

Das Bild zeigt die wunderschönen, weißen Blüten eines großen Saguaro, einer Kakteenart, die in der Wüste Arizonas beheimatet ist. Die Pflanzen blühen zum ersten Mal, wenn sie schon etwa 50 Jahre alt sind. Diese nur langsam alternde Schönheit bildet damit eine hübsche Parallele zur Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse, deren Ursprünge im Aufkommen der effizienten homogenen asymmetrischen Katalyse liegen.



Asymmetrische Organokatalyse

Peter I. Dalko* und Lionel Moisan

Professor Henry B. Kagan zum 70. Geburtstag gewidmet

Die letzten Jahre waren geprägt von spektakulären Entwicklungen neuer katalytischer Methoden unter Einsatz metallfreier organischer Verbindungen. In vielen Fällen verhelfen diese zu extrem hohen Enantioselektivitäten. Die präparativen Vorteile sind beachtlich: Meist können die Reaktionen an der Luft und mit nicht getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die Katalysatoren sind preiswert und häufig wesentlich stabiler als Enzyme oder andere bioorganische Katalysatoren. Daneben können diese niedermolekularen organischen Verbindungen leichter als metallorganische oder bioorganische Analoga an einer festen Phase verankert und somit wiederverwendet werden. Sie sind viel versprechende Reagentien für das Hochdurchsatz-Screening und industrielle Prozesse. Wir werden uns auf vier Gebiete konzentrieren, in denen die

Organokatalyse zu wesentlichen Fortschritten geführt hat: 1) Die Aktivierung von Reaktionen aufgrund der nucleophilen/elektrophilen Eigenschaften der Katalysatoren. Dieser Katalysatortyp hat viele Gemeinsamkeiten mit der konventionellen Lewis-Säure/Base-Aktivierung bei Verwendung von Metallkomplexen. 2) Umwandlungen, bei denen der organische Katalysator eine reaktive Zwischenstufe bildet: Der chirale Katalysator wird in der Reaktion verbraucht und muss in einem parallelen Katalysezyklus regeneriert werden. 3) Phasentransferreaktionen: Der chirale Katalysator bildet einen Wirt-Gast-Komplex mit dem Substrat und pendelt zwischen dem organischen Standardlösungsmittel und einer zweiten Phase (z. B. einem Feststoff, einer wässrigen oder einer fluorigen Phase), in der die organische Reaktion stattfindet.

4) Asymmetrische Umwandlungen, die beschleunigt in einer molekularen Cavität ablaufen: Der Katalysator kann dabei zwischen Substraten unterscheiden, die um die Bindungsstelle in Abhängigkeit von Kriterien wie Größe und Struktur konkurrieren. Die Erhöhung der Geschwindigkeit einer gegebenen Reaktion ist ähnlich groß wie bei der Aktivierung durch eine Lewis-Säure/Base und ist die Folge der konzentrierten Einflüsse verschiedener polarer Gruppen. Die Katalyse durch organische Verbindungen konkurriert nicht mit bestehenden Methoden, sondern stellt eine Ergänzung dar. Sie ist konzeptionell neuartig, öffnet einen neuen Horizont in der Synthese und bereichert diese.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Chirale Auxiliare • Synthesemethoden

1. Einleitung

Seitdem die Bedeutung der räumlichen Anordnung in molekularen Strukturen für die grundlegenden Eigenschaften von Stoffen erkannt wurde, interessieren sich Chemiker zunehmend für enantioselektive Synthesen. Im Laufe der Zeit ist dieses Gebiet über den akademischen Bereich hinausgewachsen. Die industrielle Herstellung chiraler Arzneimittelwirkstoffe ist ein schnell wachsendes Segment des Pharmamarktes geworden und macht fast ein Drittel des gesamten Pharmaumsatzes weltweit aus.^[1] Diese Entwicklung wurde durch zunehmende Verschärfungen der Arzneimittel-

zulassungsverfahren beim Vorliegen chiraler Wirkstoffe vorangetrieben. Im Einsatz von isomerenreinen Wirkstoffen liegt zudem ein erhebliches Potential für Verbesserungen im Vergleich zu den früher eingesetzten Racematen.

Unzweifelhaft besteht der elegantere und wirtschaftlich attraktivste Weg, Chiralität in ein Molekül einzuführen, in der Verwendung eines chiralen Reagens in katalytischer Menge. Enantioselektive katalytische Reaktionen haben in den vergangenen 30 Jahren einen beachtlichen Beitrag zur Entwicklung der synthetischen Organischen Chemie geliefert. Dabei haben Methoden, die auf ausschließlich metallfreien organischen Katalysatoren beruhen, wachsende Beachtung gefunden. Intuition, Beharrlichkeit und Glück werden helfen, diese neuen Reaktionen zu mächtigen Werkzeugen für den Aufbau komplexer Molekülstrukturen zu machen.

Seit der Frühzeit der Chemie sind chirale organische Moleküle zur Unterstützung von Reaktionen eingesetzt wor-

[*] Dr. P. I. Dalko, L. Moisan
Laboratoire de Recherches Organiques
associé au CNRS, ESCPI
10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)
Fax: (+33) 1-40-79-46-60
E-mail: peter.dalko@espci.fr

den. Die Entwicklung der homogenen enantioselektiven metallorganischen Katalyse hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der enantioselektiven organokatalytischen Reaktionen. Mit dem Aufkommen der ersten leistungsfähigen Liganden (4,5-Bis[(diphenylphosphanyl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diol, DIOP)^[2a] wurden Rhodiumkomplexe zur enantioselektiven katalytischen Hydrierung (Reduktion von α -Acylaminoacrylsäuren; L-DOPA-Synthese von Monsanto)^[2b] entwickelt, die die Urform aller enantioselektiven katalytischen Reaktionen darstellt. Und so ist der Begriff der asymmetrischen Katalyse fast gleichbedeutend mit der Verwendung von Metallen in chiraler Umgebung.^[3] Sind aber die Metalle wirklich für diese katalytischen Prozesse unerlässlich? Oder können einige ihrer Funktionen von einem Kohlenstoffsystem übernommen werden? Im Unterschied zu den meisten Synthesemethoden besteht in der Natur eine feine Balance zwischen metallfreien und metallvermittelten Prozessen. Metalle haben erhebliche Vorteile gegenüber organischen Substanzen wie eine höhere molekulare und strukturelle Diversität und sehr verschiedene Reaktivitäten, die leicht durch unterschiedliche Liganden kontrolliert werden können. Neben den beachtlichen Vorteilen haben Metallderivate aber auch Nachteile wie hoher Preis, Toxizität, Umweltverschmutzung, Abfallbeseitigung und Produktverunreinigungen.^[4]

Eine sehr große Zahl asymmetrischer Umsetzungen basiert ausschließlich auf organischen Reagentien: In zunehmendem Maße werden Methoden entworfen, bei denen das chirale Reagens unter den Reaktionsbedingungen regeneriert wird. Dieses Konzept wird sicher in naher Zukunft die Entwicklung neuer organokatalytischer Reaktionen vorantreiben. Allerdings können organische Verbindungen auch typische, sonst Metallen vorbehaltene Rollen, wie die Lewis-Säure/Base-sowie die Redoxfunktion,^[5] übernehmen.

Die letzten Jahre waren geprägt von spektakulären Fortschritten im Bereich neuer katalytischer Methoden, die auf organischen Verbindungen basieren. In vielen Fällen führen diese kleinen organischen Moleküle zu extrem hohen Enantioselektivitäten. Die präparativen Vorteile sind beachtlich: Meist können Reaktionen an der Luft und in nicht getrock-

neten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die Katalysatoren sind günstig und häufig wesentlich stabiler als Enzyme oder andere bioorganische Katalysatoren. Daneben können sie leichter als metallorganische oder bioorganische Analoga an einer festen Phase verankert und wiederverwendet werden. Sie sind viel versprechende Reagentien für das Hochdurchsatz-Screening und industrielle Prozesse.

