehydacetat (keine Substituenten in 2-Stellung des Dioxolanringes) wurde gewählt, um möglichst große Säurestabilität des Tetraamino-TADDOLs zu gewährleisten. Beispiele für die stereoselektive Ringöffnung von Fünfring-Anhydri- den durch TADDOL-Titanat: siehe Schema 16.

eingebauten Liganden möglich ist.<sup>[373]</sup> Auf den ersten Blick erscheint dieses Verfahren am riskantesten, denn der Ligand könnte ja derart im Polymer eingesperrt sein, dass er nicht mehr zur Komplexierung oder für katalytische Funktionen zugänglich ist. Andererseits ist bekannt, dass auf ähnliche Weise maßgeschneiderte Hohlräume in Polymere eingebaut werden können („molecular imprinting“<sup>[374]</sup>): Man versieht z. B. eine Kohlenhydrateinheit über eine labile Bindung mit einer polymerisationsfähigen Gruppe, copolymerisiert quer- vernetzend, löst die Kohlenhydrat-„Schablone“ heraus und erhält ein Material mit spezifischer Affinität für das verwendete Zuckerderivat. Drei styrylsubstituierte TADDOLe, die wir für die Polymerisation hergestellt haben, sind in Schema 22 dargestellt. Das dendritische Derivat mit acht peripheren Styrylgruppen ist in zweifacher Hinsicht ein Novum, weil es – ganz abgesehen vom TADDOL-Kern – der erste dendritische Quervernetzer für Styrol überhaupt war und weil so zum ersten Mal ein chiraler Ligand, und damit ein enantioselektiv wirkendes Katalysezentrum (siehe unten), dendritisch in ein Polymer inkorporiert wurde.<sup>[371, 376]</sup> Die quer- vernetzende Suspensions-Copolymerisation der Styryl- TADDOLe mit Styrol unter Standardbedingungen<sup>[375]</sup> lieferte schön ausgebildete Kugelchen von gutem Quellvermögen und mit überraschenden Eigenschaften<sup>[71, 371, 372]</sup> (siehe Abbil- dung 15).

Die Beladung der TADDOL-haltigen Polymere mit Titanat wurde genauso bewerkstelligt wie bei den einfachen löslichen TADDOLen, siehe z. B. die Angaben über die durch Copolymerisation hergestellten Derivate im unteren Teil von Schema 22; laut Ti-Elementaranalyse, und vor allem nach der katalytischen Aktivität zu schließen, werden 80–90 % der im Polymer vorhandenen TADDOLe titaniert, und die resultierenden Lewis-Säure-Zentren sind für Reaktanten zugänglich.

Bevor wir uns Anwendungen der immobilisierten Ti- TADDOLate ansehen, sind einige Bemerkungen zur Fest- phasensynthese angebracht, der die kombinatorische Chemie

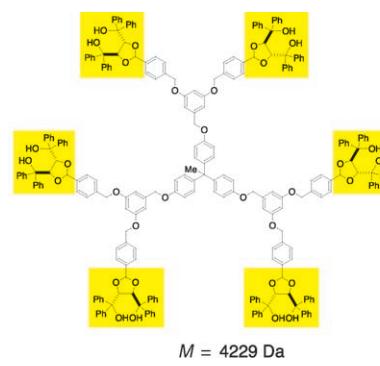
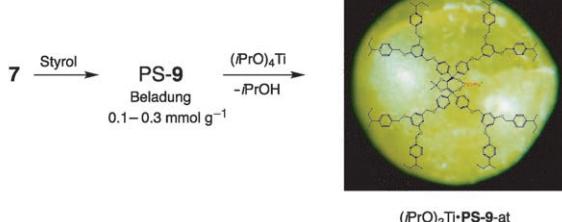
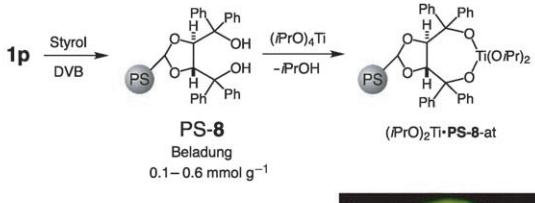
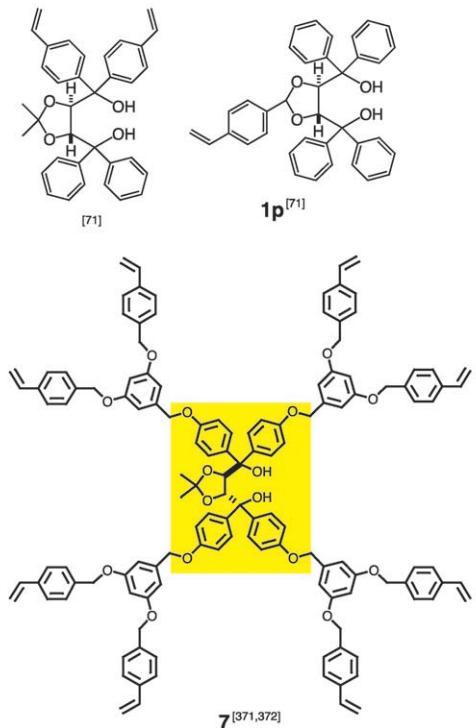
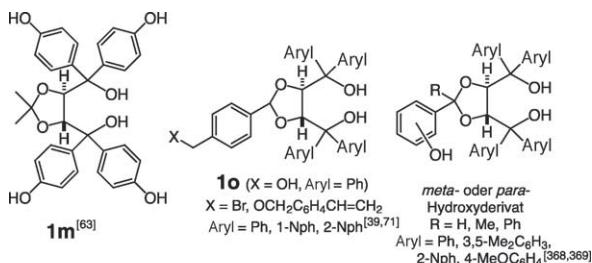


Abbildung 14. Drei dendritische TADDOL-Derivate mit hohen Molekül- massen, hergestellt für Anwendungen von Ti-Komplexen in Membran- reaktoren.<sup>[63, 71, 363]</sup>

neue Popularität verliehen hat. Vorteile der Verwendung immobilisierter Katalysatoren und Reagentien sind neben der erwähnten leichten Separierung (auch toxischer Komponen- ten) vom Produkt, der möglichen räumlichen Trennung reaktiver Systeme (Wolf-und-Lamm-Prinzip von Patchor- nik<sup>[378]</sup>) sowie der Verwendung großer Überschüsse von Reagentien und Reaktionspartnern nach unserem Verständ-



Schema 22. TADDOLe für die Herstellung makromolekularer (siehe Abbildung 14) und an Polystyrol (PS) gebundener Titanate. Oben: Die Bausteine. Das Hexol **1m** wird über die Standardreaktion (Schema 2) mit TBS-Schutzgruppen hergestellt; bei der Veretherung von **1m** mit Benzylbromiden (z. B. zu **7**) treten immer auch pentabenzylisierte Produkte auf, ein Hinweis auf die relativ hohe Acidität einer der OH-Gruppen des TADDOL-Kerns.<sup>[63]</sup> Für das Aufpropfen auf Merrifield-Harz und auf entsprechend vorbereitetes SiO<sub>2</sub> werden die oben gezeigten Benzylbromide, Alkohole (Typ **1o**) und Phenole eingesetzt; **1p** ist wohl das einfachste Derivat zum Einpolymerisieren in PS; mit dem aus dem geminal distyrylsubstituierten TADDOL erhaltenem PS wurden schlechte Ergebnisse erzielt.<sup>[71]</sup> Unten: Durch Suspensionspolymerisation erhaltene polymergebundene TADDOLe **PS-8** und **PS-9** und Beladung mit Titanat zu den chiralen Lewis-Säuren **(iPrO)<sub>2</sub>Ti·PS-8-at** und **(iPrO)<sub>2</sub>Ti·PS-9-at**.

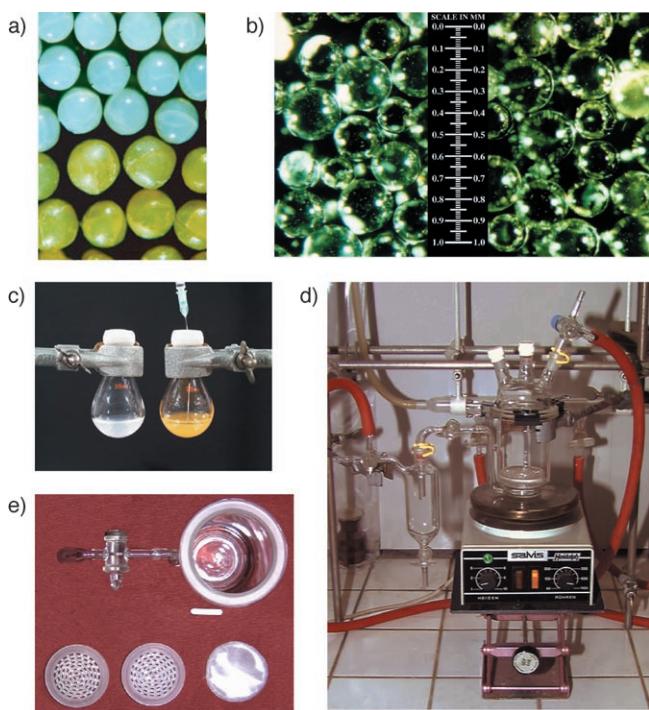


Abbildung 15. Polystyrolkugelchen (250–400  $\mu\text{m}$   $\varnothing$ ) mit einpolymerisierten TADDOLen und Reaktionsgefäß für Vielfachanwendungen. a) Die Perlen mit dendritisch quervernetzt eingebautem TADDOL (PS-9), die sich beim Beladen mit Titanat von Blau nach Gelb verfärben (Wechselwirkung der Lewis-Säure mit den Phenol- und Resorcinethergruppen der Dendrimeräste?). b) Die transparenten Perlen des Monostyryl-TADDOL-Copolymers,  $(\text{PrO})_2\text{Ti}\cdot\text{PS-8-at}$ , vor (links) und nach (rechts) 20-fachem Einsatz in der Testreaktion ( $\text{Et}_2\text{Zn} + \text{PhCHO}$ ). c) Durch das hohe Quellvermögen und die geringe Beladung ( $0.1 \text{ mmol g}^{-1}$ ) ist das gesamte Reaktionsvolumen mit PS-9-Kugelchen ausgefüllt (links vor, rechts nach Titanatbeladung); Reaktionen mit diesem polymergebundenen Katalysator sind diffusionskontrolliert, d. h. gleich schnell mit und ohne Rühren. d), e) Reaktionsgefäß (Innendurchmesser 6.5 cm, Volumen ca. 250 mL) für die Vielfachverwendung bei Additionen von metallorganischen Nucleophilen an Aldehyde; die PS-8-Kugelchen (Beladung 0.6 mmol pro Gramm TADDOL) werden in ein Kissen aus Polypropylen eingenäht und zwischen zwei perforierten Glasplatten „immobilisiert“, sodass sie sich beim Rühren nicht gegenseitig abschaben; auf Beladung mit Titanat, Durchführung der Reaktion, Absiphonieren der Reaktions- und Waschlösungen folgt der erneute Einsatz (siehe Schema 23).<sup>[377]</sup>

nis vor allem auch die Vielfachverwendung des Katalysators oder Reagens: Wenn zur Vermeidung einer chromatographischen Abtrennung des Hilfsstoffs bei der Produktisolierung ein Reagens oder Katalysator zuerst modifiziert und auf eine feste Phase gebunden werden muss, um dann nach einmaligem Gebrauch verworfen zu werden, ist die Frage berechtigt, ob sich der Aufwand lohnt. Man könnte unter diesem Aspekt viele der angebotenen festphasengebundenen Reagentien für den einmaligen Gebrauch mit Fug und Recht als „Betrug am Kunden“ bezeichnen.

Andererseits erhöht zum Beispiel die zwanzigfache Wiederverwendung einer immobilisierten Lewis-Säure, die – chemisch bedingt – in relativ großer Menge von 5–20 Mol-% eingesetzt werden muss, die „molare Effizienz“ auf 0.25–1 %. Deshalb haben wir als wichtigstes Kriterium für die Nützlichkeit unserer immobilisierten TADDOL-Lewis-Säuren die Wiederverwendbarkeit oder Regenerierbarkeit, also die Standfestigkeit angesehen. Es erübrigt sich fast, darauf

hinzuweisen, dass nur solche Anwendungen infrage kommen, bei denen in homogener Lösung kein nichtlinearer Effekt (NLE) auftritt, der darauf beruht, dass mehr als ein Katalysatormolekül am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist.<sup>[379]</sup> Eine Bedingung, die für die Ti-TADDOLat-katalysierte  $R_2Zn$ -Addition an Aldehyde<sup>[380]</sup> (Schema 12) und für die [3+2]-Cycloaddition von Nitronen,<sup>[71]</sup> nicht aber für die Diels-Alder-Reaktion von Enoyloxazolidinonen<sup>[71, 113]</sup> erfüllt ist.<sup>[381]</sup> Schließlich gebietet die einfache Handhabung der immobilisierten Katalysatoren, dass die Partikel nicht zu klein sind, weshalb wir die Bedingungen bei der Suspensionspolymerisation so einrichteten, dass bevorzugt Kugelchen von ca. 400  $\mu\text{m}$  Durchmesser entstanden, die leicht eingesperrt werden können und von denen sich Reaktionslösungen einfach abfiltrieren, abdekantieren oder mittels Spritzen mit feinen Nadeln abziehen lassen (Abbildung 15).

Als Testreaktion setzten wir die durch  $(i\text{PrO})_2\text{Ti}$ -TADDOLat/ $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$  katalysierte Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an PhCHO in Toluol ein. Dabei zeigte das dendritisch in Polystyrol eingegebene TADDOLat einmalige Eigenschaften: Es ergab – bei niedriger Beladung von 0.1  $\text{mmol g}^{-1}$  – eine innerhalb der Fehlergrenze konstante Enantioselektivität von ca. 98% bei 20-facher Wiederverwendung, wonach uns nicht Ermüdung des Materials, sondern des Mitarbeiters daran hinderte, noch mehr Ansätze mit derselben Probe durchzuführen (Abbildung 16a). Außerdem zeigte sich, dass das aus dendritisch modifiziertem Octastryryl-TADDOL hergestellte Material nach 20 Anwendungen kein vermindertes Quellvermögen aufwies (Abbildung 16b/c). Schließlich ergab zwar das mit einfacherem Styryl-TADDOL **1p** erhaltene Copolymer – wie erwartet – eine etwas geringere Geschwindigkeit als das zugehörige monomere, in homogener Lösung eingesetzte TADDOL **1p** selbst (Abbildung 16b), während umgekehrt – völlig überraschend – das dendritische Monomer **7** zu einer langsameren Geschwindigkeit führte als das zugehörige Polymer (Abbildung 16c), wobei allerdings beide dendritischen Derivate deutlich langsamer sind als die nicht dendritischen.

Mit dem in Abbildung 15d, e gezeigten Reaktionsgefäß führten wir insgesamt 18  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Additionen an fünf verschiedene Aldehyde mit demselben Kissen voller TADDOLat-beladener (0.6  $\text{mmol g}^{-1}$ ) Kugelchen durch, wobei die Enantioselektivität stets über 90% lag und praktisch keine gegenseitige Kontamination der isolierten Alkohole beobachtet wurde, wenn man die Partikel vor jedem neuen Einsatz gründlich mit  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$ -haltigem Toluol wusch (Schema 23); bei Verwendung des  $\beta$ -Naphthylanalogs von  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \text{PS-8-}at$  ist die Enantioselektivität wie unter homogenen Bedingungen höher.<sup>[377]</sup>

Erste Versuche mit dem auf Silicagel (CPG) gepropften TADDOL sind ebenfalls viel versprechend. Die Enantioselektivität der Testreaktion ( $\text{Et}_2\text{Zn} + \text{PhCHO}$ ) erreicht Werte bis 98%, die Beladung von CPG mit TADDOL ist mit ca. 0.3  $\text{mmol g}^{-1}$  hoch, das Material kann – ohne Verlust der Hydrophobierung – mit HCl gewaschen und dadurch reaktiviert werden, es zeigt keine „Ermüdung“ (wie das in seinem Quellvermögen nachlassende einfache Polystyrol-gebundene TADDOLat), und nach 20-facher Verwendung ist die Reaktionsgeschwindigkeit nur unwesentlich verringert (Schema 24).<sup>[370]</sup> Mit dem Ditosylato-Ti-TADDOLat auf CPG

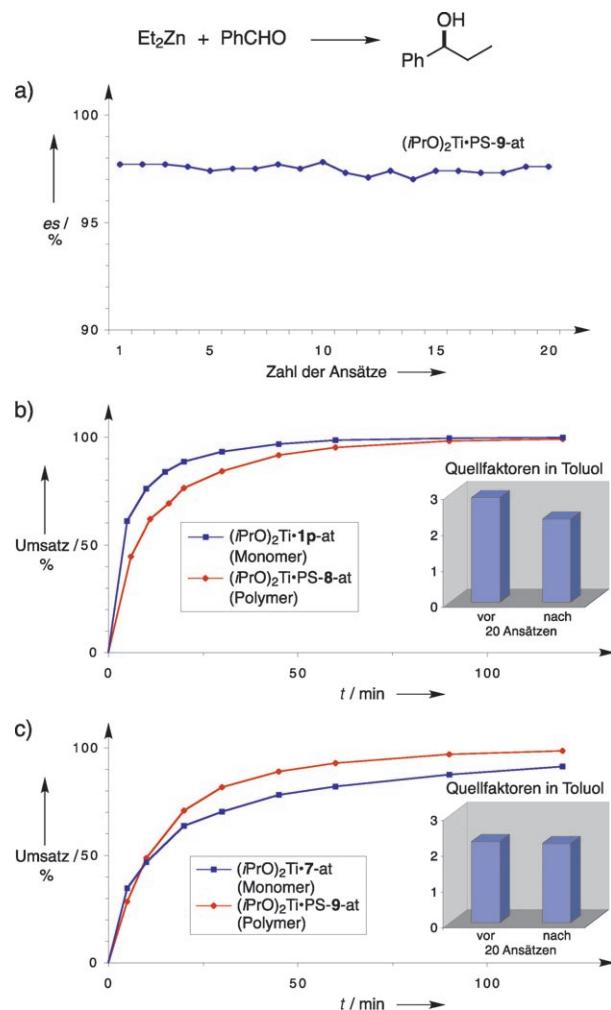
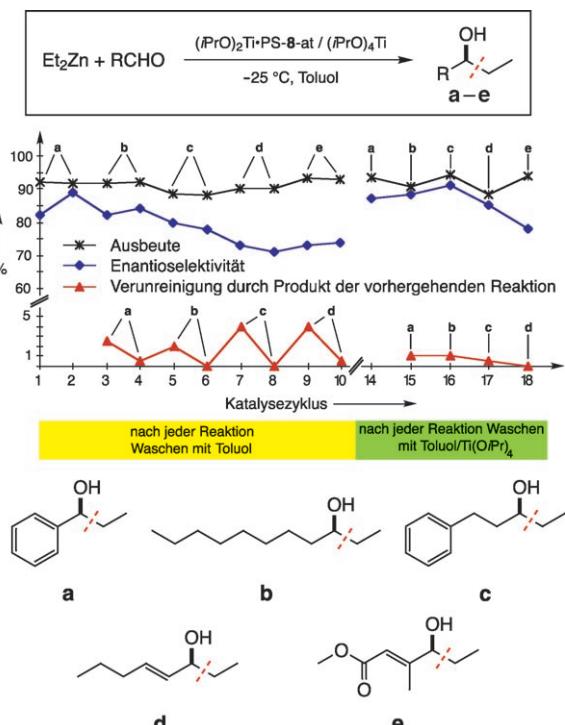


Abbildung 16. Reaktionsgeschwindigkeiten und Enantioselektivitäten für die  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition an PhCHO mit den beiden polymergebundenen Ti-TADDOLaten  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \text{PS-8-}at$  und  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \text{PS-9-}at$  sowie mit  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$  in Toluol bei  $-20^\circ\text{C}$ .<sup>[42, 372]</sup> a) Wiederholte Anwendung des dendritisch in PS inkorporierten Ti-TADDOLates (20 Mol-%)  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \text{PS-9-}at$  mit 0.1  $\text{mmol g}^{-1}$  Beladung mit praktisch konstanter Enantioselektivität. b) Vergleich der Geschwindigkeiten der Addition mit monomerem **1p-at** und mit dem zugehörigen Polymer  $(i\text{PrO})_2\text{Ti} \cdot \text{PS-8-}at$  (Reaktion mit Monomer ist schneller). c) Vergleich der Geschwindigkeiten der Addition mit monomerem und polymerem dendritischem Ti-TADDOLat (Reaktion mit Polymer ist schneller!). Die Quellfähigkeit des Polymers mit „normal“ inkorporiertem Ti-TADDOLat hat nach 20 Anwendungen abgenommen, diejenige des dendritisch inkorporierten nicht.

wurden auch die Ausbeuten und Selektivitäten der unter homogenen Bedingungen durchgeführten Addition von Diphenylnitron an Crotonoyloxazolidinon heterogen innerhalb der Fehlergrenzen reproduziert.<sup>[370]</sup>

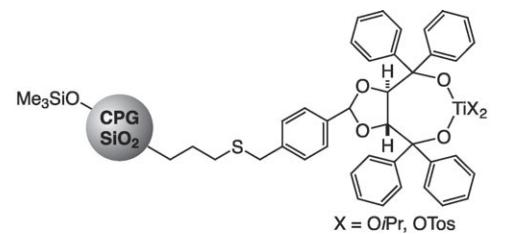
Die Immobilisierung von TADDOLen in und auf Polystyrol und porösem Silicagel erhöht durch die Vielfachverwendung die Effizienz von Titan-TADDOLaten als chirale Lewis-Säuren enorm. Außerdem haben unsere Arbeiten auf diesem Gebiet einen interessanten „Dendrimereffekt“ auf das Quellverhalten von Polystyrol mit eingebautem chiralem Liganden zu Tage gefördert; entsprechende Versuche mit anderen populären Komplexbildnern wie BINOL und SALEN haben ebenfalls festphasengebundene Katalysatoren mit hervorragenden Eigenschaften ergeben.<sup>[382–387]</sup>



Schema 23. Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an verschiedene Aldehyde unter Bildung der Alkohole **a–e** (11-mmol-Ansätze mit demselben Kissen voller Kügelchen bei  $-25^\circ\text{C}$  in Toluol) in Gegenwart von  $(i\text{PrO})_2\text{Ti}\cdot\text{PS-8-at}$  in dem in Abbildung 15 gezeigten Reaktionsgefäß.<sup>[377]</sup> Beladung des Polymers:  $0.6\text{ mmol g}^{-1}$ , 20 Mol-% Titanat, 120 Mol-%  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$ . Wenn bei der aufeinander folgenden Reaktion verschiedener Aldehyde nur mit Toluol gewaschen wird, enthält der isolierte Alkohol einige % des vorher hergestellten Alkohols; nach Waschen mit  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$  vor dem nächsten Ansatz liegt die Kontamination unter 1%.

## 10. Mechanistische Erörterungen der enantioselektiven Lewis-Säure-Katalyse mit Titanaten

Mechanistische Untersuchungen über metallorganisch katalysierte Reaktionen sind bekanntlich außerordentlich schwierig, weil die eigentliche katalytische Spezies im Extremfall in einer so geringen Konzentration vorliegen kann, dass sie sich neben den Hauptkomponenten im Reaktionsgemisch praktisch mit keiner verfügbaren Methode nachweisen lässt. Ein Paradebeispiel für eine gelungene mechanistische Analyse ist die Aufklärung der durch Rh-Diphosphankomplexe katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Aminozimtsäurederivaten durch Halpern.<sup>[388a]</sup> Andererseits können die Mechanismen der Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen mit  $t\text{BuOOH}$  in Gegenwart von Titanat und Weinsäureester<sup>[388b]</sup> und der  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition an Aldehyde unter Zusatz von chiralen Aminoalkoholen<sup>[242]</sup> bis heute nicht als in allen Einzelheiten geklärt angesehen werden. Im vorliegenden Fall der Lewis-Säurekatalyse von nucleophilen Additionen und von Cycloadditionen durch chirale Titanate, die vor allem im ersten Fall durch einen großen Überschuss an achiralem Titanat  $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$  „verdünnt“ sein müssen, ist die Situation nicht anders, auch wenn hier selten kleinere Mengen



Schema 24. Auf porösem Silicagel (CPG der Firma Grace) immobilisiertes Ti-TADDOLat und zwei Anwendungen in der Katalyse.<sup>[370]</sup> CPG hat die Vorteile gegenüber PS, dass es chemisch inert, druck- und temperaturstabil ist und in keinem gebräuchlichen Lösungsmittel quillt. Die verwendeten Partikel haben  $35\text{--}70\text{ }\mu\text{m}$  Durchmesser (Beladung ca.  $0.3\text{ mmol g}^{-1}$ , Porengröße  $200\text{ \AA}$ , Oberfläche  $280\text{--}350\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$ ), nicht für die Propfung genutzte OH-Gruppen sind durch Trimethylsilylierung hydrophobiert. Die  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition wurde wie üblich mit dem  $(i\text{PrO})_2$ -Derivat durchgeführt (20 Mol-% Ti-TADDOLat,  $-20^\circ\text{C}$ , Toluol), die 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Ditosylatoderivat (50 Mol-% Ti-TADDOLat, RT, Toluol). Nach zehn Ansätzen ( $\text{Et}_2\text{Zn} + \text{PhCHO}$ ; die Enantioselektivität ist von 98 auf 93 % gefallen) kann das Material mit Salzsäure/Aceton und dann mit Wasser/Aceton gewaschen, getrocknet und erneut titaniert werden, wodurch die anfängliche Enantioselektivität gut wiederhergestellt wird. Angesichts des Verlaufs der *es*-Werte und der Reaktionsgeschwindigkeiten besteht kein Grund zur Annahme, dass der CPG-gebundene Katalysator nicht noch viel häufiger als 20-mal eingesetzt werden kann.

als 0.05 Moläquivalente, häufig aber sogar stöchiometrische Mengen des chiralen Komplexes eingesetzt werden. Bei den Alkylzink-Additionen an Aldehyde sind bimetallische Mechanismen in Betracht zu ziehen, und, wie schon erwähnt, wird bei den Cycloadditionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen als Katalysator ein Cocktail aus TADDOL,  $\text{TiCl}_n(\text{O}i\text{Pr})_{4-n}$ ,  $i\text{PrOH}$ ,  $\text{HCl}$  und Molekularsieb eingesetzt, und die Diels-Alder-Addition zeigt einen nichtlinearen Effekt zwischen Enantiomerenreinheit des TADDOLs und des Produktes (z.B. bei der Umsetzung von Enoyloxazolidinon mit Cyclopentadien). Schließlich ist der Ort des Geschehens, die Ligandensphäre des Titans im Produkt-bildenden, enantioselektiven Katalyseschritt, alles andere als wohldefiniert, sicher ist nur, dass ein TADDOLat-Ligand involviert sein muss: Das Ti kann trigonal, tetraedrisch, trigonal-bipyramidal oder oktaedrisch koordiniert sein, es kann eine positive oder negative Formalladung tragen (onium- bzw. at-Komplex), und es kann bimetallisch mit seinesgleichen ( $\text{Ti-X-Ti}$ ) oder mit einem anderen Metallzentrum ( $\text{Ti-X-Zn}$ ) auftreten. Die

NMR-Spektroskopie hat zwar zur Identifizierung konkreter Ti-TADDOLat-Komplexe in Lösung geführt, wobei vor allem die Arbeiten von DiMare und Jørgensen hervorzuheben sind, aber die Schlussfolgerungen sind kontrovers,<sup>[37, 44, 45, 69, 102, 310, 328, 389, 390]</sup> und auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Eines scheint sicher, auch aufgrund der zahlreichen Röntgenstrukturanalysen (Abbildungen 4–6, 10, 13): Das TADDOL hat eine große Tendenz zur Chelatbildung und liegt in allen diskutierten Fällen als zweizähniger Ligand vor. In den folgenden beiden Abschnitten präsentieren wir a) mögliche Gründe für die Ligandenbeschleunigung<sup>[388b]</sup> der Titanatkatalyse durch TADDOLat und andere chirale Komplexbildner und b) Modelle und eine Regel für den stereochemischen Verlauf der Reaktionen – wir verwenden bewusst nicht das Wort Mechanismus. Dabei möchten wir auch einen Vergleich der Ti-TADDOLate mit den Ti-BINOLaten und Ti-CYDISaten<sup>[386]</sup> vornehmen, die sich weitgehend ähnlich verhalten<sup>[391–395]</sup> (siehe auch die Strukturen in Abbildung 17).

Wie erwähnt, verlaufen – außer den Allylierungen mit dem Cp-Ti-TADDOLat (Schema 13) – die nucleophilen Additionen an Aldehyde erst dann mit höchster Enantioselektivität, wenn neben Ti-TADDOLat überschüssiges (*i*PrO)<sub>4</sub>Ti zugegeben wird<sup>[380]</sup> (auch beim BINOLat<sup>[392, 393]</sup> und CYDISat,<sup>[243, 245, 247]</sup> siehe die Beispiele in Schema 25). Das heißt zum einen, dass diese chiralen Titanate viel aktiveren Katalysatoren sind als das achirale Titanat (Faktoren bis >700:1 wurden abgeschätzt), zum anderen brauchen sie aber letzteres zum optimalen Funktionieren. Die Ligandenbeschleunigung<sup>[388b]</sup> wurde bei den Ti-TADDOLaten auf sterische Hinderung und damit schnelle Dynamik des Austausches von Edukt/Produkt-Liganden (hohe „In/out“-Geschwindigkeit) zurückgeführt; es entstehen unter dem „sterischen Druck“ der vier Arylgruppen leicht koordinativ ungesättigte oder gar geladene Spezies (Schema 26a).<sup>[44, 71, 102]</sup>

Mit 1-Naphthylgruppen am TADDOL ist die Aktivität andererseits fast verschwunden (zu hohe Hinderung), und mit dem Diol, welches statt Aryl- Methylgruppen trägt (zu geringe sterische Hinderung), entsteht racemisches Produkt (Schema 26b). Die Rolle des überschüssigen (*i*PrO)<sub>4</sub>Ti wurde auf zwei Arten gedeutet: Entfernen des Produktalkoholates R\*O vom Ti-TADDOLat (eine Art Ausputzer-Effekt, Schema 26c)<sup>[102]</sup> und/oder Ausstoßen eines geladenen Liganden vom sperrig komplexierten TADDOL-tragenden Ti auf das einfache Titanat unter Bildung eines kationischen chiralen Lewis-Säure-Zentrums (Schema 26a).<sup>[71]</sup> Auch für das CYDISat wurde vor kurzem gezeigt,<sup>[387]</sup> dass zu sperrige Substituenten (SO<sub>2</sub>Mesityl statt SO<sub>2</sub>Tolyl, SO<sub>2</sub>Alkyl oder SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> am N-Atom) die enantioselektive Katalyse zusammenbrechen lassen; die enorme Ligandenbeschleunigung bei den Ti-CYDISaten beruht aber wohl primär nicht auf erhöhter Dynamik wegen sterischer Hinderung des Ti-Zentrums, sondern eher auf dessen durch hohe Elektronegativität der RSO<sub>2</sub>N<sup>+</sup>-Liganden verstärkter Lewis-Acidität (pK<sub>S</sub> von PhSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ca. 10, von CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ca. 6). Beim Ti-BINOLat, das zwar generell geringere Selektivitäten bei der Alkyl-Zn-Addition an Aldehyde ergibt als die CYDISate und TADDOLate (siehe auch Schema 1), werden ebenfalls in Gegenwart von überschüssigem (*i*PrO)<sub>4</sub>Ti bessere Resultate erzielt

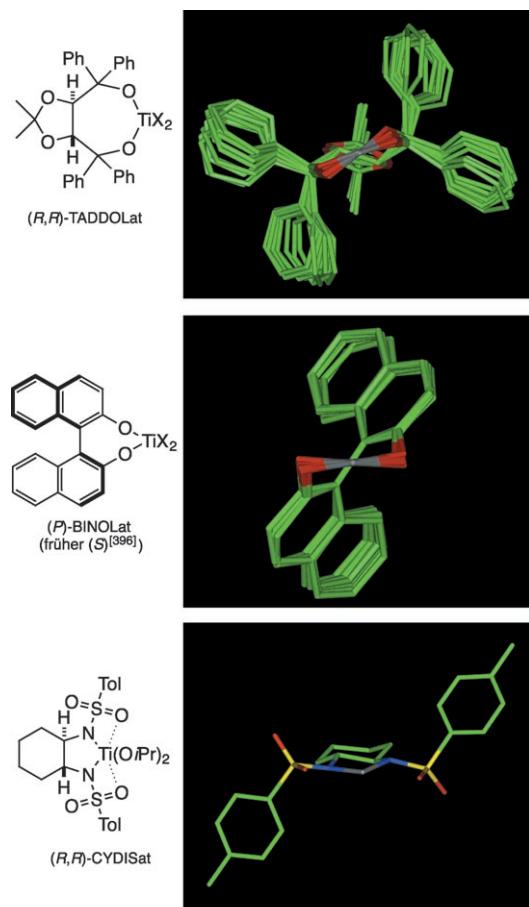
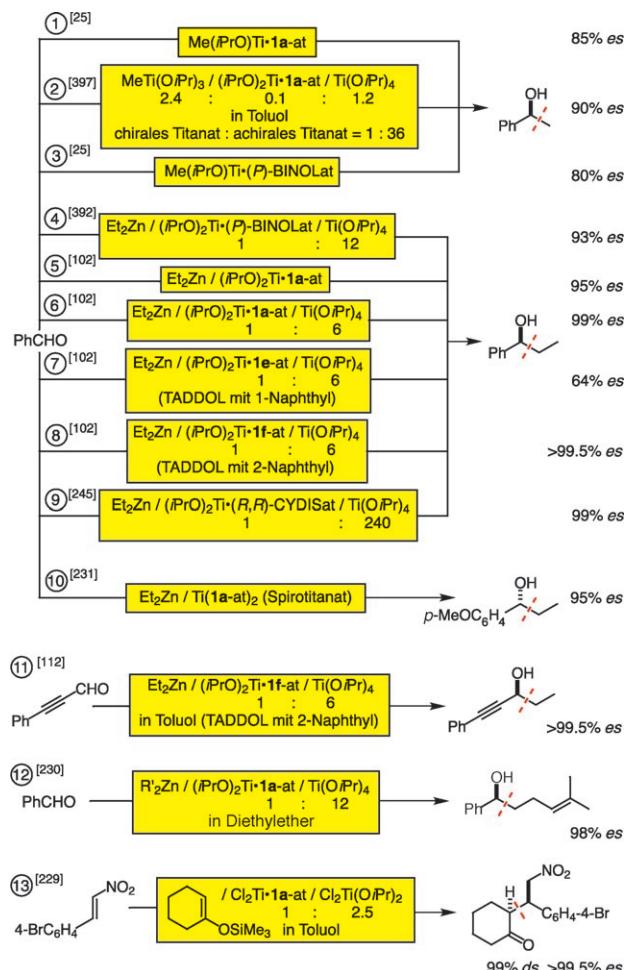


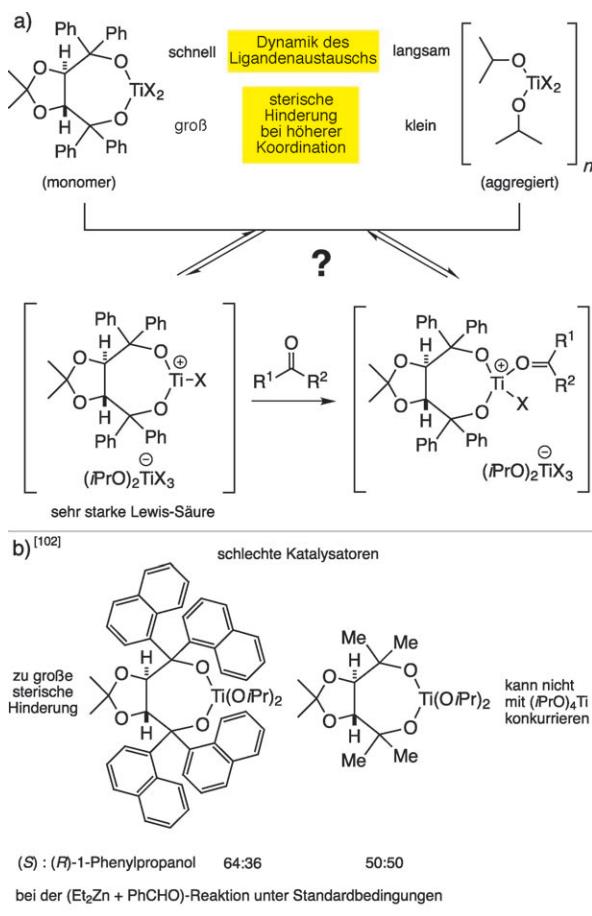
Abbildung 17. Formeln und Kristallstrukturen von (*R,R*)-Ti-TADDOLaten, (*P*)-Ti-BINOLaten und eines Titanats mit Bis(tosylamido)cyclohexan-Ligand ((*R,R*)-Cyclohexan-1,2-diaminbissulfonamid, CYDIS). Die übrigen Liganden wurden nicht eingezeichnet. Für eine andere Ansicht der Überlagerung der elf Ti-TADDOLat-Strukturen siehe auch Abbildung 5 (rechts). Im Unterschied zur vorhergehenden Darstellung wurden hier C(4) und C(5) des Dioxolanrings und das Ti-Atom als Fixpunkte für die Überlagerung gewählt (siehe auch Abbildung 4 rechts unten). Die acht überlagerten Ti-BINOLATE (siehe Lit. [37]) sind in der Cambridge-Datenbank unter den Refcodes BEYKUL, HELZIH, KOXGIN, KOXGOT, RIYDIM, VOZXAY, VOZXEN und ZEHWOY registriert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden wieder Substituenten am BINOL weggelassen. Falls nötig, wurde die Struktur vor der Überlagerung gespiegelt. Das Bis(sulfonamido)diisopropyltitannat wurde mit sechsfach koordiniertem Ti formuliert,<sup>[387]</sup> für die Kristallstruktur eines Zn-CYDISates siehe Lit. [294]. Man beachte die Ähnlichkeit der in etwa oder exakt *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Strukturen (man ist versucht, in Lord Kelvins Definition<sup>[10]</sup> von Homochiralität zu reden): In allen drei herrscht mehr sterische Hinderung „rechts oben und links unten“ als „links oben und rechts unten“. Bei der titanatkatalysierten nucleophilen Addition an Aldehyde erfolgt die Reaktion mit den drei Typen von Katalysatoren von der (*Si*)-Seite des trigonalen Zentrums. Die Verwandschaft geht aber noch viel weiter: Auch andere Reaktionen laufen mit (*R,R*)-TADDOL- und (*P*)-BINOL-Derivaten im gleichen stereochemischen Sinne ab, ja sogar der HTP-Effekt in Flüssigkristallen (Abschnitt 5 und Abbildung 8) hat mit (*R,R*)-TADDOL und mit (*P*)-BINOL dasselbe Vorzeichen!

als ohne die achirale Lewis-Säure;<sup>[392–394]</sup> die Ligandenbeschleunigung beruht hier vielleicht auf einer Kombination des sterischen Effektes *und* der erhöhten Lewis-Acidität (pK<sub>S</sub> von ArylOH ca. 10).