Die rein organischen Katalysatoren unterscheiden sich grundlegend sowohl von metallorganischen als auch von bioorganischen Katalysatoren hinsichtlich ihrer Reaktivitäten und ihrer Anwendungsgebiete. Einerseits wurden organokatalytische Reaktionen ausgehend von der Ligandenchemie metallorganischer Reaktionen entwickelt. Die vielen Liganden, die für metallvermittelte enantioselektive katalytische Reaktionen entwickelt worden sind, gehören immer noch zu den leistungsfähigsten organischen Katalysatoren. Daher überrascht es nicht, dass es metallkatalysierte Reaktionen gibt, bei denen auf das Metallion verzichtet werden kann und der Ligand allein sogar in den gleichen enantioselektiven Umsetzungen aktiv ist.^[6]

Andererseits können organokatalytische Reaktionen allerdings auch eher als Verwandte von Enzym- oder Antikörperkatalysierten Reaktionen angesehen werden als von metallorganischen. Denn die organischen Verbindungen, die auch als künstliche Enzyme^[7] oder Enzymmimetika bekannt sind, weisen einige der charakteristischen Eigenschaften von bioorganischen Reaktionen auf. Häufig folgen sie einer Sättigungs- oder Michaelis-Menten-Kinetik, was auf einen Mechanismus hinweist, bei dem reversibel ein Enzym-Substrat-Komplex entsteht. Diese offensichtliche Gemeinsamkeit verbirgt allerdings wichtige Unterschiede, vor allem solche in der Wirkweise. Organische Verbindungen begünstigen Reaktionen als einfache Reagentien. Enzyme hingegen wirken vor allem durch die Stabilisierung des Übergangszustandes der Reaktion durch ein kompliziertes Zusammenspiel einer Reihe von funktionellen Gruppen. Sie sind mehr als nur hoch entwickelte Katalysatoren.^[8] Katalytische Effizienz, Selektivität und hoher Umsatz sind nur einige der besonderen Charakteristika ihres hoch entwickelten Systems, an dem eingebaute Rückkopplungsmechanismen und komplizierte

Peter I. Dalko, geboren 1960 in Budapest (Ungarn), studierte Chemie am Budapest Institute of Technology (Ungarn) und promovierte bei Dr. S. D. Géro in Gif-sur-Yvette (Frankreich). Nach Postdoc-Aufenthalten bei Sir Derek H. Barton an der Texas A&M University und Prof. Yoshito Kishi an der Harvard University schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Janine Cossy am ESPCI in Paris an. Heute arbeitet er an der Entwicklung neuer enantioselektiver Reaktionen.

Lionel Moisan, geboren 1975 in Annemasse (Frankreich), studierte Chemie an der Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles, Paris, und erhielt im Jahre 2000 sein Diplôme d'Etudes Approfondies in Organischer und Bioorganischer Chemie von der Université Pierre et Marie Curie, Paris. Zurzeit arbeitet er im Commissariat à l'Energie Atomique als wissenschaftlicher Mitarbeiter.



P. I. Dalko



L. Moisan

intra- und intermolekulare kooperative Wechselwirkungen beteiligt sind.

In diesem Aufsatz soll gezeigt werden, dass die Organokatalyse eher die bestehenden Methoden ergänzt, als dass sie mit ihnen konkurriert.^[9] Sie stellt ein neuartiges Konzept dar und eröffnet neue Perspektiven für die Synthese.

Organische Verbindungen können chemische Reaktionen nach vier Mechanismen katalysieren:

- Sie aktivieren Reaktionen aufgrund ihrer nucleophilen/elektrophilen Eigenschaften. Bei diesen Reaktionen wird der chirale Katalysator nicht verbraucht, sodass er nicht parallel regeneriert werden muss. Dieser Katalysatortyp erinnert an die konventionelle Lewis-Säure/Base-Aktivierung durch Metallkomplexe.
- Sie bilden reaktive Zwischenstufen. Der chirale Katalysator wird dabei verbraucht und muss in einem parallelen Katalysezyklus regeneriert werden.
- Phasentransferreaktionen. Der chirale Katalysator bildet einen Wirt-Gast-Komplex mit dem Substrat und pendelt zwischen dem organischen Standardlösungsmittel und einer zweiten Phase (z. B. einem Feststoff, einer wässrigen oder einer fluorigen Phase), in der die Reaktion stattfindet.
- Asymmetrische Umwandlungen in einer molekularen Cavität. Der Katalysator kann dabei zwischen Substraten unterscheiden, die in Abhängigkeit von Kriterien wie Größe und Struktur um die Bindungsstelle konkurrieren. Die Erhöhung der Geschwindigkeit einer gegebenen Reaktion ist ähnlich groß wie bei der Aktivierung durch eine Lewis-Säure/Base und die Folge der konzentrierten Einflüsse verschiedener polarer Gruppen.

2. Hauptfaktoren, die die Stereoselektivität von organokatalytischen Reaktionen beeinflussen

In metallvermittelten enantioselektiven katalytischen Reaktionen kommt dem Metall eine Organisationsfunktion zu, bei der es chirale Informationen übersetzt und die Reaktionspartner aktiviert. Ohne das Metall kann der für die asymmetrische Umwandlung erforderliche hochgradig organisierte Übergangszustand wie in biologischen Systemen entweder durch *passive* oder durch *dynamische* Wechselwirkungen gebildet werden. Mit *passiver* Bindung ist die übliche molekulare Erkennung durch hydrophobe, van-der-Waals- und elektrostatische Wechselwirkungen gemeint. Die *dynamische* Bindung bezieht sich auf Wechselwirkungen zwischen Katalysatoren und Substraten an den reaktiven Zentren. Die Wasserstoffbrückenbindung spielt eine entscheidende Rolle für die Stereoselektivität einer Reaktion. Obwohl sie zur Wechselwirkung nur einen energetischen Beitrag von jeweils 1–6 kcal mol⁻¹ liefern, beeinflussen Wasserstoffbrückenbindungen die begünstigten Konformationen durch die Bildung von starren dreidimensionalen Strukturen und tragen so zur Affinität und Selektivität der molekularen Erkennung bei. Wasserstoffbrückenbindungen haben zudem eine wichtige Funktion bei der Stabilisierung reaktiver Zwischenstufen und bei der Steuerung der Reaktivität,^[10] diese Funktion ähnelt in

vielerlei Hinsicht derjenigen bei der Enzymkatalyse. Immer mehr Befunde weisen auf die Komplexität der enantioselektiven Umwandlung aufgrund der Bildung von Aggregaten (Dimeren) zwischen den Substraten und den Katalysatoren im enantioselektivsten Reaktionsweg hin. Diese neuen Erkenntnisse stellen eine Herausforderung an unsere traditionelle Vorstellung dar, die im Wesentlichen auf der Betrachtung von Monomeren basiert.

3. Enantioselektive katalytische Umwandlungen, die auf der Nucleophilie/Elektrophilie des Katalysators beruhen

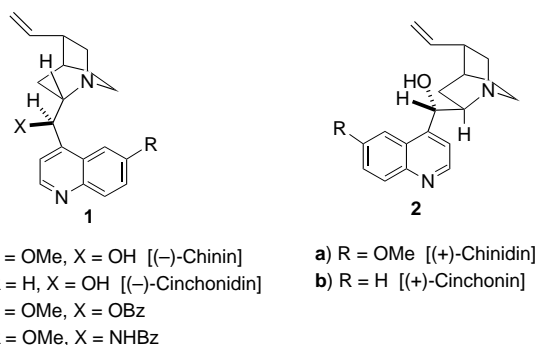
3.1. Die wichtigsten Klassen von Katalysatoren

Die Lewis-Säure/Base-Funktion metallorganischer Reagentien kann auch von Kohlenstoffsystemen übernommen werden und in enantioselektiven katalytischen Umsetzungen genutzt werden. Eine Besonderheit der Organokatalyse ist das leicht zugängliche Gleichgewicht zwischen dem relativ elektronenreichen und dem elektronenarmen Zustand (d. h. der Säure- und der Basenform) eines Zentrums. Dieses Gleichgewicht lässt sich als einfacher Protonierungs-Deprotonierungs-Vorgang auffassen, durch den entweder das Reagens aktiviert oder die kinetische Labilität des Liganden erhöht werden kann. Je nach den Reaktionsbedingungen kann so das gleiche Reaktionszentrum als Lewis-Säure oder als Lewis-Base fungieren. Während man bei den meisten Reaktionen eine klare Vorstellung von der Wirkung des Katalysators als Säure oder Base haben wird, kann die Einteilung als Elektronendonator oder -acceptor schon weniger eindeutig sein. Diese Säure-Base-Dichotomie ist in biologischen Systemen gut bekannt. In Ribonuclease A wirkt ein Imidazolrest als Base, die protonierte Form eines anderen hingegen als Säure.^[11] In dem für Asparagin-Proteasen wie Pepsin, Penicillopepsin, Renin oder HIV-Protease vorgeschlagenen Mechanismus fungiert eine Carbonsäuregruppe als Säure, die dissoziierte Form der anderen Carbonsäuregruppe dagegen als Base oder als Nucleophil.^[12] Die Klassifizierung von Katalysatoren als Säure oder Base wird dadurch erschwert, dass viele organische Katalysatoren wie Aminosäuren sowohl saure als auch basische funktionelle Gruppen aufweisen und die Reaktion möglicherweise durch einen Push-Pull-Mechanismus vermitteln.

Die meisten organischen Katalysatoren sind Organikern und Metallorganikern gut bekannt. Es handelt sich dabei um chirale Liganden synthetischen oder natürlichen Ursprungs, die für metallorganische Reaktionen entwickelt worden sind.^[13] Zu diesem Substanzpool kommen Naturstoffe und Katalysatoren, die durch auf molekulare Diversität abzielende Methoden wie die der kombinatorischen Chemie entdeckt werden. Diese Techniken, bei denen eine große Zahl von potentiellen Verbindungen hergestellt wird und dann die wirksamsten ausgewählt werden, sind besonders für die Entwicklung von Peptidkatalysatoren geeignet.

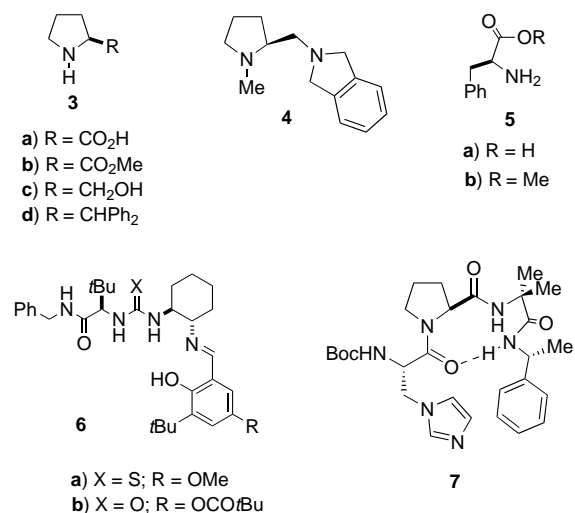
3.1.1. Von Naturstoffen abgeleitete Katalysatoren

Von den vielen für organokatalytische Reaktionen untersuchten Alkaloiden wurden nur wenige für weiterführende Arbeiten ausgewählt. Nur einzelne haben ein in der Natur vorkommendes enantiomeres Pendant und können somit bequem in enantioselektiven Synthesen eingesetzt werden. Eine Ausnahme bilden die leicht verfügbaren und preiswerten Cinchona(China)-Alkaloide, die pseudoenantiomere Formen wie Chinin **1a** und Chinidin **2a** (Schema 1) aufweisen. Beide Formen dieser Naturstoffe haben in asymmetrischen katalytischen Reaktionen zu beeindruckenden Ergebnissen geführt.



Schema 1. Cinchona(China)-Alkaloide und einige davon abgeleitete chirale Katalysatoren. Bz = Benzoyl.

Aminosäuren wie Prolin **3a** oder Phenylalanin **5a** und Derivate davon wurden häufig in enantioselektiven katalytischen Reaktionen eingesetzt, der Einsatz von Peptidanaloga wie **6** oder **7** repräsentiert die jüngste Entwicklung (Schema 2). Der „Oligopeptidansatz“ hat einige Vorteile. Erstens



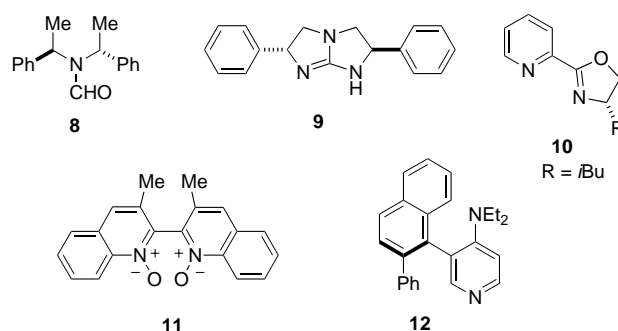
Schema 2. Einige von Aminosäuren und Peptiden abgeleitete Katalysatoren. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

kann durch Variation der Aminosäuren durch die Methoden der kombinatorischen Chemie der Katalysator verbessert werden. Zweitens sind die Strukturen von Oligopeptiden einfacher als die der deutlich komplexeren Enzyme, was mechanistische Untersuchungen erleichtert. Und drittens

bietet die Flexibilität der Methode viele Vorteile: Die Peptidsequenz, mit der das Enantiomer oder das Epimer erhältlich ist, kann leicht hergestellt werden, was mit Enzymen selten möglich ist.

3.1.2. Synthetische Verbindungen

Die wichtigsten Vorteile von synthetischen Verbindungen gegenüber natürlichen sind die leichte Zugänglichkeit beider Enantiomere und die einfach veränderbare Struktur. Viele synthetische Verbindungen sind als wirksame organische Katalysatoren aus der Ligandenchemie bekannt. Unter diesen haben C₂-symmetrische Verbindungen wie **8** oder **9** (Schema 3) das größte Interesse geweckt. Symmetrie ist aber keine Voraussetzung für einen guten Katalysator (**10**). Atropisomere (z. B. **11** und **12**) bieten eine weitere Möglichkeit, Chiralität zu erzeugen.



Schema 3. Stickstoffhaltige Katalysatoren.

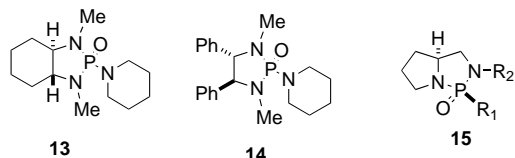
Da chirale Phosphorverbindungen für die enantioselektive katalytische Synthese nicht natürlich vorkommen, gibt es verständlicherweise intensive Bemühungen, diese Lücke zu schließen.^[14] Neben der koordinierenden Wirkung des Phosphoratoms ist dessen Fähigkeit, sowohl als nucleophile Bindungsstelle als auch als stereogenes Zentrum fungieren zu können, ein Vorteil dieses Verbindungstyps. Schema 4 zeigt einige der wichtigsten phosphorhaltigen organischen Verbindungen, die in enantioselektiven katalytischen Umsetzungen als Lewis-Basen verwendet werden.

3.2. Reaktionen und Anwendungen

3.2.1. Allylierungen^[15]

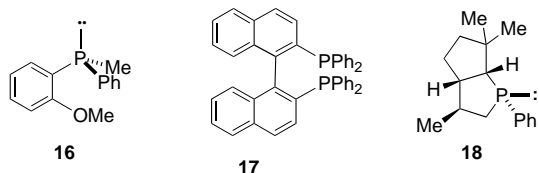
Chirale Lewis-Basen wie Phosphoramidate,^[16, 17] Formamide,^[18] Harnstoffe,^[19] Oxazolidine^[20] und Amin-*N*-oxide^[21] sind in der enantioselektiven Allylierung von Aldehyden eingesetzt worden. Die Arbeiten beruhen darauf, dass Hexamethylphosphorsäureamid (HMPA) die Addition von „aktivierten“ Allylsilanen an Aldehyde beachtlich beschleunigt. Die Aktivierung erfolgt durch die Herabsetzung der Elektronendichte am Siliciumzentrum durch Halogensubstituenten, wodurch dessen Elektrophilie erhöht wird. So erleichtern Trichlorsilane die Koordination der Lewis-Base und erhöhen

Phosphoramide:



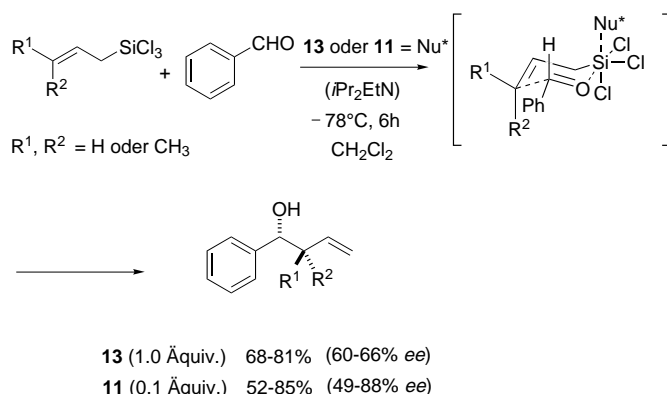
- a) $R^1 = NPr_2$; $R^2 = 1\text{-Naphthyl}$
 b) $R^1 = 2\text{-Methoxyphenyl}$; $R^2 = Ph$

Phosphane:



Schema 4. Ausgewählte phosphorhaltige Katalysatoren für enantioselektive katalytische Umsetzungen.

die Fähigkeit des Siliciumsentrums zur Koordination der Carbonylgruppe des Substrats. Die asymmetrische Aktivierung beruht auf der Bildung eines fest gebundenen chiralen Komplexes zwischen den HMPA-Analoga und den Siliciumverbindungen. Nach dem postulierten Mechanismus findet der Allyltransfer über einen genau definierten sechsgliedrigen Übergangszustand statt. Hierin sorgt das oktaedrisch koordinierte Siliciumzentrum für eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit und schafft eine chirale Umgebung.^[22] *anti*- und *syn*-Additionsprodukte können durch den Einsatz von *E*- bzw. *Z*-Allylsilanen erhalten werden. Diese Selektivität ist zweifelsfrei ein Vorteil gegenüber der durch metallvermittelte Lewis-Säuren aktivierten Allylierung, durch die nur die optisch aktiven *syn*-Homoallylalkohole von je einem der Stereoisomere von Crotyltrialkylsilanen und -Stannanen zugänglich sind.^[23] Bei der Reaktion mit aromatischen Aldehyden werden gute Ergebnisse erzielt, während sie mit aliphatischen Analoga nicht gelingt. Bei Verwendung von einzahnigen Phosphoramid-Katalysatoren hängt die Enantioselektivität der Allylierung/Crotylierung von der Katalysatormenge ab. So führt bei der in Schema 5 dargestellten Umsetzung der Zusatz von großen Mengen des Katalysators **13** (1 Äquivalent) zu Enantiomerenüberschüssen von bis zu 66%. Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 10%



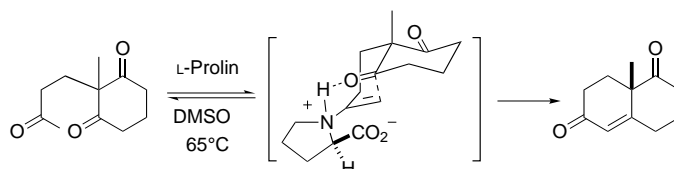
Schema 5. Enantioselektive katalytische Allylierung von Benzaldehyd.

führt zum Produkt mit 53% *ee*. Die Ursache sind zwei parallele, konkurrierende Reaktionswege: der weniger selektive Weg mit der Bindung einer Base und der selektivere mit der Bindung zweier chiraler Basen.^[24] Der Nachweis eines nichtlinearen Effekts und die Abhängigkeit höherer Ordnung von der Phosphoramidkonzentration passen gut zum mechanistischen Bild mit zwei Liganden.^[24] Bisphosphoramide geben höhere *ee*-Werte und erlauben es, die Katalysatorkonzentration ohne signifikanten Selektivitätsverlust auf 5–10% zu senken. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann durch den Zusatz von Diisopropylethylamin erhöht werden. Die bislang höchste Enantioselektivität wurde bei der einfachen Alkylierung mit dem Bischinolin-*N,N'*-dioxid **11** erzielt (*ee* ≤ 92% mit 10% Katalysator).