Schwieriger als die Ligandenbeschleunigung ist der stereochemische Verlauf der durch die drei ähnlichen chiralen



Liganden (*P*)-BINOLat, (*R,R*)-TADDOLat und (*R,R*)-CYDISat (Abbildung 17) induzierten Reaktionen zu interpretieren. Vor einer Deutung muss jeweils die Sichtung aller experimentellen Daten stehen, von denen es im vorliegenden Fall sehr viele gibt – manchmal wundert man sich, wenn aufgrund eines einzigen Beispiels die wildesten mechanistischen Spekulationen zu Papier gebracht werden!

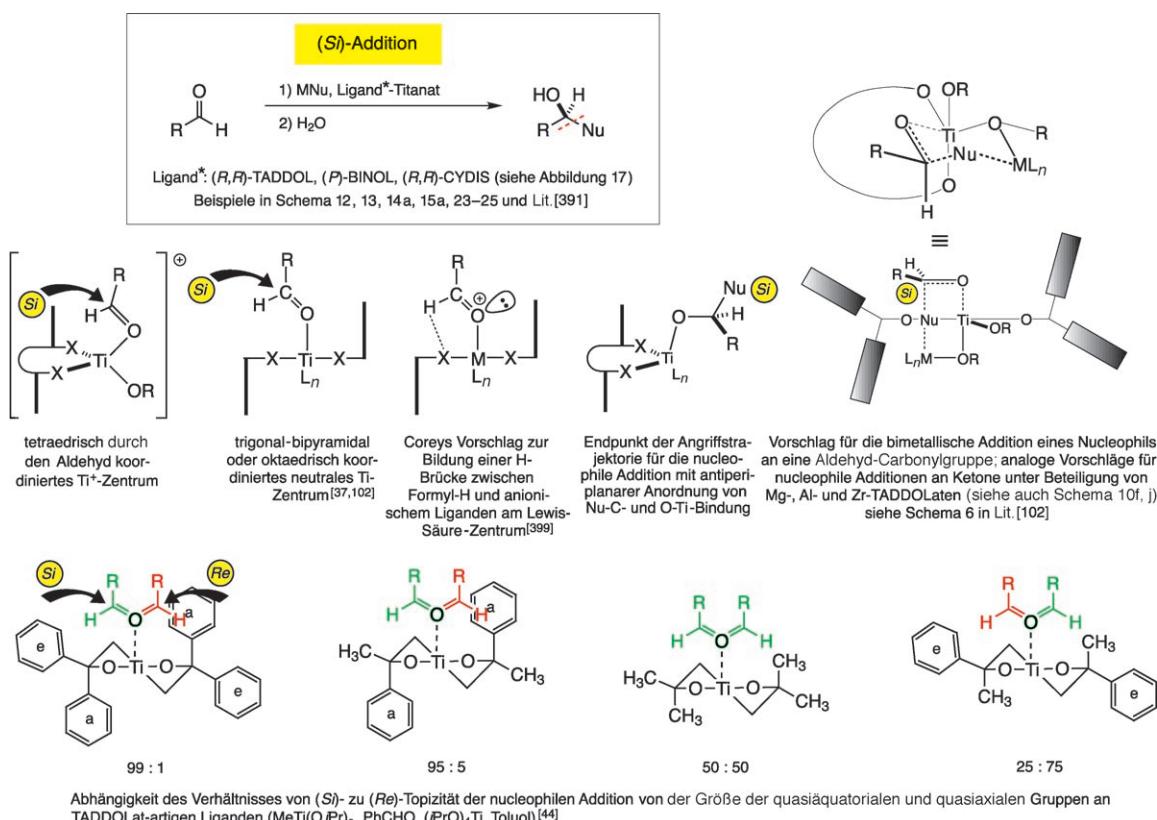


Für die Addition an „einfache“ Aldehyde  $RCHO$  (ohne Chelateffekt durch ein weiteres Heteroatom!) ergibt sich folgender Sachverhalt: Das Nucleophil addiert in Gegenwart von Titanaten dieser drei Liganden durchweg von der (*Si*)-

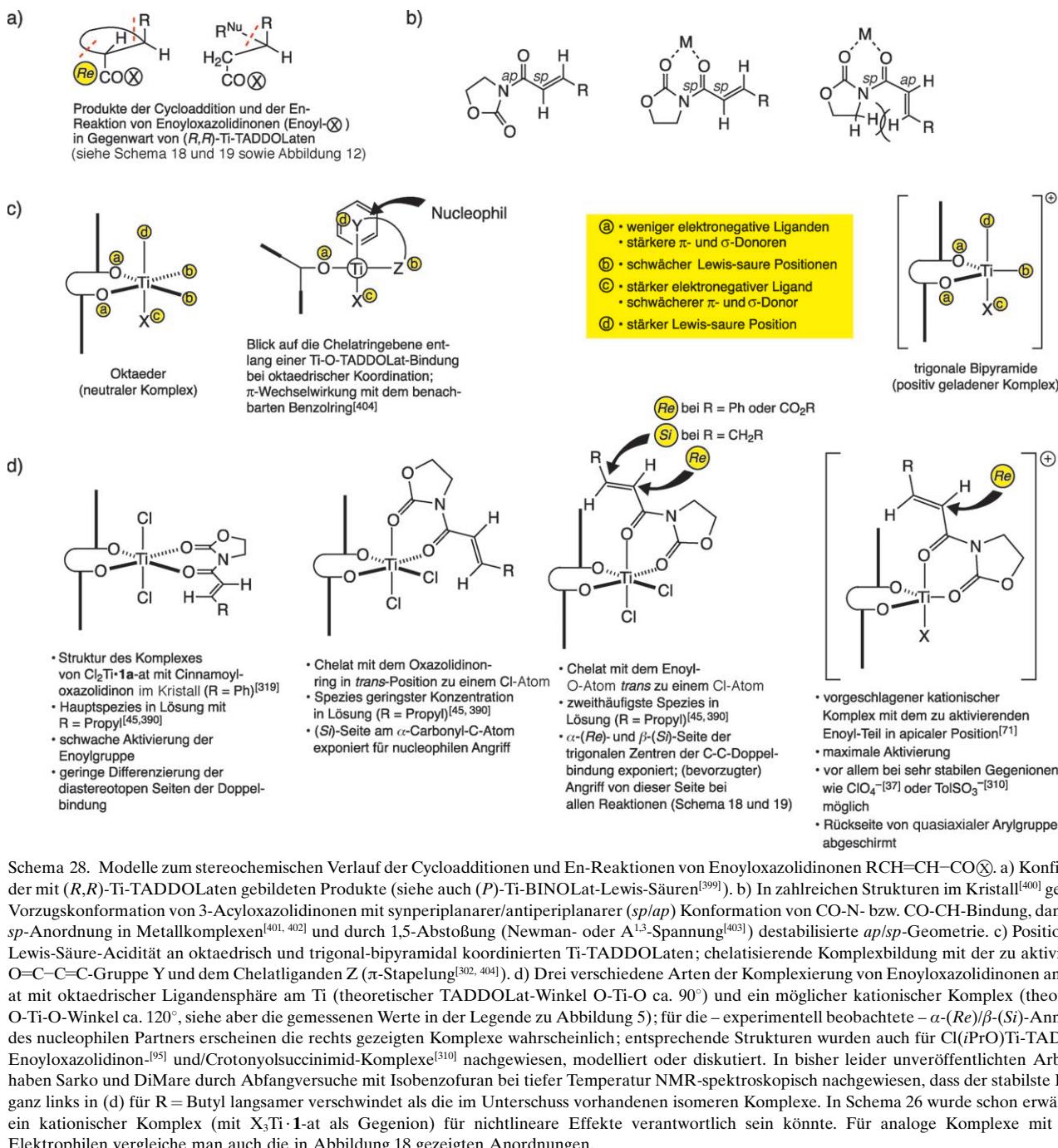
Seite des trigonalen Carbonylzentrums. Wenn wir davon ausgehen, dass, wie aus den Abbildungen 4–6, 10, 13 und 17 ersichtlich, oberhalb des TADDOLat-Chelatringes in diesen Komplexen links mehr Platz ist als rechts (symmetribedingt ist es „unten“ umgekehrt),<sup>[398]</sup> könnte ein Aldehyd in der in Schema 27 dargestellten (*E*)-Konfiguration an das Lewis-Säure-Zentrum binden, abgewandt von der quasiaxialen Gruppe neben dem komplexierenden Heteroatom. Wenn wir zudem annehmen, dass sich ein Nucleophil nur von vorn und nicht von hinten (über den Dioxolanring hinweg) nähern kann, ist die (*Si*)-Seite des trigonalen Zentrums für den nucleophilen Angriff exponiert; ob dieser intramolekular („Wanderung“ einer R<sup>Nu</sup>-Gruppe vom Ti- an das Carbonyl-C-Atom) oder intermolekular (über bimetallische Komplexe) erfolgt, ist nicht bekannt; auch lässt sich zurzeit nicht sagen, wie das Ti-Zentrum im Übergangszustand der nucleophilen Addition koordiniert ist oder ob allenfalls ein kationischer Komplex vorliegt (siehe die Vorschläge im oberen Teil von Schema 27). Das gezeigte – sicherlich stark vereinfachte – mechanistische Modell hält für das TADDOL-System zahlreichen Strukturvariationstests stand: So führen der schritt-

weise Ersatz der Phenyl- durch Methylgruppen in den äquatorialen und axialen Positionen oder auch der Übergang zum Tetrabenzylanalogen zu den erwarteten Selektivitätsverlusten<sup>[44]</sup> (Schema 27 unten). Auch einfache Modellbetrachtungen sprechen dafür, dass die Koordination des Aldehyds mit *E*-Konfiguration – in den hier gewählten Darstellungen – nach links oder nach außen günstiger ist als nach rechts bzw. nach innen.

Die mechanistisch am besten untersuchten (einschließlich Molekülmodellrechnungen) Ti-TADDOLat-vermittelten Transformationen sind wohl die Diels-Alder-Reaktion und die [3+2]-Cycloaddition von Enoyloxazolidinonen. Tatsache ist, dass alle nucleophilen Additionen – einschließlich der En-Reaktion – an die Doppelbindung dieser  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (unter Erhaltung der *trans*-Konfiguration) mit (*R,R*)-Ti-TADDOLaten von der (*Re*)-Seite am trigonalen Zentrum neben der Carbonylgruppe erfolgen (wo untersucht, gilt das auch wieder für (*P*)-Ti-BINOLate)!<sup>[399]</sup> In Schema 28 sind die Diskussionen über den zu diesem Ergebnis führenden stereochemischen Verlauf der Reaktion zusammengefasst. Trotz der überwältigenden Zahl von Bei-



Schema 27. Modelle für den stereochemischen Verlauf der nucleophilen Addition an Aldehyde in Gegenwart von Ti-TADDOLaten (oder auch BINOLaten und CYDISaten). Oben sollen die beiden fetten Striche die quasiaxialen Phenylgruppen des TADDOLs (oder den Benzolring des BINOLs bzw. die  $\text{SO}_2\text{R}$ -Substituenten am CYDIS) andeuten. Da R-Metall-Additionen unabhängig vom Substituenten am Formyl-C-Atom (gesättigt, ungesättigt, acylenisch, aromatisch) mit sehr hoher Selektivität verlaufen (auch beim Übergang zu *p*-Dimethylaminogruppen am TADDOL oder beim Vergleich zwischen  $\text{SO}_2\text{CF}_3$  und  $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  am CYDIS), besteht kein Grund zur Annahme, dass  $\pi$ -Wechselwirkungen eine Rolle spielen könnten. An einem – weder bewiesenen noch widerlegten – bimetalличischen Mechanismus könnten zwei gleiche (Ti) oder zwei verschiedene Metallzentren involviert sein (Ti/Zn). Auch der hier gezeigte tetraedrische Komplex mit positiv geladenem Ti (siehe Schema 26) sei ein rein spekulativer Diskussionsbeitrag für einen zum beobachteten Produkt führenden Weg, der vergleichbar wäre mit den in Schema 28 und in Abbildung 18 gemachten Vorschlägen für Ti-TADDOLat-Elektrophil-Komplexe. Die in der unteren Formelreihe gezeigten Lewis-Säure-Lewis-Basen-Komplexe dienen zur Interpretation der mit verschiedenen Gruppen am exocyclischen Methanolat-C-Atom der verwendeten 2,2-Dimethyldioxolane beobachteten Selektivitätsunterschiede (wie das  $\text{Me}_4$ -Analogon ist das Tetrabenzylanalagon des TADDOLs – ein Tetrakis-HomoTADDOL! –, wie an der Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an PhCHO gezeigt wurde, ein miserabler Ligand:  $(Si)/(Re) = 54:46^{[44]}$ ).



Schema 28. Modelle zum stereochemischen Verlauf der Cycloadditionen und En-Reaktionen von Enoyloxaazolidinonen  $\text{RCH}=\text{CH}-\text{CO}\otimes$ . a) Konfiguration der mit (R,R)-Ti-TADDOLaten gebildeten Produkte (siehe auch (P)-Ti-BINOLat-Lewis-Säuren<sup>[399]</sup>). b) In zahlreichen Strukturen im Kristall<sup>[400]</sup> gefundene Vorzugskonformation von 3-Acyloxaazolidinonen mit synperiplanarer/antiperiplanarer (*sp/ap*) Konformation von CO-N- bzw. CO-CH-Bindung, daneben *sp/sp*-Anordnung in Metallkomplexen<sup>[401, 402]</sup> und durch 1,5-Abstoßung (Newman- oder A<sup>1,5</sup>-Spannung<sup>[403]</sup>) destabilisierte *ap/sp*-Geometrie. c) Positionen und Lewis-Säure-Acidität an oktaedrisch und trigonal-bipyramidal koordinierten Ti-TADDOLaten; chelatisierende Komplexbildung mit der zu aktivierenden  $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ -Gruppe Y und dem Chelatliganden Z ( $\pi$ -Stapelung<sup>[302, 404]</sup>). d) Drei verschiedene Arten der Komplexierung von Enoyloxaazolidinonen an  $\text{Cl}_2\text{Ti}\cdot\mathbf{1}\text{-at}$  mit oktaedrischer Ligandensphäre am Ti (theoretischer TADDOLat-Winkel O-Ti-O ca.  $90^\circ$ ) und ein möglicher kationischer Komplex (theoretischer O-Ti-O-Winkel ca.  $120^\circ$ , siehe aber die gemessenen Werte in der Legende zu Abbildung 5); für die – experimentell beobachtete –  $\alpha$ -(*Re*)/ $\beta$ -(*Si*)-Annäherung des nucleophilen Partners erscheinen die rechts gezeigten Komplexe wahrscheinlich; entsprechende Strukturen wurden auch für  $\text{Cl}(\text{iPrO})\text{Ti}$ -TADDOLat/Enoyloxaazolidinon<sup>[395]</sup> und Crotonylosuccinimid-Komplexe<sup>[310]</sup> nachgewiesen, modelliert oder diskutiert. In bisher leider unveröffentlichten Arbeiten<sup>[399]</sup> haben Sarko und DiMare durch Abfangversuche mit Isobenzofuran bei tiefer Temperatur NMR-spektroskopisch nachgewiesen, dass der stabilste Komplex ganz links in (d) für  $R = \text{Butyl}$  langsamer verschwindet als die im Unterschuss vorhandenen isomeren Komplexe. In Schema 26 wurde schon erwähnt, dass ein kationischer Komplex (mit  $\text{X}_3\text{Ti}\cdot\mathbf{1}\text{-at}$  als Gegenion) für nichtlineare Effekte verantwortlich sein könnte. Für analoge Komplexe mit anderen Elektrophilen vergleiche man auch die in Abbildung 18 gezeigten Anordnungen.

spielen hat sich bis heute kein allgemein anerkannter gemeinsamer Mechanismus ergeben. Entscheidend ist wohl die produktbildende Komplexierung des Enoyloxaazolidinons an die Ti-TADDOLate (und auf diese wollen wir unsere Diskussion beschränken). Laut Röntgenstrukturanalyse des Komplexes von  $\text{Cl}_2\text{Ti}\cdot\mathbf{1}\text{-at}$  mit Cinnamoyloxazolidinon liegt ein Oktaeder mit *trans*-ständigen Cl-Atomen und coplanarer Anordnung der beiden TADDOLat- und der beiden Carbonyl-O-Atome vor.<sup>[319]</sup> In Lösungen entsprechender Komplexe detektiert man NMR-spektroskopisch neben dieser Geometrie auch jene mit einem der Carbonyl-O-Atome *trans* zu einem Cl-Atom.<sup>[45, 390]</sup> Zudem gibt es Hinweise auf  $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Enoyl- und benachbarter Arylgrup-

pe,<sup>[45, 404]</sup> Größe und Polarität der polaren Gruppen (Cl,  $\text{OSO}_2\text{Tol}$ ,  $\text{ClO}_4$ ) am Titan können eine entscheidende Rolle spielen,<sup>[37, 233]</sup> beim Übergang zu 1-Naphthylgruppen am TADDOLat kann Umkehr des stereochemischen Verlaufes eintreten,<sup>[37]</sup> trotz gleicher Topizität der Addition mussten für verschiedene Reaktionstypen unterschiedliche Ti-TADDOLat-Enoyl-Komplexe als Reaktionsprodukt-bestimmend angenommen werden,<sup>[405]</sup> und schließlich fand man, dass eine der Diels-Alder-Additionen (Crotonyloxaazolidinon + Cyclopentadien) einen nichtlinearen Effekt zeigt,<sup>[71]</sup> eine der [3+2]-Cycloadditionen (Crotonyloxaazolidinon + Diphenylnitron) aber nicht.<sup>[71]</sup> In den meisten Fällen wurden „solche Einzelheiten“ (!) noch gar nicht untersucht.