3.2.2. Aldolkondensationen^[25]

Aldolkondensationen unter den Bedingungen der Organokatalyse wurden intensiv untersucht. Hier verdienen besonders durch chirale Amine katalysierte Kondensationen (Knoevenagel- und Mannich-Reaktionen) sowie eine neue, durch Lewis-Basen vermittelte Aldolreaktion besonderes Interesse. Die enantioselektive katalytische Zweiphasen-Aldolreaktion wird in Abschnitt 5.2.3 behandelt.

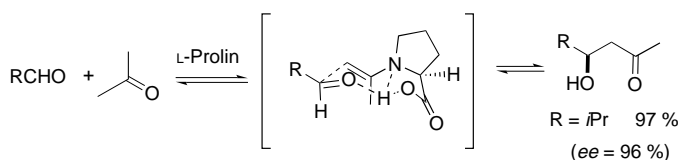
Seit ihrer Entdeckung hat die durch Aminosäuren katalysierte asymmetrische Robinson-Anellierung ein beachtliches präparatives und mechanistisches Interesse geweckt.^[26] Die Reaktion wird auch durch andere natürliche und nichtnatürliche Aminosäuren vermittelt.^[25a,b, 27] Unter diesen ist L-Prolin **3a** der universellste und L-Phenylalanin **5a** der wirksamste Katalysator für die Herstellung von substituierten Enonen.^[28] In der ursprünglichen Version, einer von L-Prolin katalysierten intramolekularen Reaktion, wird zwischen zwei enantiotopen Carbonylgruppen unterschieden (Schema 6).



Schema 6. Synthese des Wieland-Miescher-Ketons durch L-Prolin-vermittelte Robinson-Anellierung. DMSO = Dimethylsulfoxid.

Die Reaktion verläuft zumindest in der von Prolin katalysierten Variante höchst wahrscheinlich über eine Enamin-Zwischenstufe, bei der eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten Stickstoffatom der Prolineinheit und einer Carbonylgruppe die Voraussetzung für die asymmetrische Induktion ist (Schema 6). Die Länge der Wasserstoffbrückenbindung ist eines der Kriterien für die Differenzierung zwischen den diastereotopen Carbonylgruppen.

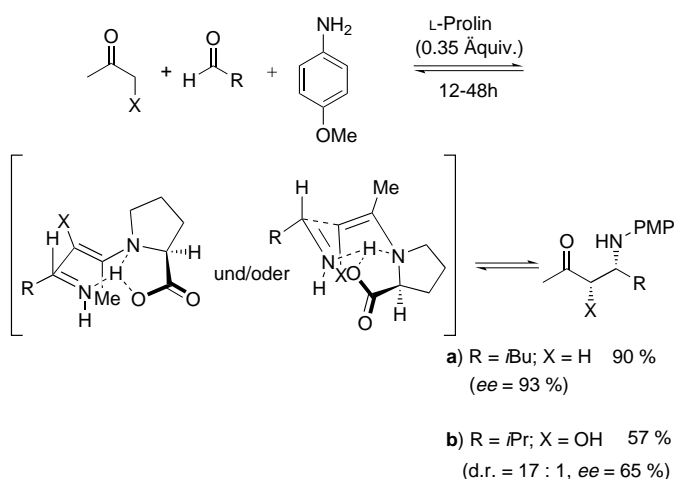
Es erwies sich interessanterweise lange als recht schwer, diese Reaktion intermolekular durchzuführen, und erst kürzlich wurde über eine Version mit bis zu 96% *ee* mit Aceton und ausgewählten Aldehyden berichtet (Schema 7).^[29]



Schema 7. Intramolekulare asymmetrische Aldolreaktion mit L-Prolin als Katalysator.

Grenzen in der Anwendbarkeit der Reaktion entstehen durch die Selbstkondensation des Ketons und des Aldehyds, sodass das gewünschte Produkt der gekreuzten Aldolreaktion nur in geringen Ausbeuten erhalten wird. Diese Nebenreaktionen können durch den Einsatz von α -unsubstituierten Aldehyden unterdrückt werden.^[30] Es ist darauf hingewiesen worden, dass der Katalysator ähnlich wie natürliche Klasse-I-Aldolasen als Micro-Aldolase wirkt. Diese Enzyme reagieren nach einem Enamin-Mechanismus und benötigen keinen Metallcofaktor.

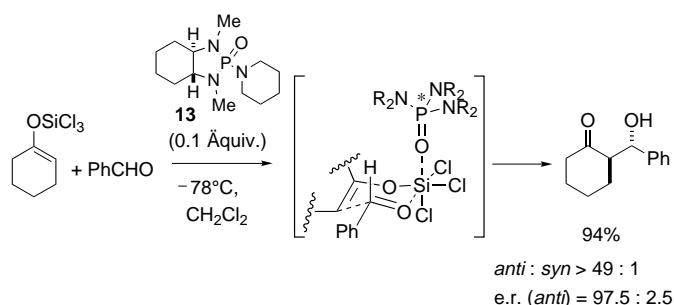
Um die Reaktion als enantioselektive katalytische Kuppelung mit drei Komponenten (Mannich-Reaktion) zu führen, müssen für eine hohe Selektivität zwei Bedingungen erfüllt sein: 1) Die nucleophile Addition des Prolin-Enamins (Schema 8) an ein Imin muss schneller als die an einen Aldehyd sein; 2) die Iminbildung mit einem primären Amin muss schneller ablaufen als die konkurrierende Aldolreaktion.^[31, 32]



Schema 8. Die durch L-Prolin katalysierte Dreikomponenten-Mannich-Reaktion. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

Allerdings werden diese Bedingungen in der Praxis nicht ganz erfüllt, und das Nebenprodukt der Reaktion ist das entsprechende Aldolprodukt. Sowohl α -substituierte als auch α -unsubstituierte Aldehyde können eingesetzt werden und geben die entsprechenden β -Aminoketone in guten Ausbeuten und mit guten Enantiomerenüberschüssen. Allerdings lässt die Ketonkomponente wenig Variationen zu. Trotz der Tatsache, dass sowohl die gerade besprochene Aldolreaktion als auch die Mannich-Reaktion nach einem Enamin-Mechanismus verlaufen, ist interessanterweise die enantiofaciale Selektivität dieser beiden Reaktionen entgegengesetzt, je nachdem, ob L-Prolin- oder L-Penicillaminderivate^[33] als Katalysator verwendet werden.

Die Aktivierung des reagierenden Silylenolethers durch Lewis-Basen ist ein konzeptionell neuer Ansatz bei katalytischen Aldolreaktionen (Schema 9).^[34] Die erforderlichen Trichlorsilyl-Enolate, die in situ aus dem entsprechenden



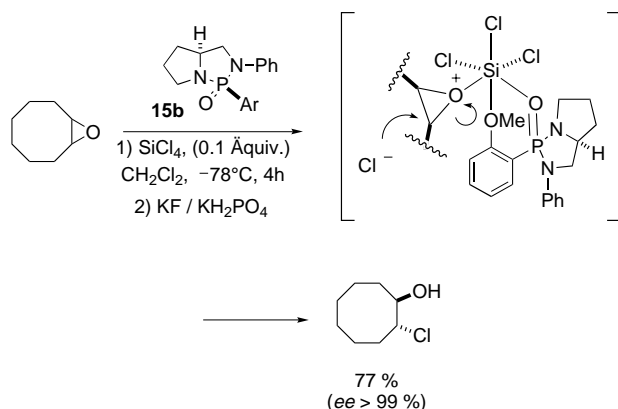
Schema 9. Durch ein chirales Phosphoramid katalysierte asymmetrische Aldolreaktion.

Trimethylsilyl(TMS)-Ether durch eine Quecksilber(II)-katalysierte Transsilylierung hergestellt werden können, sind ohne Additive reaktive Zwischenstufen, die mit Aldehyden bei Raumtemperatur oder bereits darunter reagieren. Diese nichtkatalytische Reaktion liefert die Aldoladdukte in hohen Ausbeuten, aber mit geringer Diastereoselektivität. Die Aldolreaktionen werden durch den Zusatz von katalytischen Mengen (10%) HMPA oder asymmetrischer Analoga wie **13** oder **14** erheblich beschleunigt (Schema 4). Die Enantioselektivität des Prozesses hängt von der Struktur des Enolats ab, wobei größere Gruppen zu niedrigeren Enantioselektivitäten führen. Ein deutlicher Einfluss der Aldehydstruktur auf die Geschwindigkeit der Reaktion wurde durch die Tatsache belegt, dass aliphatische und sterisch gehinderte Aldehyde weniger reaktiv sind. Auch die Reaktion von α -substituierten Methylketon-Enolaten oder der Einsatz chiraler Aldehyde führt bevorzugt zum *anti*-Produkt mit vorhersagbarer, wenngleich niedrigerer Enantioselektivität. Wie bei der Allylierung beruht die asymmetrische Aktivierung auf der Bildung eines stark gebundenen chiralen Komplexes zwischen dem HMPA-Analogon und der Siliciumverbindung, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird (Schema 9). Einer genauen Analyse der kinetischen Daten zufolge treten auch hier wie bei der durch ein chirales Phosphoramid vermittelten Allylierung (Abschnitt 3.2.1) zwei Reaktionspfade auf. Aufgrund der Komplexität des Systems ist es schwierig, Übergangszustände zu identifizieren, die den Prozess der sterischen Differenzierung erklären könnten. Auch die Ursache für die Enantioselektivität ist noch nicht abschließend geklärt.

3.2.3. Nucleophile Ringöffnungen von Epoxiden^[35]

Chirale Organophosphor-Lewis-Basen wie **15a, b** vermitteln die enantioselektive Ringöffnung von *meso*-Epoxiden.^[36] Cyclische Phosphonsäureamide wie **15b** mit einem *ortho*-Alkoxy substituenten an der Arylphosphinoxid-Einheit sind bessere Katalysatoren bei der Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden durch Ringöffnung als die nicht alkoxy substituierten

ten Verbindungen (Schema 10).^[37] Diese Verbindungen vermitteln die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden durch SiCl₄ mit 10 % Katalysatorzusatz mit bis zu 99 % *ee*. Mit nur 5 % Katalysator ist die Enantioselektivität erheblich niedriger. Wie bei den Aldolreaktionen koordinieren im



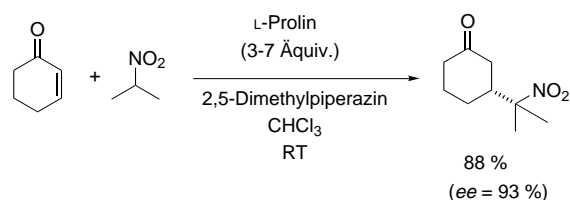
Schema 10. Desymmetrisierung eines *meso*-Epoxids durch Ringöffnung mit einem chiralen Phosphoramid-Katalysator.

Übergangszustand des vorgeschlagenen Mechanismus der Katalysator und das Substrat ein hypervalentes Siliciumzentrum. Das erforderliche Chloridion entsteht vermutlich bei der Bindung des Phosphoramids an SiCl₄. Das Chlorhydrin entsteht bei der enantioselektiven Ringöffnung des aktivierten Oxiranrings durch das Chloridion.

3.2.4. Asymmetrische konjugierte Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen^[38]

Die China-Alkaloide **1a**, **b** und **2a**, **b** sowie L-Prolin **3a** vermitteln enantioselektive Alkylierungen entweder unter homogenen oder Zweiphasen- (Phasentransfer-) Bedingungen. Die relativ geringe Basizität von Aminen schränkt die Zahl der möglichen Michael-Donoren und -Acceptoren ein. Bei enantioselektiven katalytischen Reaktionen wurden bei Reaktionen in homogener Phase Nitroalkane sowohl mit als auch ohne basische Additive eingesetzt.^[39] Als nucleophile Heteroverbindungen wurden Thiole,^[40, 41] Thioglycolsäure^[42] oder Azide^[43] eingesetzt.

Katalytische asymmetrische Additionen von Nitroalkanen an cyclische Enone liefern bekanntermaßen allgemein niedrige Enantioselektivitäten, wenn chirale Metallkomplexe eingesetzt werden. Diese Reaktionen können wirksam durch L-Prolin unter Zusatz von *trans*-2,5-Dimethylpiperazin vermittelt werden. Unter diesen Bedingungen wurden sekundäre Nitroalkane an Cyclopentenon, -hexenon und -heptenon mit 75–93 % *ee* addiert (Schema 11).^[44] Etwas niedrigere Selektivitäten wurden mit primären Nitroalkanen erhalten. Struktur und Basizität des Additivs spielen eine wichtige Rolle bei der Stereodifferenzierung. Ein interessanter nichtlinearer Effekt trat bei Verwendung von Piperazin, Chinin oder Piperidin als Additiv auf. Zwar wurde bislang noch keine mechanistische Erklärung entwickelt, doch spricht der nichtlineare Effekt für ein komplexes chirales katalytisches Mehrkomponentensystem.



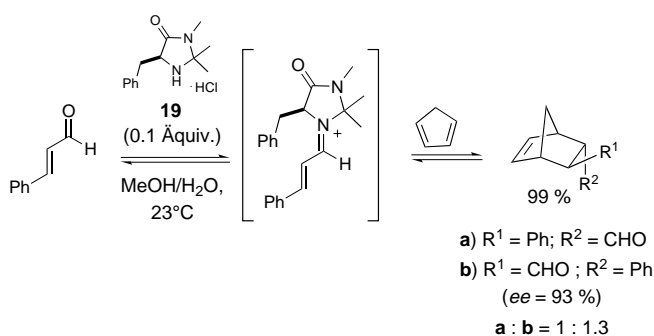
Schema 11. Asymmetrische konjugierte Addition an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung mit L-Prolin als Katalysator.

3.2.5. Cycloadditionen

3.2.5.1. Diels-Alder-Reaktionen^[45]

Organische Systeme können wie von Metallen abgeleitete Lewis-Säuren Diels-Alder-Reaktionen durch Senkung des LUMO des Dienophils vermitteln. Es ist seit über einem Jahrzehnt bekannt, dass chirale Amine wie China-Alkaloide, Ephedrin und Prolinolderivate [4+2]-Cycloadditionen katalysieren, allerdings mit geringen Selektivitäten.^[46, 47]

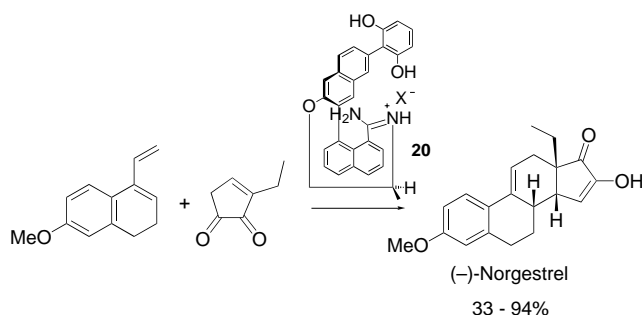
Die reversible Bildung von Iminiumionen aus α,β -ungesättigten Aldehyden und Aminen (Schema 12) entspricht den Charakteristika einer Lewis-Säure-Katalyse.^[48] Für diese



Schema 12. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem cyclischen L-Phenylalaninderivat als Katalysator.

Reaktion wurden sowohl natürlich vorkommende Amine wie L-Prolin- und Abrinmethylester (Abrin = *N*-Methyltryptophan) als auch synthetische lineare und cyclische Derivate wie **19** eingesetzt, die effiziente Katalysatoren sind. Interessanterweise sind die Geschwindigkeiten und Enantioselektivitäten in Gegenwart von Wasser höher, was auf die Erleichterung der Hydrolyse des Iminiumions im Katalyse-cyclus zurückzuführen ist.

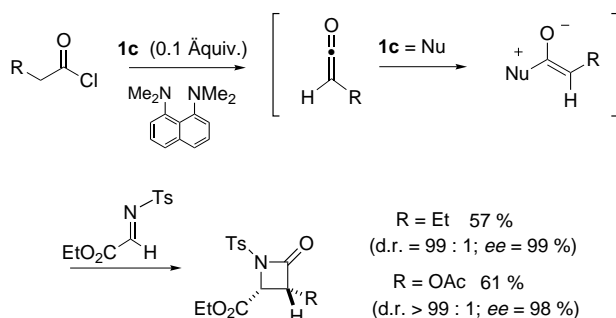
Chirale Amidiniumionen wie **20** können als milde Lewis-Säuren α -Diketone für Diels-Alder-Reaktionen aktivieren.^[49] Sowohl die stöchiometrische „Wirt-Gast“-Aktivierung als auch die Reaktionsführung mit substöchiometrischen Mengen des Katalysators (bis zu 0.1 Äquivalent) sind für den Aufbau des (–)-Norgestrelgerüsts eingesetzt worden (Schema 13). Eine beachtliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur nichtkatalysierten Reaktion konnte mit unterschiedlich funktionalisierten Amidinium-Katalysatoren beobachtet werden. Allerdings blieben die Regio- und die Enantioselektivitäten niedrig ($\leq 3.8:1$ bzw. $\leq 2.5:1$).