Wir schlagen daher pragmatisch ein einfaches Modell vor, welches mit den Ergebnissen vereinbar ist (Schema 28): Die zu aktivierende elektrophile Enoylgruppe sitzt im reaktiven Komplex *trans* zu einem möglichst polaren Liganden am Titan (z.B. Chlorid), das chelatisierende Oxazolidinon-Carbonyl-O-Atom *trans* zu einem TADDOLat-Oxid-O-Atom – dergestalt, dass das Nucleophil von jener Seite angreift, auf der das TADDOLat eine äquatoriale Arylgruppe trägt, was sowohl in einem neutralen oktaedrischen als auch in einem positiv geladenen trigonal-bipyramidalen Komplex möglich ist.<sup>[37, 71, 102]</sup> In Abbildung 18 sind die nach diesem Prinzip für den beobachteten Reaktionsverlauf gültigen Anordnungen

von Ti-TADDOLat und aktiviertem Elektrophil für eine Reihe anderer Umwandlungen dargestellt. Es bleibt weiteren Untersuchungen, vor allem kinetischen Messungen, vorbehalten, die Anwendbarkeit der vorgeschlagenen einfachen Regel zu testen.

## 11. Weitere Diarylmethanole und ein Vergleich mit anderen chiralen Hilfsstoffsystemen

An weiteren Diarylmethanolen sind zunächst einmal die „verkehrten“ Tetraphenylthreitderivate zu nennen, in denen

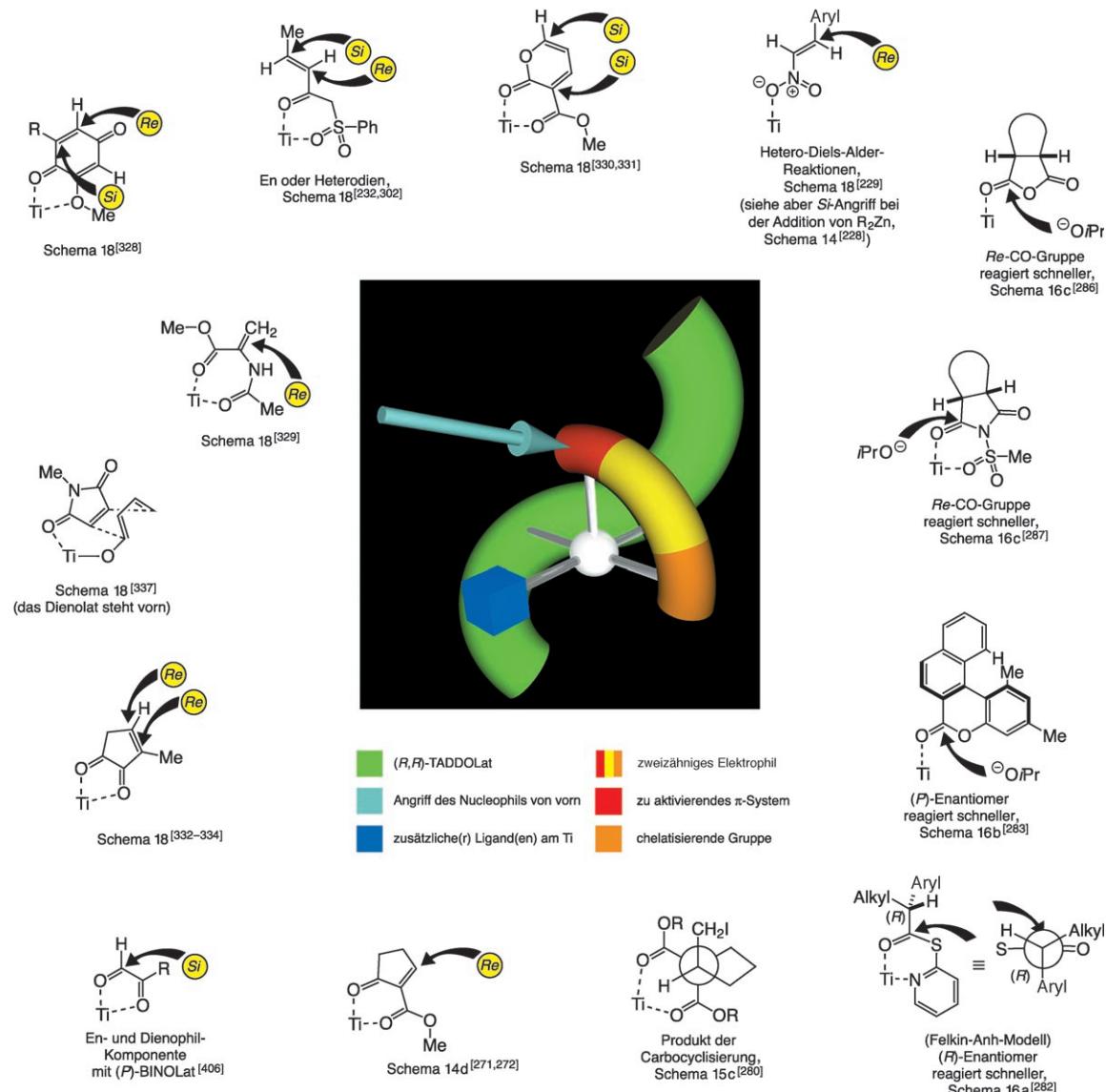
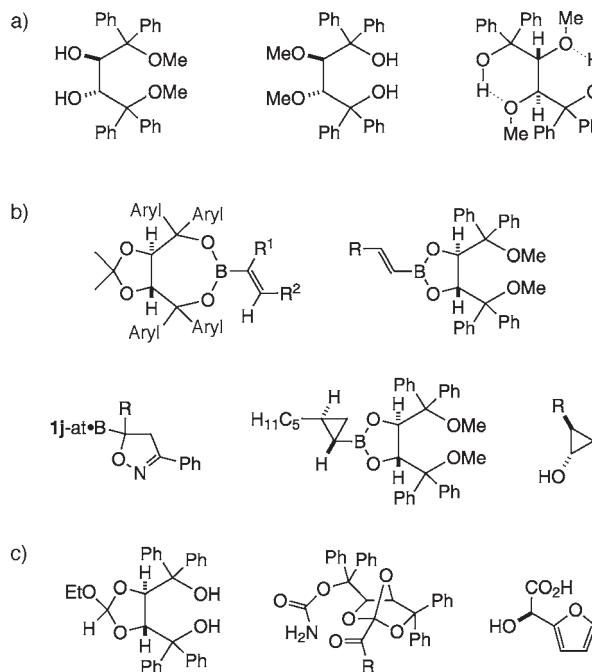


Abbildung 18. Schematisierte Darstellung des stereochemischen Verlaufs von Ti-(*R,R*)-TADDOLat-vermittelten Reaktionen mit anderen Elektrophilen als Enoyloxazolidinonen (siehe auch Schema 28). Die elektrophilen Substrate liegen so in der Zeichenebene, dass das Nucleophil von der Seite des Betrachters, d.h. von vorn angreift (Ausnahme ist der elektrophile Angriff bei der Carbocyclisierung). Auch wenn es uns gewisse Autoren mit Angaben wie (+)-TADDOL unter der Formel von (–)-(*R,R*)-**1a** nicht leicht gemacht haben, haben wir hier – nach bestem Wissen und Gewissen – den stereochemischen Verlauf von Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, von [2+2]-Cycloadditionen, von En-Reaktionen (mit (*P*)-BINOLat statt (*R,R*)-TADDOLat), von Michael-Additionen und von enantioselektiven oder Enantiomeren-differenzierenden *iPrO*-Übertragungen auf aktivierte Carbonsäurederivate zusammengestellt. In den meisten Fällen kommt das für die jeweilige Reaktion zu aktivierende  $\pi$ -System „oben“, die zusätzlich vorhandene, chelatisierende Gruppe „rechts“ zu liegen (keine Chelatisierung bei Nitroolefin, Anhydrid und phenolischem Lacton?). Damit ergibt sich eine Gemeinsamkeit mit dem in Schema 28 dargestellten stereochemischen Verlauf der Reaktionen von Enoyloxazolidinonen, welche man – unabhängig vom mechanistischen Wahrheitsgehalt – als Regel anwenden kann (siehe künstlerische Darstellung mit oktaedrisch koordiniertem Ti im Zentrum der Abbildung).

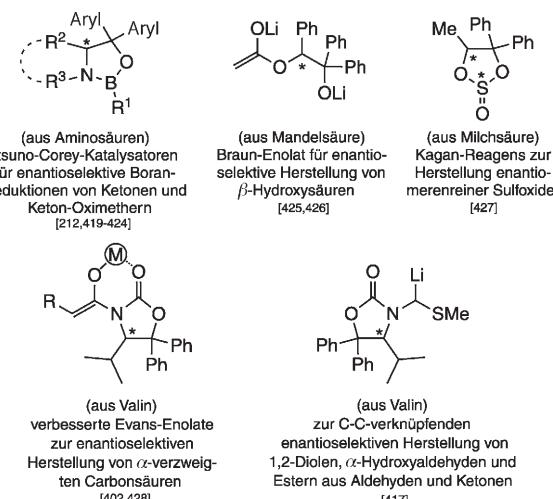
die OH-Gruppen in 1- und 4-Stellung geschützt sind und diejenigen in 2- und 3-Stellung nicht. Mit solchen vicinalen Diolen können sich fünfgliedrige Metallalkoxide wie die in Schema 29 dargestellten Alkenboronsäureester bilden, welche nach Reaktion mit Diazomethan und Oxidation Cyclopropanole liefern. Auch ein umgekehrt derivatisiertes Threit mit freien OH-Gruppen in 1,4-Stellung wurde hergestellt, erwies sich aber als schlechter Wirt für Einschlusverbindungen. Schließlich gibt es Ester<sup>[414]</sup> und Orthoester,<sup>[410, 415]</sup> die sich vom gänzlich ungeschützten Tetraphenylthreit ableiten und in denen das Tetrol als kovalent gebundener chiraler Hilfsstoff fungieren kann<sup>[410]</sup> (siehe Schema 29 unten).



Schema 29. Tetraphenylthreitderivate,<sup>[21]</sup> die an den OH-Gruppen in 1- und 4-<sup>[407]</sup> bzw. in 2- und 3-Stellung<sup>[408]</sup> durch Veretherung „geschützt“ sind (a). Anwendungen (b) und Orthoesterderivate (c).<sup>[409, 410]</sup> a) Das 2,3-Dimethoxy-1,4-diol ist eine schlechte Wirtverbindung für die Bildung von Einschlusverbindungen, wahrscheinlich weil beide OH-Gruppen durch intramolekulare H-Brücken abgesättigt und somit nicht zum Binden von Gästen verfügbar sind.<sup>[408]</sup> b) Die durch Hydroborierung von Acetylenen leicht zugänglichen cyclischen Alkenboronsäureester<sup>[411–413]</sup> reagieren mit Phenylnitroloxid zu Cycloaddukten (*dr* bis 8:1<sup>[413]</sup>) und mit Diazomethan zu Borylcyclopropanen (*dr* bis 13:1<sup>[411, 412]</sup>; aus letzteren wurden enantiomerenreiche Cyclopropanole mit R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> hergestellt, wobei mit dem Dimethoxyderivat bessere Resultate erzielt wurden als mit dem TADDOL-Ester! c) Die Orthoester von 2-Oxocarbonsäuren werden durch Selectrid mit hoher Diastereoselektivität zu 2-Hydroxycarbonsäurederivaten reduziert (rechts).<sup>[410]</sup>

Wie schon diskutiert (Abschnitte 4 und 10), hat die Einführung zweier geminaler Diarylgruppen an einer C-C- oder C-X-Einfachbindung (Aryl<sub>2</sub>C-C, Aryl<sub>2</sub>C-X, Aryl<sub>2</sub>X-C) eines Moleküls hauptsächlich folgende Effekte: a) Die Arylgruppen erzeugen eine konformativ fixierende Dergestalt, dass Cyclisierungen förmlich erzwungen und umgekehrt Ringöffnungen verhindert werden; b) zwei identische geminale Arylgruppen sind in chiralen Molekülen diastereotop (quasiäquatorial und -axial an Ringen) und führen dadurch zu einer verstärkten Differenzierung diastereomerer Übergangszustände beim Vergleich von CH<sup>Re</sup>H<sup>Si</sup> mit CMe<sup>Re</sup>Me<sup>Si</sup> und

CAryl<sup>Re</sup>Aryl<sup>Si</sup>; c) Aryl<sub>2</sub>C kann als sterisch wirksame Schutzgruppe für ansonsten ungeschützte funktionelle Gruppen fungieren;<sup>[416, 417]</sup> d) andererseits kann die Aryl<sub>2</sub>C- oder Aryl<sub>2</sub>X-Einheit dazu führen, dass benachbarte Metallzentren Liganden aufgeben müssen, d.h. koordinativ ungesättigt werden, und damit einer erhöhten Ligandenaustauschgeschwindigkeit unterliegen<sup>[418]</sup> oder dass Aggregatbildung unter Beteiligung dieser Metallzentren unterbunden wird; e) schließlich verleihen geminale Diarylgruppen einer Verbindung erfahrungsgemäß eine gewaltig erhöhte Tendenz zu kristallisieren sowie auch einen höheren Schmelzpunkt als bei den CH<sub>2</sub>- oder CMe<sub>2</sub>-Analoga (einfachere Reinigung von Zwischenprodukten bzw. Rückgewinnung von Hilfsstoffen!).<sup>[416]</sup> Es ist also nicht verwunderlich, dass die Verwendung von Diarylmethanolderivaten in der (stereo-selektiven) organischen Synthese Schule gemacht hat, wofür in Schema 30 und in Abbildung 19 Beispiele zusammengestellt sind.

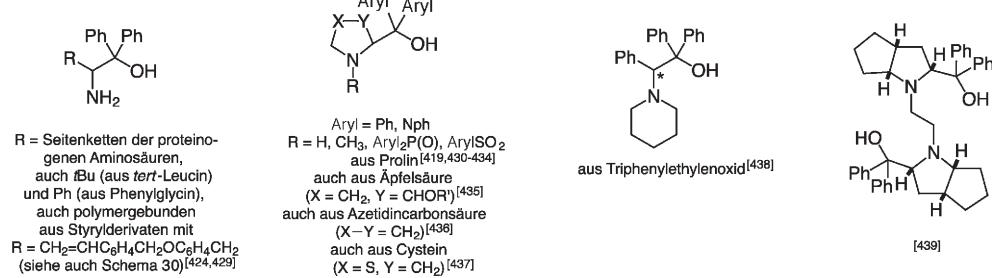


Schema 30. Ein Katalysator und vier Reagenzien aus Diarylmethanolen für die enantioselektive Durchführung von Standardreaktionen. Für Literaturangaben und weitere Beispiele siehe auch Abbildung 19. In allen Fällen üben die beiden geminalen Arylgruppen nicht nur einen sterischen Effekt auf den Verlauf der Reaktionen aus, sondern sie haben eine entscheidende Wirkung bei der Bildung und Stabilisierung ringförmiger Reagentien, Zwischenprodukte oder Komplexe (siehe die Diskussion über die TADDOLe).

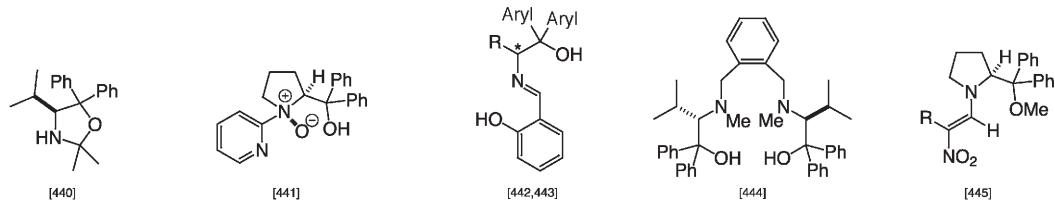
Neben dem TADDOL ist das bisher wohl am häufigsten eingesetzte Diarylmethanolderivat der aus Prolin und Phenyl-Grignard-Reagens hergestellte Aminoalkohol (Itsuno-Corey-Katalysator<sup>[451]</sup>).

Eine viel weiter führende Frage als die nach anderen Diarylmethanolen ist natürlich diejenige nach anderen allgemein anwendbaren Hilfsstoffsystemen zur „Einführung von Chiralität“ (nach der in der Einleitung gegebenen Definition). Wir hoffen, hier dargelegt zu haben, dass das TADDOL ein solches System ist, zumindest aber, dass die bisherigen Ergebnisse Anlass geben, davon zu träumen, dass es das einmal wird. Wenn wir die heute verfügbaren – nicht biologisch-chemischen – Methoden zur EPC-Synthese vor unseren Augen Revue passieren lassen (Abbildung 20) und prüfen, welche chiralen Gerüste (engl. scaffolds) immer wieder in Reagenzien und Liganden vorkommen, dann stellen wir fest, dass es nur ganz wenige sind: Die von Naturstoffen

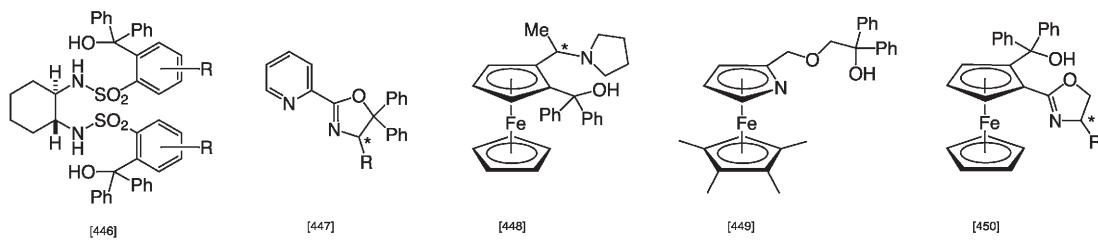
## Aminoalkohole



## Derivate



## "Kombinierte" Liganden (see Abbildung 20)



## Reaktionen, die mit diesen Liganden enantioselektiv gelenkt werden:

- $\text{BH}_3$ -Reduktion von Ketonen und Oximethern [424, 429-433, 436, 437, 441]
- $\text{R}_2\text{Zn}$ -Addition an Aldehyde (größte Zahl von Beispielen) [435, 439, 440, 446, 448-450]
- Hydrosilylierungen [447]
- substituierende Michael-Additionen an Nitroolefine [445]
- Cyclopropanierungen [442, 443]
- Reformatsky-Reaktionen [434, 444]

Abbildung 19. Chirale Aminoalkohole und Derivate, die eine Diarylmethaneinheit enthalten, sowie Typen von Standardreaktionen, welche mit diesen Verbindungen enantioselektiv durchgeführt wurden (siehe auch Schema 30). Es ist bemerkenswert, dass in den zahlreichen Anwendungen für die Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an Aldehyde bisher in keinem Fall eine größere Anwendungsbreite mit generell höheren Enantioselektivitäten als mit Ti-TADDOLaten und Ti-CYDISaten demonstriert wurde.

abgeleiteten vicinalen Aminoalkohole (aus Aminosäuren und Cinchona-Alkaloiden) und Diole (hauptsächlich aus Weinsäure) sowie die durch Racematspaltung oder enantioselektive Synthese zugänglichen Binaphthyle (seltener Biphenyle), vicinalen Diamine und Metallocene; viel seltener und eher für spezielle Anwendungen begegnen uns Derivate von Terpenen oder Kohlenhydraten.

Der Weg zu dem Ziel,<sup>[11]</sup> für alle von achiralen Edukten zu chiralen Produkten führenden Standardreaktionen der organischen Synthese nicht nur eine enantioselektive, sondern auch eine katalytische enantioselektive Variante zur Verfügung zu haben, unterliegt einem Evolutionsprozess, an dessen Ende nur ein paar wenige „Systeme“ übrig bleiben werden.<sup>[467]</sup>

*Unser besonderer Dank gilt Dr. Engelbert Zass für die elektronischen Recherchen,<sup>[467a]</sup> die ein wesentliches Hilfsmittel*

*beim Schreiben dieses Aufsatzes darstellten, Dr. Dietmar Plattner für seine Recherchen in der CSD-Datenbank und seine Hilfe bei der Besprechung der Kristallstrukturen sowie Silvia Sigrist für ihre unschätzbare Hilfe bei der Anfertigung des Manuskriptes. Ferner danken wir Felix Bangerter und Dr. Andreas Böhm für die Aufnahme der in Schema 5 gezeigten NMR-Spektren, Dr. Masao Aoki, Dr. Tobias Hintermann, Arkadius Pichota, Holger Sellner und Daniel Weibel für ihre tatkräftige Unterstützung bei Korrekturen sowie allen Mitarbeitern der Seebach-Gruppe, die im Laufe der Jahre am TADDOL-Projekt beteiligt waren und deren Namen in den zugehörigen Literaturzitaten angegeben sind. Schließlich möchten wir uns für die großzügige Unterstützung durch Novartis Pharma AG und durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften (SNF) bedanken.*

Eingegangen am 18. Mai 2000 [A 413]

Vicinale Diole	
aus 2-Hydroxycarbonsäuren Milch-, Äpfel-, Weinsäure	
Vicinale Aminoalkohole	
aus Aminosäuren, Ephedrin und Cinchona-Alkaloiden	
Durch Racematspaltung oder enantioselektive Reaktionen zugängliche Hilfsstoffsysteme	
Binaphthyle und Biphenyle	
vicinale Diamine	
Metallocene	
Zucker- und Terpen-Derivate	
Menthol	
Campher	
Glucose	

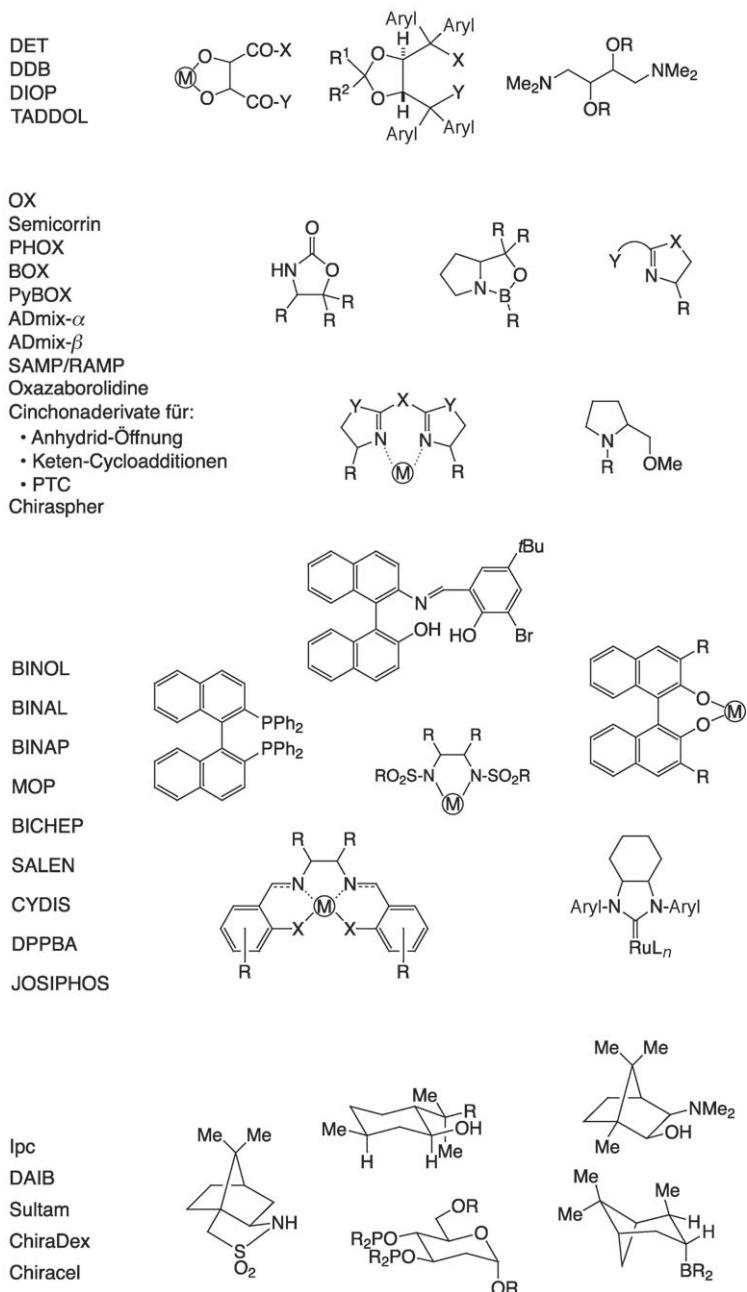
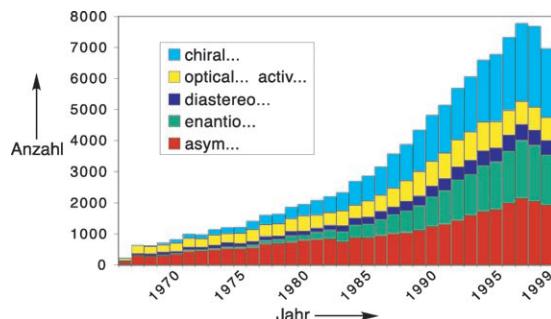


Abbildung 20. Beim Durchblättern von Nachschlagewerken,<sup>[452]</sup> Büchern<sup>[453]</sup> und Übersichtsartikeln<sup>[454]</sup> über stereoselektive Synthesen, Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen und chirale Katalysatoren begegnet man immer wieder den gleichen chiralen Grundgerüsten.<sup>[452–465]</sup> Wenn wir solche Gerüste – die nicht nur als Komplexbildner für die Katalyse (oder als deren Vorstufen) Verwendung finden, sondern auch als Teile von stöchiometrisch eingesetzten Reagentien (auch Festphasen-gebunden), zur Racematspaltung für die Chromatographie, in der Analytik oder als (Komponenten in) Materialien – „chirale Hilfsstoffsysteme großer Anwendungsbreite“ nennen wollen, dann qualifizieren sich nur drei: Die von Weinsäure abgeleiteten (einschließlich TADDOLE) und die aus Aminosäuren zugänglichen Verbindungen sowie die Binaphthyl-derivate. Hier sind stilisierte und konkrete Formeln und Abkürzungen ausgewählter Verbindungen gezeigt, die zu diesen Hilfsstoffsystemen gehören; für Einzelheiten sei auf die oben angegebene umfangreiche Sekundärliteratur verwiesen; auch ein Preisvergleich ist interessant.<sup>[466]</sup> Es wird spannend sein, zu beobachten, welche Systeme sich (vor allem in der Praxis des industriellen Entwicklungchemikers) in den nächsten Jahren durchsetzen werden.

- [1] H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie. Ein Beitrag zur Terminologie der organischen Chemie*, 5. Aufl., Hüthig, Heidelberg, **1976**.
- [2] G. Wittig, G. Waltnitzki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1934**, 67, 667–675.
- [3] K. B. Alberman, R. N. Haszeldine, F. B. Kipping, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3284–3288; siehe auch: G. W. Griffin, R. B. Hager, D. F. Veber, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1008–1011.
- [4] B. Teichmann, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1965**, 46, 241–246.

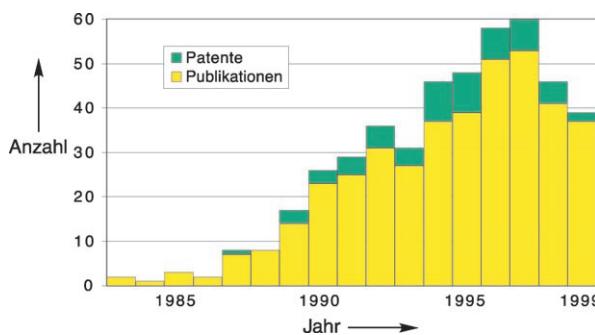
- [5] Siehe die erschöpfende Behandlung der Chemie von Vierringverbindungen in: D. Seebach, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl Bd. IV/4*, **1971**, S. 1–444; *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl Vol. E 17e/f*, **1997**.
- [6] Enantiomerenrein („enantiomerically pure“ oder „enantiopure“) sind Verbindungen, in denen die Menge der enantiomeren „Verunreinigung“ unter der Nachweisgrenze der verwendeten Analysemethode (GC, HPLC, NMR) liegt.
- [7] Definitionen und Verwendung dieses Begriffes siehe Lit. [8–11].

- [8] „Syntheses of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Syntheses) – Tartaric Acid, an Ideal Source of Chiral Building Blocks for Synthesis?“: D. Seebach, E. Hungerbühler in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2 (Hrsg.: R. Scheffold), Salle+Sauerländer, Frankfurt, **1980**, S. 91–171.
- [9] „EPC Syntheses with C,C Bond Formation via Acetals and Enamines“: D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4 (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1986**, S. 125–259.
- [10] „Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry“: G. Helmchen, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* Vol. E21a, **1995**, S. 1–74.
- [11] „Organische Synthese – wohin?“: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.
- [12] „Basic Principles of EPC Synthesis“: J. Mulzer, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* Vol. E 21a, **1995**, S. 75–146.
- [13] Das bis 1971 alle „asymmetrischen organischen Reaktionen“ umfassende Buch von Morrison und Mosher<sup>[14]</sup> hatte einen Umfang von 465 Seiten. Das von Morrison 1983–1985 herausgebrachte fünfbandige Werk über „asymmetrische Synthese“<sup>[15]</sup> umfasst 1828 Seiten, und die Behandlung des Themas „stereoselektive Synthese“ im Houben-Weyl<sup>[16]</sup> erforderte 1996 zehn Bände mit insgesamt 6989 Seiten.
- [14] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, **1971**.
- [15] J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1–5, Academic Press, New York, **1983**–**1985**.
- [16] „Stereoselective Synthesis“: *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* Vol. E 21a–f, **1995**.
- [17] Es besteht heute sogar die Gefahr einer Überbetonung der enantioselektiven Synthesen und generell der Herstellung enantiomerreiner Verbindungen (EPC) innerhalb der Organischen Chemie: Der Synthetiker komplexer Strukturen<sup>[18]</sup> schlägt sich hauptsächlich mit Reaktivität, Differenzierung ähnlicher funktioneller Gruppen, Schützen/Entschützen, Regio- und Diastereoselektivität herum, während der (nach Eschenmoser „chirogene“<sup>[19]</sup>) Schritt von achiralen oder racemischen zu chiralen, nichtracemischen Edukten, Zwischenprodukten oder Produkten *nur eine einzige Stufe* in einer vielstufigen Synthese darstellt! Der vielfach beschrittene, allereinfachste Weg zu enantiomerreinen Produkten ist die Verwendung eines natürlichen chiralen Eduktes (z.B. Milch-, Äpfel-, Wein-, Mandelsäure oder Aminosäuren): „Enantiomereneine Naturstoffe und Pharmaka aus billigen Vorläufern (Chiral Pool) – Zur Frage nach der chiral ökonomischen und ökologischen Totalsynthese“, D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* **1976**, *24*, 415–418; „Beyond Nature’s Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry“, W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science* **1993**, *259*, 479–483; Jacobsen spricht in Vorträgen über „Expanding the Chiral Pool“, siehe z.B.: H. Lebel, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7303–7306.
- [18] „Der Stand der Totalsynthese zu Beginn des 21. Jahrhunderts“: K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [19] S. Drenkard, J. Ferris, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1373–1390.
- [20] Das folgende Balkendiagramm zeigt die Zunahme der Arbeiten seit 1966, in deren Titel die Worte oder Wortfragmente „asym“, „enantio“, „diastereo“, „optical activ“ oder „chiral“ vorkommen (CAS-Suche vom Februar 2000).



- [21] Abkürzung des systematischen Namens *α,α,α',α'-Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol*. Diese Verbindungen werden manchmal auch als Acetale oder Ketale des 1,1,4,4-Tetraarylhethers bezeichnet, einer Verbindung, die Frankland et al. schon 1904 aus Weinsäuredimethylester und PhMgBr hergestellt hatten.<sup>[22]</sup>
- [22] P. F. Frankland, D. F. Twiss, *J. Chem. Soc.* **1904**, 1666–1667.
- [23] Das „Urmutter-TADDOL“ aus dem Acetonid des Weinsäuredimethylesters und PhMgBr wurde erstmals von A. K. Beck hergestellt (ETH Zürich, November 1982).
- [24] Bisher gibt es nur kurze Übersichtsartikel sowie zwei Buchkapitel über TADDOLs: „2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolatotitanium Diisopropoxide“: R. Dahinden, A. K. Beck, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2167–2170; Lit. [425]; „Catalytic Enantioselective Reactions from Research to Application. Diarylmethanol-Containing Auxiliaries as a Study Case“: D. Seebach, A. K. Beck, *Chimia* **1997**, *51*, 293–297; „TADDOLs, Their Complexes, and Related Compounds“: J. Gawronski, K. Gawronska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*, Wiley, New York, **1999**, Kap. 12, S. 233–281; „TADDOLs – from Enantioselective Catalysis to Dendritic Cross Linkers to Cholesteric Liquid Crystals“: D. Seebach, *Chimia* **2000**, *54*, 60–62; „TADDOL and its Derivatives – Our Dream of Universal Chiral Auxiliaries“: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel in *Essays in contemporary chemistry. From molecular structure towards biology* (Hrsg.: G. Quinkert, V. Kisakürek), VHCA, Basel, **2001**, im Druck.
- [25] „Some Recent Advances in the Use of Titanium Reagents for Organic Synthesis“: D. Seebach, A. K. Beck, M. Schieß, L. Widler, A. Wönnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807–1822.
- [26] „Organometallverbindungen von Titan und Zirconium als selektive nucleophile Reagentien für die Organische Synthese“: B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31–45.
- [27] „Titanium and Zirconium Derivatives in Organic Synthesis“: D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3 (Hrsg.: R. Scheffold), Salle+Sauerländer, Aarau, **1983**, S. 217–353.
- [28] „Anwendungen niedervalenter Titan-Reagentien in der Organischen Synthese“: C. Betschart, D. Seebach, *Chimia* **1989**, *43*, 39–49.
- [29] „Methoden der Reaktivitätsumpolung“: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [30] Übersichten über unabhängige Arbeiten auf diesem Gebiet siehe: M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**; „Chelat- oder Nicht-Chelat-Kontrolle bei Additionsreaktionen von chiralen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Alkoxykarbonyl-Verbindungen“: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556–569.
- [31] „Organotitanium Reagents in Organic Chemistry“: *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5557–5754 (Tetrahedron Symposia-in-Print Number 47; Hrsg.: M. T. Reetz).
- [32] B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 357–361.
- [33] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2491–2496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349–2354.
- [34] Acetonide der (R,R)- und (S,S)-Weinsäuredimethyl- und -diethylester sind käuflich bei Acros, Aldrich, Fluka, Merck und TCI (Japan). Ausgehend von Weinsäure ist wohl die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan die bequemste und „billigste“ Herstellungsmethode für das Dimethylesteracetondi: M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171–2173; D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301–325.
- [35] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wönnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954–974.
- [36] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–244; A. K. Beck, P. Gysi, L. La Vecchia, D. Seebach, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 12–22.