Schema 13. Enantioselective Synthese von (-)-Norgestrel durch asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem chiralen Immoniumsalz.

3.2.5.2. [2+2]-Cycloadditionen^[50]

Die durch China-Alkaloide katalysierte asymmetrische [2+2]-Cycloaddition zwischen Ketenen und Aldehyden ist seit fast zwei Jahrzehnten bekannt.^[51] Das Produkt dieser Umsetzung ist das entsprechende β -Lacton. Kürzlich wurde die Reaktion auch auf die enantioselective Herstellung von β -Lactamen unter Verwendung von China-Alkaloiden ausgeweitet (Schema 14).^[52] Für eine hohe asymmetrische Induk-



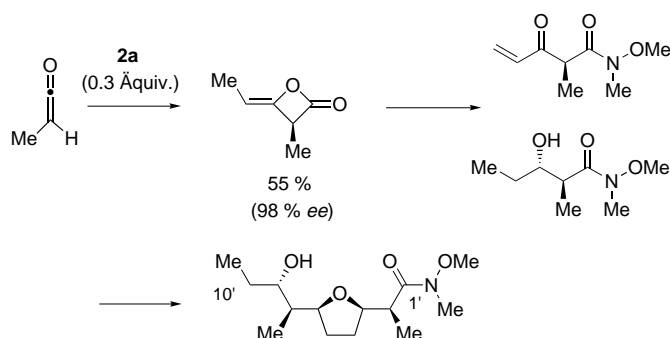
Schema 14. Enantioselective katalytische Cycloaddition von Iminen an Ketene mit China-Alkaloiden als Katalysatoren. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

tion sind hohe Verdünnungen erforderlich. Bei dieser Umsetzung spielt der Benzoylchinin-Katalysator **1c** zwei bedeutende katalytische Rollen und wirkt als Reagens für die Dehydrohalogenierung und als nucleophiler Katalysator. Triebkraft der Reaktion ist die Bildung eines aus der Toluollösung ausfallenden Salzes bei der Regenerierung des Katalysators mit einer nichtnucleophilen starken organischen Base, einem Protonenschwamm (Schema 14).

China-Alkaloid-Derivate vermitteln auch die enantioselective Dimerisierung von Ketenen (Schema 15).^[53] Mit dieser Reaktion wurde das $C_{1'}$ - C_{10} -Segment des makrocyclischen Antibiotikums Pamamycin 621A hergestellt.^[54]

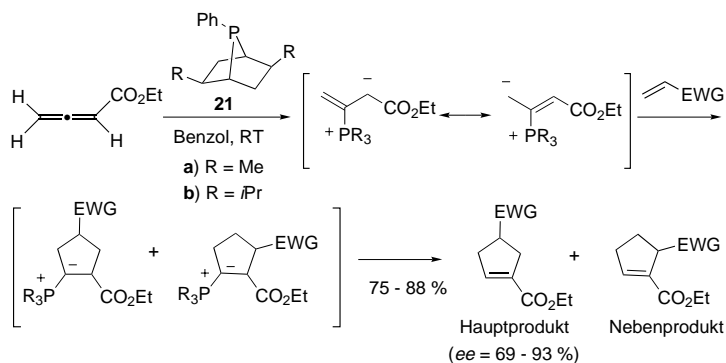
3.2.5.3. [3+2]-Cycloadditionen

α,β -Ungesättigte Aldehyde sind meist schlechte Substrate für metallkatalysierte Cycloadditionen von Nitronen, weil diese bevorzugt von Lewis-Säuren koordiniert werden. Die Reaktion gelingt bei Verwendung von chiralen Aminen wie **19** als Katalysator.^[55]



Schema 15. Synthese des $C_{1'}$ - C_{10} -Fragments von Pamamycin 621A durch enantioselective katalytische Dimerisierung von Methylketenen mit Chinidin als Katalysator.

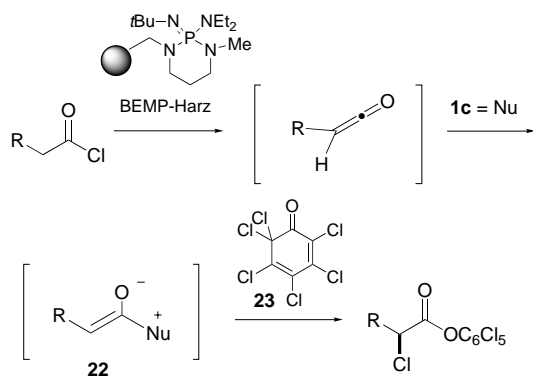
Aktiviert Alkene reagieren mit Allencarbonsäureestern in Gegenwart von katalytischen Mengen des chiralen Phosphans **21** formal im Sinne einer asymmetrischen [3+2]-Cycloaddition.^[56] Der postulierte Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 16 dargestellt. Meist wurde ein Gemisch beider Cyclopentenregioisomere erhalten, von denen allerdings das β -substituierte bevorzugt ist.



Schema 16. Die phosphankatalysierte [3+2]-Cycloaddition. EWG = elektronenziehende Gruppe.

3.2.6. α -Halogenierung von Carbonylverbindungen

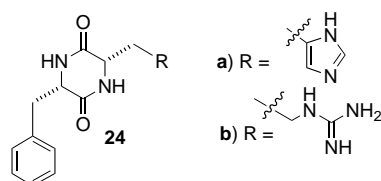
Von Acylhalogeniden abgeleitete Ketene können in Gegenwart von Halogenierungsreagentien wie **23** und China-Alkaloiden asymmetrische α -Halogenierungen/Veresterungen eingehen.^[57] Die Reaktion basiert auf der reversiblen Addition des chiralen Amins an das Keten, wobei das zwitterionische Enolat **22** gebildet wird (Schema 17). Ein elektrophiles Halogenierungsreagens reagiert dann an der α -Position des Enolats unter Bildung eines Acylammoniumsalzes. Die Reaktion liefert unter Regenerierung des chiralen Nucleophils den α -Halogenester in 50–81 % Ausbeute und mit 80–99 % ee. Interessanterweise weisen Cinchona-Alkaloide wie **1c** deutlich höhere katalytische Aktivitäten auf als typische tertiäre Amine. Die höchsten Ausbeuten wurden erzielt, wenn das Keten in einem vorgelagerten Schritt mit einer festphasengebundenen Base wie einem Triaminophosphonamid-Imin an 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin(BEMP)-Harz gebildet wurde.



Schema 17. Asymmetrische α -Halogenierung von Ketenen, die sich von Carbonsäuren ableiten.

3.2.7. Hydrocyanierungen^[58]

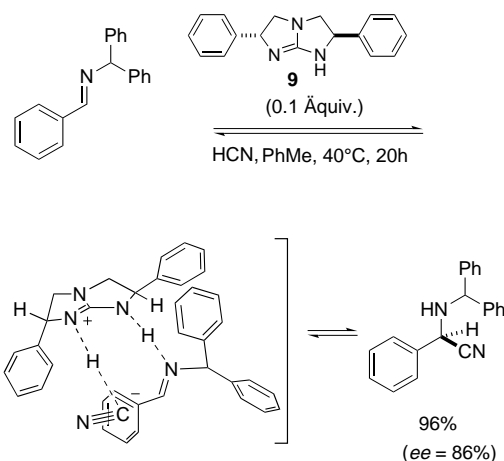
Die Hydrocyanierung von Carbonylverbindungen unter Verwendung von Alkaloiden als Katalysatoren gehörte zu den ersten entdeckten asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen.^[59] Die geringe Enantioselektivität der frühen Systeme ist erheblich gesteigert worden. Präparativ brauchbare asymmetrische Induktionen wurden mit Dipeptiden wie **24a** erzielt^[60, 64] (Schema 18). Damals wurde postuliert, dass



Schema 18. Cyclische Dipeptide als asymmetrische Katalysatoren für die Hydrocyanierung.

lineare Peptide für asymmetrische Katalysen aufgrund ihrer flexiblen Struktur und ihrer veränderlichen Konformation nicht geeignet seien. Allerdings bleibt der Mechanismus dieser Reaktion verwirrend, nicht zuletzt weil komplexe experimentelle Bedingungen erforderlich sind, um hohe asymmetrische Induktionen zu erzielen.^[61]

Die organokatalytische Variante der asymmetrischen Aminoalkylierung (Strecker-Reaktion) war die logische Erweiterung der Cyanhydrinsynthese.^[62] Der erste Katalysator, der hierzu eingesetzt wurde, war das cyclische Dipeptid **24b**^[63] das strukturell **24a** ähnelt.^[64] Interessanterweise gibt **24a** in der mechanistisch verwandten Aminoalkylierung keinerlei asymmetrische Induktion. Die Substitution des Imidazolrestes durch die basischere Guanidinseitenkette führt dagegen zu einer Lösung des Problems. Während effiziente katalytische Reaktionen von Benzaldehyden hoch enantioselektiv α -Aminonitrile liefern, wurden bei Reaktionen von Aldiminen, die von aliphatischen und heterocyclischen Aldehyden abgeleitet waren, nur geringe Selektivitäten erzielt. Das strukturell verwandte, allerdings einfachere chirale Guanidin **9** vermittelt effizient die Addition von HCN an achirale *N*-Benzhydrylimine^[65] (Schema 19). Die katalytische Wirkung



Schema 19. Die asymmetrische Hydrocyanierung mit dem chiralen Guanidin-Katalysator **9**.