- [37] D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788–1799.
- [38] A. K. Beck, C. Müller, V. Doughty, H. U. Bichsel, P. Monnard, C. Tacheci, T. Styner, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1996–2000**.
- [39] A. Heckel, L. Gehrer, P. Manini, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1998–2000**.
- [40] T. Litz, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1996–1997**.
- [41] R. Marti, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1995–1996**.
- [42] H. Sellner, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1998–2000**.
- [43] A. Cuenca, M. Medio-Simón, G. Asensio Aguilar, D. Weibel, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, eingereicht.
- [44] Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Boháć, C. Ganter, R. E. Gawley, F. N. M. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071–2110.
- [45] C. Haase, C. R. Sarko, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1777–1787.
- [46] U. Berens, D. Leckel, S. C. Oepen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8204–8208.
- [47] D. Haag, H. D. Scharf, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6127–6135.
- [48] D. Haag, J. Runsink, H. D. Scharf, *Organometallics* **1998**, *17*, 398–409.
- [49] V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183–7189.
- [50] C. Dreisbach, U. Kragl, C. Wandrey, *Synthesis* **1994**, 911–912.
- [51] H. Waldmann, M. Weigerding, C. Dreisbach, C. Wandrey, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2111–2116.
- [52] E. Weber, T. Hens, O. Gallardo, I. Csöregi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 737–745.
- [53] I. Csöregi, E. Weber, T. Hens, M. Czugler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2733–2739.
- [54] J. Reinbold, K. Cammann, E. Weber, T. Hens, C. Reutel, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 252–263.
- [55] I. Csöregi, E. Weber, *Mol. Recognit. Inclusion Phenom.* **1998**, 301–304.
- [56] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 247–257.
- [57] R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streit, B. Wyss, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 95–113.
- [58] G. Giffels, C. Dreisbach, U. Kragl, M. Weigerding, H. Waldmann, C. Wandrey, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2165–2166; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2005–2006.
- [59] N. M. Maier, G. Uray, *J. Chromatogr. A* **1996**, *732*, 215–230.
- [60] R. O. Duthaler, P. M. Rothe, Central Research Ciba Geigy, Basel **1990–1994**; P. M. Rothe, Inauguraldissertation, Universität Basel, **1994**.
- [61] Die Zahl von jährlichen Veröffentlichungen, in denen TADDOLE vorkommen, ist aus dem folgenden Balkendiagramm ersichtlich (laut CAS-Suche vom Februar 2000).
- [62] Lieferanten laut dem Available Chemicals Directory (ACD-3D unter MDL ISIS Update 99.1) sind die folgenden Firmen: Acros, Aldrich, Fluka, Merck, Sigma und TCI (Japan).
- [63] P. B. Rheiner, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3221–3236.
- [64] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340–5345.
- [65] F. Toda, K. Mori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1245–1246.
- [66] E. Weber, N. Dörpinghaus, I. Goldberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1566–1568.
- [67] J. Irurre, C. Alonso-Aluja, J. F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1591–1596.
- [68] D. Seebach, P. B. Rheiner, A. K. Beck, F. N. M. Kühnle, B. Jaun, *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 2397–2413.
- [69] E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6289–6292.
- [70] C. von dem Bussche-Hünenfeld, A. K. Beck, U. Lengweiler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 438–441.
- [71] D. Seebach, R. E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710–1740.
- [72] D. Seebach, A. Pichota, A. K. Beck, A. B. Pinkerton, T. Litz, J. Karjalainen, V. Gramlich, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 55–58.
- [73] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- [74] D. Seebach, M. Hayakawa, J. Sakaki, W. B. Schweizer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711–1724.
- [75] D. Seebach, A. K. Beck, M. Hayakawa, G. Jaeschke, F. N. M. Kühnle, I. Nägeli, A. B. Pinkerton, P. B. Rheiner, R. O. Duthaler, P. M. Rothe, W. Weigand, R. Wünsch, S. Dick, R. Nesper, M. Wörle, V. Gramlich, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 315–331.
- [76] A. Pichota, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1998–2000**.
- [77] „Enantioselective Aldol and Michael Additions of Achiral Enolates in the Presence of Chiral Lithium Amides and Amines“: E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271–1290.
- [78] D. Seebach, E. Devaquet, A. Ernst, M. Hayakawa, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, B. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1636–1650.
- [79] O. De Lucchi, P. Maglioli, G. Delogu, G. Valle, *Synlett* **1991**, 841–844.
- [80] S. Zheng, D. Y. Sogah, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15469–15485.
- [81] „Diastereoselektive Polymerisation von TADDOL-dimethacrylat“: C. Hanf, Inauguraldissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **1999**.
- [82] W. Adam, C.-G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3995–3998.
- [83] H.-G. Kuball, B. Weiss, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2507–2514.
- [84] J. Madsen, R. P. Clausen, R. G. Hazell, H. J. Jacobsen, M. Bols, C. C. Perry, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1165–1170.
- [85] M. Aoki, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1999–2000**.
- [86] A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, C. Benhaim, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869–7872.
- [87] J. Sakaki, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2654–2665.
- [88] A. Hafner, G. Rihs, R. O. Duthaler, unveröffentlichte Ergebnisse, Novartis Pharma AG, Basel.
- [89] R. Wünsch, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1996–1997**.
- [90] „Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution“: F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [91] Eine Aufzählung der durchgeführten erfolglosen Versuche<sup>[89]</sup> findet sich in Fußnote [2] von Lit. [92].
- [92] D. K. Heldmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1096–1110.
- [93] H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433; „Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis with Industrial Perspectives“: H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 846–853.
- [94] A. Pichota, P. S. Pregosin, M. Valentini, M. Wörle, D. Seebach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 157–160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 153–156.
- [95] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 111–115.
- [96] A. K. Beck, M. Dobler, D. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2073–2083.
- [97] Zum Struktur-Reaktivitäts-Korrelations-Prinzip siehe: D. Dunitz, *X-Ray Analysis and The Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, **1979**, 2., korrigierte Aufl., VHCA, Basel, **1995**; H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, Vol. 2, VCH, Weinheim, **1994**.
- [98] „Shape and Symmetry in the Design of New Hosts“: E. Weber in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Elsevier Science, Oxford, **1996**, S. 535–592.
- [99] Die drei C-Atome der jeweiligen Dioxolanringe dienten als Fixpunkte für die Überlagerung, und Strukturen von (S,S)-TADDOL-



- [62] Lieferanten laut dem Available Chemicals Directory (ACD-3D unter MDL ISIS Update 99.1) sind die folgenden Firmen: Acros, Aldrich, Fluka, Merck, Sigma und TCI (Japan).
- [63] P. B. Rheiner, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3221–3236.
- [64] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340–5345.
- [65] F. Toda, K. Mori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1245–1246.

- Derivaten wurden nach Spiegelung ebenfalls eingefügt. Eventuell in den Strukturen vorhandene Einschlüsse sind nicht gezeigt.
- [100] Hier dienten die beiden P-Atome und das Metallzentrum als Fixpunkte für die Überlagerung. Etwaige Substituenten am Chelatring sind der Übersichtlichkeit wegen weggelassen. Falls nötig wurden die Strukturen gespiegelt.
- [101] Siehe Figure 1 in „Asymmetric Hydrogenations“, R. Noyori in *Organic Synthesis in Japan. Past, Present and Future* (Hrsg.: R. Noyori), Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan, **1992**, S. 301–307.
- [102] D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171–2209, zit. Lit.
- [103] R. M. Beesly, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080–1106.
- [104] M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224–232.
- [105] F. N. M. Kühnle, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1993–1996**; F. N. M. Kühnle, Dissertation Nr. 11782, ETH Zürich, **1996**.
- [106] Frei nach dem Titel des Abschnitts 12 im Woodward-Hoffmann-Aufsatz über pericyclische Reaktionen.<sup>[107]</sup>
- [107] „Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie“: R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781–853.
- [108] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- [109] A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, **1983**.
- [110] E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1995**.
- [111] Die Konformation der OH/F-Verbindung ist ein weiteres Beispiel für das Ausbleiben der Bildung einer H-Brücke zwischen OH und F in organischen Verbindungen. Für eine systematische Untersuchung dieses Phänomens, das „landläufiger“ Meinung widerspricht, siehe: J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89–98.
- [112] D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4363–4384.
- [113] J. Irurre, C. Alonso-Aluja, A. Fernandez-Serrat, *Afinidad* **1994**, 51, 413–418.
- [114] „Synthesis and Application of Chiral Liquid Crystals“, D. Pauluth, A. E. F. Wächtler in *Chirality in Industry II* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**, S. 263–286.
- [115] „Polishing LCDs“: M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **1996**, 74(51), 33–37.
- [116] „From Chiral Molecules to Chiral Phases: Comments on the Chirality of Liquid Crystalline Phases“: H.-G. Kuball, *Newslett. Int. Liq. Cryst. Soc.* **1999**, 9, 1–7.
- [117] „Flüssigkristalle: Ein Werkzeug für Chiralitätsuntersuchungen“: G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 335–349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 348–362.
- [118] H.-G. Kuball, B. Weiß, I. Kiesewalter, E. Dorr, A. K. Beck, D. Seebach, unveröffentlichte Versuche, Universität Kaiserslautern bzw. ETH Zürich, **1998–2000**.
- [119] G. Heppke, D. Lötzsche, F. Oestreicher, *Z. Naturforsch.* **1986**, 41, 1214–1218.
- [120] B. Weiß, Dissertation D 386, Universität Kaiserslautern, **1999**.
- [121] L. Feltre, A. Ferrarini, F. Pacchiele, P. L. Nordio, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 290, 109–118; A. Ferrarini, G. J. Moro, P. L. Nordio, *Mol. Phys.* **1996**, 87, 485–499; A. Ferrarini, G. J. Moro, P. L. Nordio, *Phys. Rev. E* **1996**, 53, 681–688; P. J. Camp, *Mol. Phys.* **1997**, 91, 381–384; A. B. Harris, R. D. Kamien, T. C. Lubensky, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1476–1479; H.-G. Kuball, T. Höfer in *Chirality in Liquid Crystals*, Springer, Berlin, im Druck; H.-G. Kuball, H. Brüning, *Chirality* **1997**, 9, 407–423; H.-G. Kuball, T. Müller, H. Brüning, A. Schönhöfer, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1995**, 261, 205–216; H.-G. Kuball, H. Brüning, T. Müller, O. Türk, A. Schönhöfer, *J. Mater. Chem.* **1995**, 5, 2167–2174.
- [122] F. Meyer, K. Siemensmeyer, H. G. Kuball, B. Weiß, D. Seebach (BASF AG) DE 196 11 101.3, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 301547s].
- [123] Die Firma MLS GmbH (Leuna) ist dabei, ein Handelsprodukt zu entwickeln (persönliche Mitteilung von Prof. F. Kuschel).
- [124] Zur Herstellung der TADDOLe siehe die in Tabelle 1 und den Hintergrundinformationen angegebene Literatur.
- [125] <sup>2</sup>H-NMR-Spektren von spezifisch und vollständig D-markierten TADDOLen sollten zur Bestimmung der Ordnungsparameter und der Hauptachsen der Ordnungstensoren führen: I. Kiesewalter, Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1999**.
- [126] Über eine ganz andersartige analytische Anwendung der schon öfter erwähnten<sup>[52]</sup> TADDOL-Analoga mit Bicyclo[2.2.2]octadien-Gerüst in der Sensorik (Detektion organischer Lösungsmitteldämpfe) wurde vor kurzem berichtet (dabei spielt die Chiralität keine – oder noch keine – Rolle).<sup>[54]</sup>
- [127] K. Tanaka, M. Ootani, F. Toda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 709–712; T. Schrader, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1001–1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 917–919.
- [128] M. Malacria, C. Aubert, F. Slowinsky, O. Buisine, persönliche Mitteilung.
- [129] Dieses Verhalten bestätigt aufs Schönste die von Kitaigorodsky gefundenen Prinzipien des Aufbaus von Kristallpackungen: A. I. Kitaigorodsky, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, **1973**.
- [130] „Molecular Recognition“: F. Toda, *Bioorg. Chem.* **1991**, 19, 157–168.
- [131] F. Toda, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 551–554.
- [132] „Simulierte Gegenstromchromatographie – eine effiziente Technik zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen im industriellen Maßstab“: M. Schulte, J. N. Kinkel, R.-M. Nicoud, F. Charton, *Chem. Ing. Tech.* **1996**, 68, 670–683.
- [133] Zur gleichen Zeit, als Toda et al.<sup>[131]</sup> erstmals Enantiomerentrennungen mit TADDOL beschrieben, hatten Weber et al. über die Trennung von primären und sekundären Aminen mit **1a** berichtet, wobei die sekundären bevorzugt eingeschlossen werden, siehe Lit. [66].
- [134] F. Toda, K. Tanaka, L. Infantes, C. Foces-Foces, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1453–1454.
- [135] Y. Takemoto, S. Kuraoka, N. Hamaue, K. Aoe, H. Hiramatsu, C. Iwata, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14177–14188.
- [136] J.-L. Aubagnac, P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier, C. Marzin, *J. Chim. Phys.* **1967**, 64, 1649–1655.
- [137] Als erklärte Gegner der Angabe von *ee*-Werten für Enantiomerer reinheiten, die ja heute stets chromatographisch oder NMR-spektroskopisch bestimmt werden, verwenden wir in diesem Aufsatz ausschließlich Enantiomerer reinheit (*ep* [%]) oder Enantioselektivität (*es* [%]) oder Enantiomerenverhältnis (*er*), d.h., wir geben den Anteil des im Überschuss vorhandenen oder bei einer Reaktion gebildeten Enantiomers an.
- [138] „Tartrate-Derived Ligands for the Enantioselective LiAlH<sub>4</sub> Reduction of Ketones – A Comparison of TADDOLates and BINOLates“: A. K. Beck, R. Dahinden, F. N. M. Kühnle, *ACS Symp. Ser.* **1996**, 641, 52–69.
- [139] D. Seebach, A. K. Beck, R. Dahinden, M. Hoffmann, F. N. M. Kühnle, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 69, 459–484.
- [140] F. Toda, K. Tanaka, M. Ootani, A. Hayashi, I. Miyahara, K. Hirotsu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1413–1415.
- [141] K. Nishikawa, H. Tsukada, S. Abe, M. Kishimoto, N. Yasuoka, *Chirality* **1999**, 11, 166–171.
- [142] K. Mori, F. Toda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 281–282.
- [143] F. Toda, M. Ochi, *Enantiomer* **1996**, 1, 85–88.
- [144] F. Toda, S. Matsuda, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 983–986.
- [145] F. Toda, Y. Tohi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1238–1240.
- [146] F. Toda, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A* **1994**, 248, 561–567.
- [147] F. Toda, H. Takumi, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1059–1062.
- [148] K. Tanaka, A. Moriyama, F. Toda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 603–604.
- [149] H. E. Zimmerman, I. V. Alabugin, V. N. Smolenskaya, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6821–6831.
- [150] L. R. Nassimbeni, M. L. Niven, K. Tanaka, F. Toda, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1991**, 21, 451–457.
- [151] N. Morita, M. Kurita, S. Ito, T. Asao, C. Kabuto, M. Ueno, T. Sato, H. Sotokawa, M. Watanabe, A. Tajiri, *Enantiomer* **1998**, 3, 453–461.
- [152] F. Toda, K. Tanaka, D. Marks, I. Goldberg, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7332–7335.

- [153] F. Toda, H. Miyamoto, H. Ohta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1601–1604.
- [154] F. Toda, A. Sato, K. Tanaka, T. C. W. Mak, *Chem. Lett.* **1989**, 873–876.
- [155] G. Kaupp, J. Schmeyers, F. Toda, H. Takumi, H. Koshima, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 795–800.
- [156] F. Toda, K. Tanaka, C. W. Leung, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2371–2372.
- [157] F. Toda, A. Sato, L. R. Nassimbeni, M. L. Niven, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1971–1975.
- [158] P. Zaderenko, P. López, P. Ballesteros, H. Takumi, F. Toda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 381–384.
- [159] F. Toda, K. Tanaka, T. Okada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 639–640.
- [160] J. Zhu, Y. Qin, Z. He, F.-M. Fu, Z.-Y. Zhou, J.-G. Deng, Y.-Z. Jiang, T.-Y. Chau, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2505–2508.
- [161] T. Olszewska, M. J. Milewska, M. Gdaniec, T. Polonski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 1385–1386.
- [162] „Destillative Racematspaltung mit Hilfe von Einschlussverbindungen“: G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 768–770; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 106, 728–729.
- [163] F. Toda, H. Takumi, *Enantiomer* **1996**, 1, 29–33.
- [164] M. Ács, A. Mravik, E. Fogassy, Z. Böcskei, *Chirality* **1994**, 6, 314–320.
- [165] T. Tsunoda, H. Kaku, M. Nagaku, E. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7759–7760.
- [166] W.-L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 2238–2243.
- [167] W. Bähr, H. Theobald, *Organische Stereochemie*, Springer, Berlin, **1973**, zit. Lit.
- [168] Für eine geistreiche Persiflage zu diesem Thema siehe: J. D. Dunitz, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 745–746.
- [169] Andere chirale Wirtverbindungen sind in der Toda-Gruppe auch eingesetzt worden (z.B. 1,6-Diphenyl-1,6-bis(2-chlorphenyl)-2,4-hekadien-1,6-diol),<sup>[130]</sup> sie sind aber ungleich schwieriger zugänglich als die TADDOLE!
- [170] „Solid State Organic Reactions“: F. Toda, *Synlett* **1993**, 303–312.
- [171] „Solvent-Free Organic Synthesis“: K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025–1074.
- [172] So haben Zimmerman et al. von der University of Wisconsin, Madison, beobachtet, dass sich die Wanderungstendenz verschiedener Arylgruppen bei der Photoumlagerung von 4,4-Diaryl-2-cyclohexen zu 5,6-Diaryl-bicyclo[3.1.0]hexan-2-onen in TADDOL-Einschlussverbindungen gegenüber der in Lösung umkehren kann: eine wirtspezifische Arylwanderung.<sup>[149]</sup>
- [173] Toda et al. haben z.B. gezeigt, dass nach Zerreiben der Einschlussverbindung von **1a** mit (R)-6-Methyl-bicyclo[4.4.0]-dec-1-en-3,7-dion (Wieland-Miescher-Keton) mit NaBH<sub>4</sub> im Achatmörser und dreitäigem Stehenlassen bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss mit >99 % Diastereo- und Regioselektivität die 7-Ketogruppe unter Bildung des (6R,7R)-Hydroxyketons reduziert wird (Ausb. 95%).<sup>[174]</sup>
- [174] F. Toda, K. Kiyoshige, M. Yagi, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 329–330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 320–321.
- [175] Für Übersichten siehe die entsprechenden Kapitel in den Houben-Weyl-Bänden über Vierringe.<sup>[5]</sup>
- [176] „Application of Enamide Photocyclisation to the Synthesis of Natural Products“: I. Ninomiya, *Heterocycles* **1974**, 2, 105–123.
- [177] I. Ninomiya, T. Naito, *Photochemical Synthesis, Best Synthetic Methods* (Hrsg.: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. U. Rees), Academic Press, London, **1989**.
- [178] K. Tanaka, F. Toda, E. Mochizuki, N. Yasui, Y. Kai, I. Miyahara, K. Hirotsu, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3733–3736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3523–3525.
- [179] F. Toda, H. Miyamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 809–810.
- [180] H. Miyamoto, S. Kikuchi, Y. Oki, M. Inoue, K. Kanemoto, F. Toda, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A* **1996**, 277, 433–438.
- [181] S. Akutsu, I. Miyahara, K. Hirotsu, H. Miyamoto, N. Maruyama, S. Kikuchi, F. Toda, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A* **1996**, 277, 87–93.
- [182] F. Toda, H. Miyamoto, K. Takeda, R. Matsugawa, N. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6208–6211.
- [183] F. Toda, K. Tanaka, O. Kakinoki, T. Kawakami, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3783–3784.
- [184] D. Hashizume, Y. Ohashi, K. Tanaka, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2383–2387.
- [185] F. Toda, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4299–4302.
- [186] K. Tanaka, O. Kakinoki, F. Toda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1053–1054.
- [187] F. Toda, H. Miyamoto, K. Kanemoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6490–6491.
- [188] F. Toda, H. Miyamoto, K. Kanemoto, K. Tanaka, Y. Takahashi, Y. Takenaka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2096–2102.
- [189] F. Toda, H. Miyamoto, T. Tamashima, M. Kondo, Y. Ohashi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2690–2693.
- [190] F. Toda, H. Miyamoto, S. Kikuchi, R. Kuroda, F. Nagami, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11315–11316.
- [191] „Wachstum und Auflösung organischer Kristalle in Gegenwart von Additiven – ein Beitrag zu Stereochemie und Materialwissenschaften“: L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, J. van Mil, L. J. W. Shimon, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 476–496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 466–485.
- [192] F. Toda, K. Mori, Y. Matsuura, H. Akai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1591–1593.
- [193] F. Toda, K. Okuda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1212–1214.
- [194] F. Toda, H. Akai, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3446–3447.
- [195] F. Toda, K. Tanaka, J. Sato, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1771–1774.
- [196] F. Toda, N. Imai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2673–2674.
- [197] Siehe: G. Wulff, A. Matussek, C. Hanf, S. Gladow, C. Lehmann, R. Goddard, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2364–2366; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2275–2277; Lit. [81]; A. Matussek, Inauguraldissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **1999**; G. Wulff, U. Zweering, S. Gladow, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1996**, 37, 448–449; G. Wulff, S. Gladow, B. Kühneweg, S. Krieger, *Macromol. Symp.* **1996**, 101, 355–362; siehe auch Lit. [198, 470].
- [198] T. Nakano, Y. Okamoto, D. Y. Sogah, S. Zheng, *Macromolecules* **1995**, 28, 8705–8706.
- [199] Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, A. A. Chesnokov, O. V. Larionov, V. S. Parmár, R. Kumar, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 851–857.
- [200] B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 96–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84–86.
- [201] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6117–6128.
- [202] ... manchmal auch „Deracemisierung“ genannt, siehe die Übersichtsartikel: „Asymmetric Protonations“: L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984-II**, 421–430; „Formation of C–H Bonds“: S. Hünig, *Methods of Org. Chem. (Houben-Weyl) Vol. E 21/7*, **1996**, S. 3851–3911.
- [203] „Asymmetric Protonations of Enol Derivatives“: A. Yanagisawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 411–420.
- [204] „Asymmetric Synthesis Mediated by Chiral Ligands“: K. Koga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1487–1492.
- [205] „Asymmetric Synthesis Using Homochiral Lithium Amide Bases“: P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1–26.
- [206] M. Murakata, T. Yasukata, T. Aoki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2449–2458.
- [207] „Crystal Structures and Stereoselective Reactions of Organic Lithium Derivatives“: D. Seebach in *Proceedings of The Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research. XXVII. Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry* (Houston, Texas) **1984**, S. 93–145; „Struktur und Reaktivität von Lithiumenolaten, vom Pinakolon zur selektiven C-Alkylierung von Peptiden – Schwierigkeiten und Möglichkeiten durch komplexe Strukturen“: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654.
- [208] „Zur Struktur der Lithiumverbindungen von Sulfonen, Sulfoximen, Sulfoxiden, Thioethern und 1,3-Dithianen, Nitrilen, Nitroverbindungen und Hydrazonen“: G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 286–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 277–297; „Carbanions of Alkali and Alkaline Earth Cations: Synthesis and Structural Characterization“: P. G. Williard in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber),