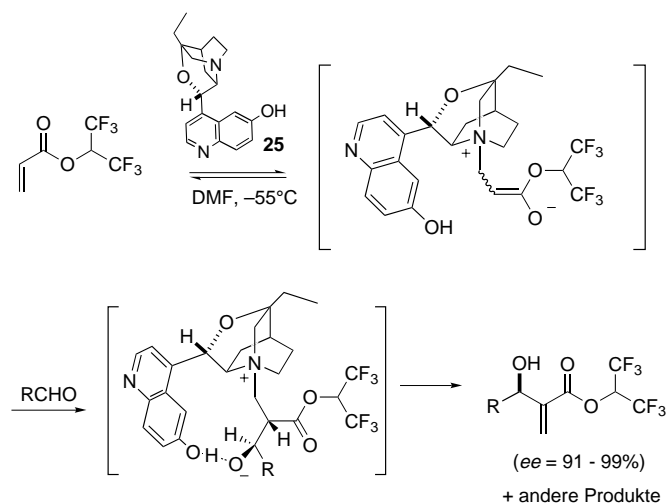
des bicyclischen Guanidins lässt sich erklären durch die Bildung eines Guanidin-Cyanid-Komplexes, der durch Wasserstoffbrückenbindung das Substrat, eine Schiff-Base (Aldimin), aktiviert. Der Mechanismus gibt eine Vorstellung von der Wirkweise des Guanidin-Diketopiperazin-Katalysators **24b**.

Einer der bemerkenswertesten Vorteile von organischen Katalysatoren im Vergleich zu metallorganischen ist die Möglichkeit, sie in Festphasenreaktionen einzusetzen. Durch Hochdurchsatz-Screening von harzgebundenen Katalysatoren wurden Oligopeptid-artige Katalysatoren hergestellt, aus denen anschließend jene Verbindungen der Substanzbibliothek ausgewählt wurden, die bei der Strecker-Synthese die höchsten Enantioselektivitäten gaben.^[66] Zur Bestätigung der so ausgewählten Verbindungen wurden lösliche Analoga wie **6a, b** hergestellt und untersucht. Diese niedermolekularen, acyclischen peptidartigen Verbindungen wiesen bemerkenswerte Selektivitäten mit Aryl- und einigen ausgewählten Cycloalkyliminen auf. In Einklang mit der Vorstellung, dass diese Katalysatoren Enzymen ähneln, folgt auch diese Reaktion einer Michaelis-Menten-Kinetik, was übereinstimmt mit einer reversiblen Bindung des Imins und der anschließenden geschwindigkeitsbestimmenden Addition von HCN.

3.2.8. Die enantioselektive katalytische Baylis-Hillman-Reaktion^[67]

Die Reaktion von Aldehyden mit aktivierten Alkenen wie Acrylaten (die Baylis-Hillman-Reaktion) wird typischerweise von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) oder tertiären Phosphanen katalysiert. Unter asymmetrischen Bedingungen sind sowohl Stickstoff- als auch Phosphorkatalysatoren eingesetzt worden.

Die asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion kann durch hydroxylierte chirale Amine wie **25**, die von China-Alkaloiden abgeleitet sind, effizient katalysiert werden (Schema 20).^[68] Die Reaktion kann auf aromatische oder aliphatische Aldehyde angewendet werden und liefert hohe Enantioselektivitäten. Die Selektivität lässt sich mit der Bildung



Schema 20. Die durch das China-Alkaloid-Derivat **25** katalysierte asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion.

eines Betain-Intermediates erklären, das durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Oxyanion und der phenolischen Hydroxygruppe stabilisiert wird. Dieses Intermediat stabilisiert den postulierten aktivierten Komplex und erhöht somit die Selektivität.^[69] In dieser Anordnung ist die Konformation fast ideal für die folgende Eliminierung, die für die Regenerierung des Katalysators erforderlich ist.

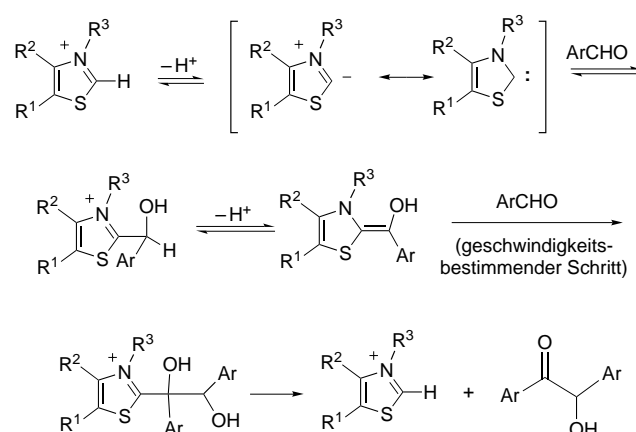
Phosphorhaltige chirale Verbindungen können ebenfalls wirksam die asymmetrische Baylis-Hillman-Umsetzung vermitteln. Katalytische Mengen von 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP) **17** katalysieren die Reaktion mit ausgewählten Aldehyden mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 44 %.^[70]

Die intramolekulare Reaktion wird durch das enantiomerenangereicherte chirale Phosphan (–)-CAMP **16** vermittelt, wobei allerdings nur geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden.^[71] Die geringe Selektivität wurde der Reversibilität der Cyclisierung zugeschrieben.

Die Hauptnachteile der organokatalytischen Baylis-Hillman-Reaktion sind ihre niedrige Reaktionsgeschwindigkeit und die eingeschränkte Auswahl von Substraten. Diese Unzulänglichkeiten können zum Teil ausgeglichen werden durch den Einsatz von Lewis-Säuren, die sich von Metallen ableiten.^[72]

3.2.9. Asymmetrische Synthesen mit chiralen Hetero-Azolium-Katalysatoren^[73]

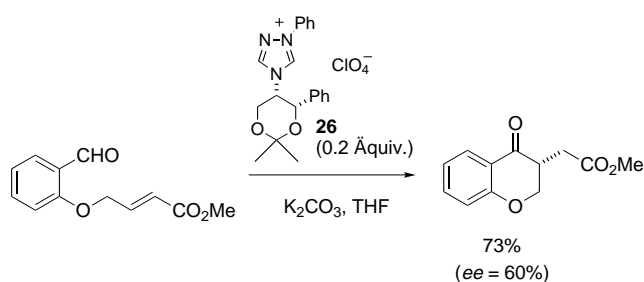
Thiazolium-, 1*H*-Imidazolium- und Triazoliumderivate katalysieren Reaktionen wie die Benzoinkondensation und nucleophile Acylierungen (die Stetter-Reaktion) nach einem Mechanismus, der an den von Thiamin (Vitamin B₁) unter biochemischen Bedingungen erinnert. Der Mechanismus der Kondensation wurde bereits vor mehr als vierzig Jahren beschrieben (Schema 21).^[74] Demnach wird das Proton an C(2) des Hetero-Azoliumderivats abgespalten, und das resultierende Anion (ein resonanzstabilisiertes Carben) addiert an das Elektrophil, meist Benzaldehyd oder Formaldehyd.



Schema 21. Der Mechanismus der Thiazolium-katalysierten Benzoinkondensation.

Anschließend bildet das Addukt durch Deprotonierung das korrespondierende Enol, das durch Konjugation stabilisiert wird. Dieses Intermediat addiert an das zweite Elektrophil, z. B. einen Aldehyd, ein konjugiertes Olefin oder ein Enolat, wobei schließlich das Produkt entsteht und der Katalysator zurückgebildet wird.

Während die achirale Variante der Reaktion mit einer großen Auswahl an Substraten und Katalysatoren durchgeführt werden kann,^[75] ist die asymmetrische Variante oft durch ein geringes Maß an asymmetrischer Induktion und durch eine geringe Variationsbreite der Substrate gekennzeichnet. In den meisten Fällen übt eine frei drehbare chirale Seitenkette die stereochemische Kontrolle aus. Einige konformativ eingeschränkte Analoga sind ebenfalls hergestellt worden, waren aber in Versuchen zur Benzoinkondensation nur wenig erfolgreich (20–30 % ee).^[76, 77] Nennenswerte präparative Ergebnisse konnten mit dem Triazoliumkatalysator **26** bei der intramolekularen Stetter-Reaktion erzielt werden (Schema 22).^[78]



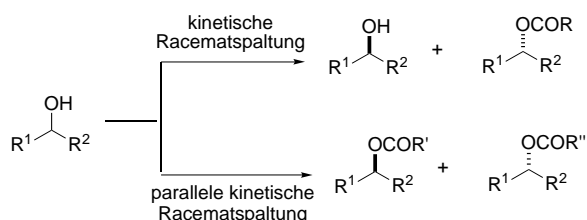
Schema 22. Die intramolekulare Stetter-Reaktion, katalysiert durch das chirale Triazoliumsalz **26**.