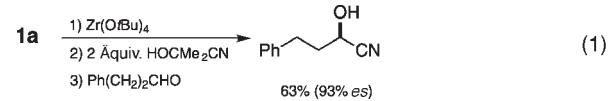
- Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–47; „Recent Results in NMR Spectroscopy of Organolithium Compounds“: W. Bauer, P. von R. Schleyer in *Advances in Carbanion Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: V. Snieckus), Jai, Greenwich, CT, **1992**, S. 89–175; „Solution Structures of Lithium Dialkylamides and Related N-Lithiated Species: Results from  $^6\text{Li}$ - $^{15}\text{N}$  Double Labeling Experiments“: D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227–234.
- [209] Für cyclische Peroxide, die sich von TADDOL-Cycloalkan-Analoga ableiten, siehe: T. Tamai, K. Mizuno, I. Hashida, Y. Otsuji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2641–2644; K. Mizuno, T. Tamai, I. Hashida, Y. Otsuji, Y. Kuriyama, K. Tokumaru, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7329–7334.
- [210] Neuere Übersichten: „Übergangsmetallkatalyse bei der Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen“: G. Strukul, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1256–1267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1198–1209; „100 Years of Baeyer-Villiger Oxidations“: M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750.
- [211] „The Development of Chiral, Nonracemic Dioxiranes for the Catalytic, Enantioselective Epoxidation of Alkenes“: S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859.
- [212] „Reduktion von Carbonylverbindungen mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren: eine neue enantioselektive Katalyse und leistungsfähige Synthesemethode“: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [213] „Lewis Acid Promoted Addition Reactions of Organometallic Compounds“: M. Yamaguchi in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 325–353.
- [214] V. Gutmann, *The Donor–Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**.
- [215] W. B. Jensen, *The Lewis Acid–Base Concepts: An Overview*, Wiley, New York, **1980**.
- [216] Ungefähr Werte für die mittleren Ti-X-Bindungsenergien sind: Ti-C 50, Ti-N 80, Ti-Cl 100, Ti-O 110 kcal mol<sup>-1</sup> (aus M. F. Lappert, D. S. Patil, J. B. Pedley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 830–831).
- [217] Neuere Übersichten über Lewis-Säuren und bifunktionelle Katalyse (durch Mischungen von Lewis-Säuren und Basen) siehe Lit. [25–27, 30, 213, 218–225].
- [218] „Chiral Lewis Acids in Catalytic Asymmetric Reactions“: K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1–11.
- [219] M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC, Boca Raton, FL, **1996**.
- [220] „Some Effects of Lithium Salts, of Strong Bases, and of the Cosolvent DMPU in Peptide Chemistry, and Elsewhere“: D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), VHCA, Basel, **1995**, S. 1–178.
- [221] „Asymmetric Reactions with Chiral Lewis Acid Catalysts“: K. Maruoka, H. Yamamoto in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 413–440.
- [222] „Designer Lewis Acids for Selective Organic Synthesis“: H. Yamamoto, A. Yanagisawa, K. Ishihara, S. Saito, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1507–1512.
- [223] „Studies on Enantioselective Synthesis“: E. J. Corey in *Chiral Separations* (Hrsg.: S. Ahuja), ACS, Washington, DC, **1997**, S. 37–58.
- [224] „Konformation und Struktur von Organometallkomplexen im Festkörper: zwei für das Verständnis chemischer Reaktionen wichtige Studien“: S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 273–290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 256–272; „Lewis Acid Carbonyl Complexation“: S. Shambayati, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 283–324.
- [225] „Transition Metal Fluoride Complexes in Asymmetric Catalysis“: B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3437–3442.
- [226] „Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions“: K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863–909.
- [227] K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11179–11180.
- [228] H. Schäfer, D. Seebach, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2305–2324.
- [229] D. Seebach, I. M. Lyapkalo, R. Dahinden, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1829–1842.
- [230] J. L. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5719–5730; L. Behrendt, D. Seebach in *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: W. A. Herrmann, A. Salzer), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 103–104.
- [231] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 100–101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99–101.
- [232] E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637–1640.
- [233] K. V. Gothelf, I. Thomsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 59–64.
- [234] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321–2336.
- [235] H. Minamikawa, S. Hayakawa, T. Yamada, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4379–4383.
- [236] K. Mikami, S. Matsukawa, T. Volk, M. Terada, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2936–2939; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2768–2771.
- [237] „Chiral Titanium Complexes for Enantioselective Addition of Nucleophiles to Carbonyl Groups“: R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807–832.
- [238] „Asymmetric Ene Reactions in Organic Synthesis“: K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021–1050.
- [239] „Asymmetric Reactions Promoted by Titanium Reagents“: K. Narasaka, N. Iwasawa in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 2 (Hrsg.: T. Hudlicky), JAI, London, **1993**, S. 93–112.
- [240] D. J. Ramón, M. Yus, *Rec. Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 489–523.
- [241] E. Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171–213; E. Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 213–215; E. Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 85, 329–373.
- [242] „Enantioselective Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen: Übertragung, Vervielfältigung und Verstärkung der Chiralität“: R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69; M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9800–9809.
- [243] „Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis“: P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117–2188.
- [244] „trans-1,2-Diaminocyclohexane Derivatives as Chiral Reagents, Scaffolds, and Ligands for Catalysis: Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition“: Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161–3195.
- [245] M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1657–1660; T. Hayashi, K. Tomioka, O. Yonemitsu, *Asymmetric Synthesis*, Kodansha, Tokyo, Gordon and Breach, Amsterdam, **1998**, S. 79.
- [246] Nach dem Available Chemicals Directory (ACD-3D unter MDL ISIS Update 99.1) sind folgende Organozinkverbindungen käuflich:  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Bu}_2\text{Zn}$ ,  $i\text{Bu}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  (Acros, Aldrich, Fluka, Pfaltz-Bauer, Strem).
- [247] „Zinc and Cadmium“: P. Knochel in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 11 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, A. McKillop), Elsevier, Oxford, **1995**, S. 159–190; E. Erdik, *Organozinc Reagents in Organic Synthesis*, CRC, Boca Raton, FL, **1996**; P. Knochel, P. Jones, *Organozinc Reagents*, Oxford University Press, New York, **1999**.
- [248] D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 991–992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1008–1009.
- [249] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473–7484.
- [250] Schon in einem unfairen Vergleich (nur unsere Kurzmitteilungen wurden berücksichtigt, die Arbeiten von Ohno und Knochel fehlen ganz) kommt das Ti-TADDOLat unter die drei besten Katalysatoren für die Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an RCHO: L. Solà, K. S. Reddy, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7078–7082.
- [251] Beim Ersatz der Methylgruppen in **1f** durch H/H, Ph/Ph und 9-Fluorenyliden resultiert für die Testreaktion  $\text{Et}_2\text{Zn} + \text{PhCHO}$  kein Unterschied der Selektivität (alle = 99 % es).<sup>[38]</sup>
- [252] H. Brunner, E. L. Zang, *Z. Naturforsch. B* **1993**, 48, 1723–1726.
- [253] Siehe Fußnote [19] in Lit. [102].
- [254] T. Sato, H. Shima, J. Otera, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3936–3937.
- [255] N. Oguni, N. Satoh, H. Fujii, *Synlett* **1995**, 1043–1044.
- [256] H. Takahashi, A. Kawabata, H. Niwa, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 803–806.

- [257] B. C. Hong, J. H. Hong, Y. C. Tsai, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 482–484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468–470.
- [258] D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788–1799; Erratum: *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5364.
- [259] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 501–504.
- [260] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949–3954.
- [261] D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1972–1981.
- [262] „Spezifikation des sterischen Verlaufs von asymmetrischen Synthesen“: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654–660.
- [263] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [264] J. M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2897–2899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2728–2730.
- [265] „Custom Chemicals“: S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*(7), 91–117.
- [266] O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevsky, T. S. Prityckaja, *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244–2245; O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevsky, *Synthesis* **1991**, 234.
- [267] E. J. Corey, S. A. Rao, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345–9346.
- [268] K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2073–2076.
- [269] B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9593–9596.
- [270] H. J. Breunig, J. Probst, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 297–303.
- [271] A. Bernardi, K. Karamfilova, G. Boschin, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1363–1364.
- [272] A. Bernardi, K. Karamfilova, S. Sanguinetti, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13009–13026.
- [273] L. Falborg, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2823–2826.
- [274] Eine etwas höhere Selektivität bei der Bildung von  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen beobachtet man mit einem Al-TADDOLat: T. Ishikawa, K. Nagai, T. Kudoh, S. Saito, *Synlett* **1998**, 1291–1293.
- [275] Die absolute Konfiguration des in Gleichung (A) gezeigten 2-Amino-3-hydroxycarbonyesters ist in der zitierten Arbeit<sup>[277]</sup> falsch angegeben, in einer anderen Veröffentlichung<sup>[276]</sup> ist sie korrekt als (2S,3R) dargestellt, wie eine Rücksprache mit dem Korrespondenzautor ergab.
- [276] „Asymmetric C–C-Bond Formation with Titanium Carbohydrate Complexes“: R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631–642.
- [277] „Iodocarbocyclization Reaction“: T. Taguchi, O. Kitagawa, T. Inoue, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1995**, 770–779.
- [278] W. Adam, F. Prechtl, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 667–671.
- [279] W. Adam, H. G. Brünker, D. Golsch, P. Klug, J. Lin, C. M. Mitschell, F. Prechtl, M. Prein, M. Renz, M. Richter, C. R. Saha-Möller, R. Schuhmann, M. Shimizu, A. Smerz, U. Hoch, P. Schreier in *Stereoselective Reaction of Metal-Activated Molecules* (Hrsg.: H. Werner, J. Sundermeyer), Vieweg, Braunschweig, **1995**, S. 39–44.
- [280] „Iodocarbocyclization and Iodoaminocyclization Reactions Mediated by a Metallic Reagent“: O. Kitagawa, T. Taguchi, *Synlett* **1999**, 1191–1199.
- [281] L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359–4362.
- [282] K. Narasaka, F. Kanai, M. Okudo, N. Miyoshi, *Chem. Lett.* **1989**, 1187–1190.
- [283] D. Seebach, G. Jaeschke, K. Gottwald, K. Matsuda, R. Formisano, D. A. Chaplin, M. Breuning, G. Bringmann, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7539–7556.
- [284] K. Gottwald, D. Seebach, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 723–738.
- [285] D. Seebach, G. Jaeschke, Y. M. Wang, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2605–2606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2395–2396.
- [286] G. Jaeschke, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1190–1197.
- [287] D. J. Ramón, G. Guillena, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 875–894.
- [288] K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [289] Die kürzlich von Bolm et al. beschriebene Verwendung katalytischer Mengen von Cinchona-Alkaloiden für diese Ringöffnung könnte Beleg für das Sprichwort sein, wonach das „Bessere der Feind des Guten“ ist: C. Bolm, A. Gerlach, C. L. Dinter, *Synlett* **1999**, 195–196.
- [290] „Enantioselective Desymmetrisation“: M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [291] A. B. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367–11368.
- [292] Je nachdem, welchen Mechanismus man formuliert, passt auch die andere Ti-TADDOLat-vermittelte Bildung eines Cyclopropans (Schema 17g) in keine der beiden Kategorien 8.2.1 und 8.2.2; sie wurde unter die nucleophilen Additionen an C=O eingereiht, weil die Entstehung des OH-substituierten Stereozentrum im Cyclopropanol als (intramolekulare) nucleophile Addition formuliert wurde.<sup>[267]</sup>
- [293] S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584–594.
- [294] S. E. Denmark, S. P. O'Connor, S. R. Wilson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1162–1165; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1149–1151.
- [295] Gerade Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-, [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionen müssen nicht pericyclische Reaktionen – unter gleichzeitiger Bildung und Lösung der beteiligten Bindungen – sein, sondern dürfen häufig über dipolare Zwischenstufen ablaufen. Der Begriff „Cycloaddition“ sei bei den hier zu besprechenden Reaktionen ausschließlich phänomenologisch verwendet.
- [296] So lassen sich geeignete substituierte Cyclobutanone durch nucleophilen Angriff zu Carbonsäurederivaten öffnen oder – unter sehr milden Bedingungen – nach Baeyer–Villiger oder Beckman in  $\gamma$ -Hydroxy- bzw.  $\gamma$ -Aminosäurederivate überführen.<sup>[5]</sup>
- [297] „Catalytic Asymmetric Diels–Alder Reactions“: H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019.
- [298] „Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels–Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems“: L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289–332.
- [299] „Studies on Enantioselective Synthesis“: E. J. Corey in *Chiral Separations: Applications and Technology* (Hrsg.: A. Satinder), ACS Publications, Washington, **1997**, S. 37–58.
- [300] R. Imwinkelried, Dissertation Nr. 8142, ETH Zürich, **1986**.
- [301] Es sei an dieser Stelle einmal festgehalten, dass (chirale) Acyloxazolidinone zwar vor allem durch die Arbeiten von Evans und seiner Gruppe populär wurden, dass es aber Mukaiyama war, der als erster die chelatisierenden Eigenschaften derartiger Systeme synthetisch genutzt hat (am Beispiel der analogen *N*-Acylthiazolidin-thione): T. Mukaiyama, *Challenges in Synthetic Organic Chemistry*, Clarendon, Oxford, **1990**.
- [302] E. Wada, W. Pei, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1994**, 2345–2348.
- [303] Y. Hayashi, S. Niihata, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 2091–2094.
- [304] K. Narasaka, K. Hayashi, Y. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4529–4542.
- [305] Y. Hayashi, K. Otaka, N. Saito, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2122–2127.
- [306] Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 1295–1298.
- [307] K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869–8885.
- [308] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687–5691.
- [309] K. B. Jensen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2039–2046.
- [310] K. B. Jensen, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2471–2477.
- [311] K. Narasaka, M. Inoue, N. Okada, *Chem. Lett.* **1986**, 1109–1112.
- [312] K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.* **1986**, 1967–1968.
- [313] J. Irurre, X. Tomás, C. Alonso-Aluja, M. D. Carnicero, *Afinidad* **1993**, *50*, 361–365.
- [314] K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, J. Sugimori, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1987**, 2409–2412.
- [315] K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 387–391.
- [316] Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 793–796.
- [317] Y. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, K. Narasaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1919–1921.
- [318] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6847–6851.
- [319] K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4435–4436.
- [320] I. Yamamoto, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1995**, 1129–1130.

- [321] N. Iwasawa, J. Sugimori, Y. Kawase, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1947–1950.
- [322] K. Narasaka, M. Saitou, N. Iwasawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1305–1318.
- [323] K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, J. Yamada, *Isr. J. Chem.* **1991**, 31, 261–271.
- [324] K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, *Chem. Lett.* **1988**, 1609–1612.
- [325] I. Yamamoto, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 3327–3333.
- [326] H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2877–2880; H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6403–6434; H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron* **1999**, 55, 9347.
- [327] T. A. Engler, M. A. Letavic, J. P. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5068–5070.
- [328] T. A. Engler, M. A. Letavic, R. Iyengar, K. O. LaTessa, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2391–2405.
- [329] C. Cativiela, P. López, J. A. Mayoral, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1295–1304.
- [330] G. H. Posner, J. C. Carry, J. K. Lee, D. S. Bull, H. Dai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1321–1324.
- [331] H. Kusama, T. Mori, I. Mitani, H. Kashima, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4129–4132.
- [332] G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Bucher, M. Bauch, W. Döring, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3617–3620.
- [333] „Progress in the Diels/Alder Reaction Means Progress in Steroid Synthesis“: G. Quinkert, M. Del Grosso in *Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: E. Ottow, K. Schöllkopf, B. G. Schulz), Springer, Berlin, **1993**, S. 109–134.
- [334] G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Döring, W. Döring, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1345–1391.
- [335] T. A. Engler, M. A. Letavic, F. Takusagawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6731–6734.
- [336] T. A. Engler, M. A. Letavic, K. O. Lynch, Jr., F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1179–1183.
- [337] H. Bienaymé, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2785–2788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2670–2673.
- [338] „Lobucavir“: C. Ireland, P. A. Leeson, J. Castaner, *Drugs Future* **1997**, 22, 359–370.
- [339] In anderen Fällen brachte die Verwendung des  $C_1$ -symmetrischen TADDOLS **1b** gegenüber dem Urmutter-TADDOL **1a** keinen Vorteil.<sup>[326]</sup>
- [340] Dabei könnte sowohl das Crotonoyloxazolidinon als auch das Nitron das Elektrophil sein, womit auch eine Komplexierung des Nitrons durch die  $X_2$ Ti-TADDOLat-Lewis-Säure zu diskutieren wäre. Für Grenzorbital-Betrachtungen siehe Lit. [308, 309, 341].
- [341] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 652–660.
- [342] E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [343] R. W. Baker, G. K. Thomas, S. O. Rea, M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 1151–1157.
- [344] T. Kanger, K. Kriis, A. Paju, T. Pehk, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4475–4482.
- [345] S. Bruns, G. Haufe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1563–1569.
- [346] F. Bertozi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, A. Arnold, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4893–4896.
- [347] A. Alexakis, C. Benhaïm, X. Fournioux, A. van den Heuvel, J.-M. Levêque, S. March, S. Rosset, *Synlett* **1999**, 1811–1813.
- [348] E. A. Kretzschmar, J. Kipke, J. Sundermeyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 2381–2382.
- [349] R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 1814–1816.
- [350] E. Keller, J. Maurer, R. Naasz, T. Schader, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2409–2413.
- [351] D. Seebach, G. Jaeschke, A. Pichota, L. Audergon, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2515–2519.
- [352] D. H. McConville, J. R. Wolf, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4413–4414.
- [353] Für einen Übersichtsartikel über die Verwendung von cerorganischen Verbindungen in der organischen Synthese (Literatur bis 1993 berücksichtigt) und für eine neuere Arbeit mit einschlägigen Zitaten siehe: „Organocerium Compounds in Synthesis“: H. J. Liu, K. S. Shia, X. Shang, B. Y. Zhu, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803–3830; Z. Xiao, J. W. Timberlake, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4211–4222.
- [354] K. Sugimoto, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2322–2323.
- [355] N. Greeves, J. E. Pease, M. C. Bowden, S. M. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2675–2678.
- [356] N. Greeves, J. E. Pease, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5821–5824.
- [357] P. Müller, P. Nury, *Org. Lett.* **1999**, 1, 439–441.
- [358] „Rare Earth Metal Trifluoromethanesulfonates as Water-Tolerant Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis“: S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689–701.
- [359] „Asymmetric Catalysis of Carbonyl-Ene Reactions and Related Carbon–Carbon Bond Forming Reactions“: K. Mikami, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 639–644.
- [360] „Asymmetrische Katalyse mit Hetero-Dimetall-Verbindungen“: M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1236–1256.
- [361] „New Types of Lewis Acids Used in Organic Synthesis“: S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1019–1026.
- [362] „Reaction Engineering for Enzyme-Catalyzed Biotransformations“: M. Biselli, U. Kragl, C. Wandrey in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 89–155; S. Rissom, J. Beliczy, G. Giffels, U. Kragl, C. Wandrey, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 923–928.
- [363] „Chiral Dendrimers“: D. Seebach, P. B. Rheiner, G. Greiveldinger, T. Butz, H. Sellner, *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197, 125–164.
- [364] „Auf dem Weg zur chemischen Synthese von Proteinen“: E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113–129.
- [365] „Festphasen-Synthese (Nobel-Vortrag)“: R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 799–810.
- [366] B. Altava, M. I. Burguete, S. V. Luis, J. A. Mayoral, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7535–7542.
- [367] J. Irurre, A. Fernández-Serrat, F. Rosanas, *Chirality* **1997**, 9, 191–197.
- [368] J. Irurre, A. Fernández-Serrat, M. Altayó, M. Riera, *Enantiomer* **1998**, 3, 103–120.
- [369] B. Altava, M. I. Burguete, B. Escuder, S. V. Luis, R. V. Salvador, J. M. Fraile, J. A. Mayoral, A. J. Royo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3126–3134; B. Altava, M. I. Burguete, J. M. Fraile, J. I. García, S. V. Luis, J. A. Mayoral, M. J. Vicent, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1563–1566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1503–1506.
- [370] A. Heckel, D. Seebach, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 165–167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 163–165.
- [371] P. B. Rheiner, H. Sellner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2027–2032.
- [372] H. Sellner, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2039–2041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1918–1920.
- [373] „Catalysts Made of Organic–Inorganic Hybrid Materials“: U. Schubert, *New J. Chem.* **1994**, 18, 1049–1058; O. Kröcher, R. A. Köppel, M. Fröba, A. Baiker, *J. Catal.* **1998**, 178, 284–298.
- [374] „Molekulares Prägen (Imprinting) in vernetzten Materialien mit Hilfe von Matrizenmolekülen – auf dem Weg zu künstlichen Antikörpern“: G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1958–1979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1812–1832. Neben Wulffs Arbeiten<sup>[374]</sup> wurden auch „Imprinting“-Versuche mit Dendrimeren beschrieben: M. S. Wendland, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1389–1390.
- [375] S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 304–310.
- [376] P. B. Rheiner, D. Seebach, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, 77, 130–131.
- [377] P. J. Comina, A. K. Beck, D. Seebach, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 18–26.
- [378] „Polymer Supported Reagents“: A. Patchornik in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 1 (Hrsg.: R. Scheffold), Sauerländer, Aarau, **1976**, S. 113–167.
- [379] D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13349–13353; T. O. Luukas, C. Girard, D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9299–9306.

- [380] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1383–1385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321–1323.
- [381] Auch die Mg-TADDOLat-vermittelte enantioselektive Addition von Grignard-Reagentien an Ketone ist frei von nichtlinearen Effekten,<sup>[201]</sup> siehe Schema 13j.
- [382] H. Sellner, C. Faber, P. B. Rheiner, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3692–3705.
- [383] J. Karijalainen, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1998/90**.
- [384] Nichtdendritisch polymergebundene BINOLE: X.-W. Yang, J.-H. Sheng, C.-S. Da, H.-S. Wang, W. Su, R. Wang, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295–296.
- [385] Polymergebundene Liganden vom Typ der Cycloalkan-1,2-diaminbissulfonamide (z.B. CYDIS, siehe auch Abschnitt 10 und Lit. [386]) und deren Einsatz für die enantioselektive  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition an Aldehyde: C. Halm, M. J. Kurth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 523–525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 510–512; A. J. Brouwer, H. J. van der Linden, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1750–1757.
- [386] Wir schlagen die Abkürzung CYDIS für die *trans*-Cyclohexan-1,2-diaminbissulfonamide vor. Das bisher am häufigsten eingesetzte Derivat ist das Bistriflamid.<sup>[243, 245, 247]</sup> Aber auch die Arylsulfonamide wie das in Abbildung 17 (unten) gezeigte Tosylamid<sup>[387]</sup> geben bei der  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Addition an Aldehyde exzellente Enantioselektivitäten.
- [387] S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423–6424.
- [388] a) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754; b) „Ligandenbeschleunigte Katalyse“: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [389] N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1581–1584.
- [390] M. DiMare, C. R. Sarko, unveröffentlichte Versuche, University of California, Santa Barbara, **1994/95**; D.S. dankt für persönliche Mitteilungen.
- [391] Die Titanat-katalysierte Addition von  $\text{R}_2\text{Zn}$  oder  $\text{RTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  an Aldehyde erfolgt von der (*Si*)-Seite mit (*R,R*)-TADDOLat, (*P*)-BINOLat und (*R,R*)-CYDISat (Schema 12, 13 und Lit. [243, 245, 247, 392, 393]); die Addition von  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  an Aldehyde erfolgt unter dem Einfluss von (*R,R*)-Ti-TADDOLat und (*P*)-BINOLat von der (*Si*)-Seite (Schema 14 und Lit. [394]); das mit (*R,R*)-TADDOL oder (*P*)-BINOL modifizierte  $\text{LiAlH}_4$  vom Typ  $\text{Li}(\text{R}^*\text{O})_2\text{Al}(\text{OEt})\text{H}$  reduziert Arylketone durch Hydridübertragung von der (*Re*)-Seite (Schema 10 f und Lit. [395]).
- [392] M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233–6236.
- [393] F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585–589.
- [394] M. Mori, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229–6232.
- [395] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709–6716.
- [396] „Spezifikation der molekularen Chiralität“: R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415; „Grundlagen des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision“: V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583.
- [397] Y. M. Wang, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, **1990–1995**.
- [398] Inspektion zahlreicher Kristallstrukturen von TADDOL-Einschlusverbindungen mit H-Brückensacceptoren (siehe Hintergrundinformationen) zeigt, dass sich auch die Gastmoleküle bevorzugt im selben Halbraum (oder Oktanten) befinden, in welchen beim hier vorgeschlagenen Modell die RCH-Gruppe des Aldehyds weist („links oben“ bei (*R,R*)-TADDOLen als Wirtmoleküle). Siehe die beiden Beispiele in Abbildung 10.
- [399] E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33–36; E. J. Corey, J. J. Rohde, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37–40; E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699–1702.
- [400] Anfang 2000 fanden wir in der Cambridge-Datenbank 98 Strukturen von Acyloxazolidinonen.
- [401] Siehe z.B. den  $\text{TiCl}_4$ -Komplex eines Propionyloxazolidinons in Lit. [402].
- [402] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126.
- [403] G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie*, VHCA, Basel, **1995**.
- [404] E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6289–6292.
- [405] Siehe die ausführlichen Untersuchungen der Jørgensen-Gruppe (neueste Veröffentlichung<sup>[310]</sup> und dort zitierte frühere Arbeiten).
- [406] „Asymmetric Ene Reactions in Organic Synthesis“: K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050; K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820.
- [407] K. Nakayama, J. D. Rainier, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4165–4170.
- [408] F. Toda, K. Tanaka, Z. Stein, I. Goldberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 2359–2361.
- [409] J. Feneau-Dupont, J. P. Declercq, L. Patiny, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, *104*, 623–624.
- [410] D. Dubé, D. Deschênes, J. Tweddell, H. Gagnon, R. Carlini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1827–1830.
- [411] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *Liebigs Ann.* **1997**, 2297–2302.
- [412] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, A. Witt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2651–2652.
- [413] R. H. Wallace, K. K. Zong, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 87–91.
- [414] P. Saravanan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2611–2614.
- [415] I. Goldberg, Z. Stein, E. Weber, N. Dörpinghaus, S. Franken, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 953–963.
- [416] Siehe die Diskussionen in Lit. [402] und [417] sowie dort zitierte Literatur.
- [417] C. Gaul, D. Seebach, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501–1504.
- [418] Siehe auch die inhärente Ligandenaustauschgeschwindigkeit verschiedener Metallzentren, die so genannte Irving-Williams-Reihe: H. Irving, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192–3210.
- [419] „ $\alpha,\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol“: D. J. Mathre, I. Shinkai in *Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2247–2250.
- [420] „Asymmetric Synthesis with Chiral Oxazaborolidines“: S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504.
- [421] N. A. Nikolic, P. Beak, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 23–32 (*Org. Synth. Coll. Vol. IX*, S. 391–396).
- [422] „The Practical Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones“: A. O. King, D. J. Mathre, D. M. Tschaen, I. Shinkai, *ACS Symp. Ser.* **1996**, *641*, 98–111.
- [423] „Diphenyloxazaborolidine for Enantioselective Reduction of Ketones“: G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *ACS Symp. Ser.* **1996**, *641*, 112–126.
- [424] S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirado, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- [425] „Die ‚magische‘ Diarylhydroxymethylgruppe“: M. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 565–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 519–522.
- [426] D. Ridder, H. Wunderlich, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1071–1076.
- [427] F. Rebiere, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659–3662.
- [428] M. Brenner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2365–2379.
- [429] S. Itsuno, M. Nakano, K. Ito, A. Hirao, M. Owa, N. Kanda, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1985**, 2615–2619; S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Polymer* **1987**, *28*, 1005–1008.
- [430] B. Burns, M. P. Gamble, A. R. C. Simm, J. R. Studley, N. W. Alcock, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 73–78; M. P. Gamble, A. R. C. Smith, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6068–6071.
- [431] G. S. Yang, J. B. Hu, G. Zhao, Y. Ding, M. H. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4307–4311.
- [432] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275–6278.
- [433] A. van Oeveren, W. Menge, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6427–6430; E. J. Corey, J. O. Link, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7107–7110; D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799–801; D. Cai, D. Tschaen, Y. J. Shi, T. R. Verhoeven, R. A. Reamer, A. W. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243–3246; D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2880–2888.
- [434] K. Soai, Y. Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781–784.
- [435] S. Cicchi, S. Crea, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 293–301.

- [436] W. Behnen, T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1413–1416.
- [437] W. Trentmann, T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2033–2043.
- [438] L. Solà, K. S. Reddy, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078–7082.
- [439] S. Wassermann, J. Wilken, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4437–4445.
- [440] K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3770–3771.
- [441] I. A. O’Neil, C. D. Turner, S. B. Kalindjian, *Synlett* **1997**, 777–780.
- [442] R. Schumacher, F. Dammast, H. U. Reiβig, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 614–619; R. Fleischer, H. Wunderlich, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1063*–1070.
- [443] T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839–1844.
- [444] J. M. Andrés, Y. Martín, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787–3794.
- [445] X. Yang, R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3275–3281.
- [446] D. E. Ho, J. M. Betancort, D. H. Woodmansee, M. L. Larter, P. J. Walsh, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3867–3870.
- [447] H. Brunner, C. Henrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 653–656.
- [448] M. Watanabe, M. Komoto, M. Nishimura, S. Araki, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2193–2196.
- [449] P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444–445.
- [450] C. Bolm, K. Muñiz Fernández, A. Seger, G. Raabe, *Synlett* **1997**, 1051–1052; C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 491–493; C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295–1296.
- [451] Auch hier (siehe Lit. [301]) muss Mukaiyama ein Strauß geflochten werden: Er hat als erster Aminoalkohole aus Prolin als Hilfsstoffe eingesetzt; statt der Diarylmethanoleinheit am Pyrrolidin verwendete er Dialkylderivate, welche durch Umsetzung entsprechender Prolinester mit aliphatischen Grignard-Verbindungen entstehen<sup>[301]</sup> (*gem*-Dialkyleffekt; vgl. den *gem*-Dimethyl- oder Thorpe-Ingold-Effekt<sup>[103]</sup>).
- [452] Houben-Weyl-Bände über stereoselektive Synthese<sup>[16]</sup> und Springer-Bände über asymmetrische Katalyse.<sup>[455]</sup>
- [453] Monographien von Brunner,<sup>[456]</sup> Coppola,<sup>[457]</sup> Gawronski und Gawronska (in Lit. [24]), Hayashi, Tomioka und Yonemitsu (in Lit. [245]), Noyori,<sup>[458]</sup> Ojima (in [221]), Seydel-Penne,<sup>[459]</sup> Togni und Hayashi.<sup>[460]</sup>
- [454] Übersichtsartikel von Bannani und Hanessian,<sup>[244]</sup> Blaser,<sup>[461]</sup> Ito und Katsuki,<sup>[462]</sup> Kagan und Dang,<sup>[93]</sup> Koga,<sup>[204]</sup> Lucet, Le Gall und Mioskowski,<sup>[463]</sup> Nugent, RajanBabu und Burk (in Lit. [17]), Trost,<sup>[464]</sup> Venanzi und Togni.<sup>[465]</sup>
- [455] *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [456] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [457] G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, Wiley, New York, **1987**; G. M. Coppola, H. F. Schuster, *α-Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*, VCH, Weinheim, **1997**.
- [458] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, Wiley, **1994**.
- [459] J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [460] *Ferrocenes* (Hrsg.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, Weinheim, **1995**.
- [461] „The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries“: H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [462] „Asymmetric Catalysis of New Generation Chiral Metallosalen Complexes“: Y. N. Ito, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603–619.
- [463] „Die Chemie vicinaler Diamine“: D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627; A. Alexakis, I. Anjard, T. Kanger, P. Mangeney, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 23–36.
- [464] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [465] „Stickstoffdonoren in der Organometallchemie und in der Homogenkatalyse“: A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517–547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497–526.
- [466] Ungefähr Preise (sFr mol<sup>−1</sup>) für Gramm-Mengen laut Fluka-Katalog 1999/2000: (*R,R*)-Weinsäure 10, (*R,R*)-Diethyltartrat 86, (*R,R*)-2,3-Isopropylidendimethyltartrat 1700, L-Alanin 81, L-Phenylalanin 236, L-Valin 92, L-*tert*-Leucin 8146, (+)-Pseudoephedrin 418, Chinin 1330, (*R,R*)-BINOL 495, (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan 5047.
- [467] a) Material für diesen Aufsatz wurde unter anderem in mehreren Recherchen in den Struktur-, Literatur- und Reaktionsdatenbanken des Chemical Abstracts Service bei STN International (Stand 10. 2. 2000) und Crossfire Beilstein (Update BS9903) gesammelt; b) seit Abschluss der Arbeit am Manuskript zu diesem Aufsatz sind uns noch einige besonders interessante neue Anwendungen von TADDOL-Derivaten bekannt geworden: T. Ooi, K. Takaya, T. Miura, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, 1133–1134 [Gl. (1)]; D. Enders,



L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4774–4767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605–4607 [Gl. (2)]; J. Irurre, M. Riera, C. Amela-Cortés, *Enantiomer* **2000**, *5*, 255–261 [Gl. (3)]; J. Irurre, M. Riera, C. Viñas, *Tetrahedron: Asymmetry*, eingereicht.