3.2.10. Asymmetrische Acylierungen^[79]

Die vermutlich am eingehendsten untersuchte organokatalytische Reaktion ist die kinetische Racematspaltung bei der asymmetrischen Acylierung von sekundären Alkoholen. 1929 stellten zunächst Vavon und Peignier und 1932 dann

Wegler fest, dass die Verwendung optisch aktiver Alkaloide wie Brucin und Strychnin bei der Veresterung von *meso*-Dicarbonsäuren sowie bei der Acylierung von sekundären Alkoholen zu Enantiomerenanreicherungen führen kann.^[80] Im Laufe der Jahre wurde die Leistungsfähigkeit dieser frühen Systeme verbessert, sodass daraus gut einsetzbare Synthesemethoden wurden. Das Reaktionsprinzip ist gleich geblieben: Eine nucleophile chirale Lewis-Base und das Acylierungsreagens (meist ein Anhydrid) bilden einen chiralen aktivierten Komplex, der an den Alkohol addiert. Viel weniger ist allerdings über die Faktoren bekannt, die für die Stereodiskriminierung verantwortlich sind, also über die durch die beteiligten Katalysatoren bevorzugten Übergangszustände. Solche Fragen betreffen die dreidimensionale Struktur und die Position des Carboxylations im aktivierten Komplex, das vermutlich im Protonentransferschritt die Rolle einer Base übernimmt.

Eine erhebliche Schwierigkeit bei der kinetischen Racematspaltung ist der wachsende Anteil des langsamer reagierenden Isomers im Ausgangsmaterial im Verlauf der Reaktion. Um präparativ brauchbare Enantiomerenüberschüsse zu erhalten, müssen sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Enantiomere erheblich unterscheiden.^[81a] Dennoch beeinflusst das Fortschreiten der Reaktion immer die erreichbare Enantioselektivität: Man kann entweder die Bildung des Acylierungsprodukts (geringer Umsatz) oder die Menge der zurückgewonnenen Ausgangsverbindung (hoher Umsatz) optimieren, und zwar das eine nur jeweils auf Kosten des anderen. Eine Lösung dieses Problems ist die Durchführung von zwei Reaktionen mit ungefähr gleicher Reaktionsgeschwindigkeit mit entgegengesetzten Selektivitäten im gleichen Reaktionsgefäß, wobei jeweils zwei unterschiedliche Produkte aus den beiden Enantiomeren entstehen (parallele kinetische Racematspaltung; Schema 23).^[81]



Schema 23. Asymmetrische Acylierung von prochiralen sekundären Alkoholen.

Um die Selektivität der katalytischen parallelen kinetischen Racematspaltung zu erhöhen, wurde ein Dreiphasensystem mit einem immobilisierten Acylierungskatalysator und einem polymergebundenen Reagens („Phasenisolierung“) entwickelt.^[82] Bei Verwendung dieses Systems wurden hohe Enantiomerenreinheiten ($ee > 90\%$) bei beiden Produkten bei hohen Umsätzen ($\geq 85\%$) erhalten, obwohl die Enantioselektivitäten der beiden Katalysatoren nicht eng beieinander lagen.

Während zunächst Anstrengungen zur kinetischen Racematspaltung von Arylalkylcarbinolen unternommen wurden, wurden mittlerweile auch mit verschiedenen anderen Sub-

straten wie Allylalkohole, cyclische 1,2-Diole, Aminoalkohole und Bromhydrine Fortschritte erzielt.

Während der Einsatz von chiralen Stickstoffkatalysatoren bei Acylierungen fast trivial ist, ist das erste Beispiel für die Verwendung eines chiralen Phosphans als Katalysator jüngeren Datums.^[81b] Ein besonderer Vorteil des Phosphoratoms ist seine Doppelfunktion als nucleophile Bindungsstelle für die zu übertragende Acylgruppe sowie als stereogenes Zentrum. Zwar ist die Racematspaltung mit Lipase bis heute deutlich effizienter, doch konnten mit Phosphanen erstmals Selektivitätsfaktoren s ^[83] von 12 oder 15 bei einem nichtenzymatischen System mit einem achiralen Acyldonor erreicht werden.

Beim rationalen Design eines chiralen Katalysators besteht das ewige Dilemma in der relativen Positionierung von aktivem Zentrum und chiraler Umgebung, oder anders ausgedrückt: zwischen Selektivität und Reaktivität. Wenn das reaktive Zentrum selbst nicht chiral sein kann, liegt es nahe, das stereogene Zentrum in unmittelbarer Nachbarschaft zum Reaktionszentrum zu platzieren. Leider senkt die sterische Hinderung der chiralen Gruppe häufig die Reaktivität des nucleophilen Zentrums des Katalysators. Ein anderer Ansatz lehnt sich stärker an enzymartige Strukturen an. Die Strategie besteht im Aufbau einer vereinfachten Form einer komplexen chiralen Umgebung um die katalytische Bindungsstelle, ähnlich wie in Enzymen, wo die chirale Gruppe räumlich vom aktiven Zentrum getrennt ist (wie in 7). Solche künstlichen Enzyme können aus einer kurzen Sequenz aus Oligopeptiden mit dem aktiven Zentrum (Imidazol) und einer basischen Sekundärstruktur, beispielsweise einer β -Turn- oder einer β -Haarnadel-Struktur, bestehen. Bei der Stabilisierung der Sekundärstruktur des Katalysators und der Bildung des Substrat-Reagens-Komplexes spielen Wasserstoffbrückenbindungen eine dominierende Rolle (siehe Abschnitt 2).

3.2.10.1. Stickstoffkatalysatoren

Der größte Teil der Arbeiten befasst sich mit der Veränderung der 4-Dimethylaminopyridin(DMAP)-Struktur zu einer chiralen Umgebung.^[84–86] Einer dieser Ansätze besteht im Einbau des stereogenen Zentrums in die *meta*-Position des Pyridinrings wie in 12, während der Einbau eines solchen Zentrums in die *ortho*-Position die katalytische Aktivität aufhebt.^[86]

Ein anderer Ansatz besteht in der Einführung des stereogenen Zentrums in einiger Entfernung vom aktiven Zentrum des DMAP-Analogons.^[84] Durch diese Veränderung bleibt die katalytische Aktivität der achiralen Verbindung erhalten. Die asymmetrische Induktion kommt auf ähnliche Weise wie beim „Induced-fit“-Mechanismus bei Enzymen zustande.

Der von Prolin abgeleitete chirale Katalysator 4 erwies sich als sehr wirksam bei der kinetischen Racematspaltung sowohl von cyclischen als auch von acyclischen *meso*-1,2-Diolen unter Verwendung von Benzoylhalogeniden als Acylierungsmittel.^[87, 88] Alkohole konnten mit bis zu 97% Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Auch bei der kinetischen Racematspaltung von einigen Bromhydrinen konnten hohe Enantioselektivitäten ($s > 100$) erzielt werden.^[89] Diese Klasse von Liganden ist in anderen Reaktionen wie in der

asymmetrischen Mukaiyama-Aldolreaktion^[90] und in der asymmetrischen Umlagerung von Allylimidaten zu Allylaminen^[91] eingesetzt worden. Kürzlich wurde ein an polymerem Träger verankerter Katalysator für die kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen eingesetzt.^[92]

Kleine Peptidkatalysatoren, die modifizierte Histidinreste enthalten, sind wirksame Katalysatoren für enantioselektive Acylierungen.^[93] Besonders β -Haarnadel-Tetrapeptide wie **7** weisen hohe Selektivitäten auf.^[93a] Einige Octapeptide sind sogar noch wirksamer als die früher hergestellten β -Turn-Tetrapeptide.^[93b] Die Steifheit des Katalysators und die Komplexität der Struktur tragen zur Enantioselektivität bei. Hohe Enantiomerenüberschüsse wurden mit Substraten, die Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Peptid eingehen können (z. B. *trans*-Aminocyclohexanole), unter Reaktionsbedingungen erzielt, die die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen fördern (apolares Lösungsmittel, aprotische Bedingungen). Substrate, die keine Wasserstoffbrückenbindungen bilden können, weisen niedrigere Selektivitäten auf. Kinetischen Studien zufolge ist die Enantioselektivität die Folge einer spezifischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit eines der beiden Substratanomere und nicht einer Erniedrigung der Reaktionsgeschwindigkeit des anderen.

Interessanterweise kann die enantioselektive Acylierung auch zur Öffnung von cyclischen *meso*-Anhydriden eingesetzt werden.^[94] Verschiedene chirale Amine wie Ephedrin und China-Alkaloide wurden zur enantioselektiven Ringöffnung von verschiedenen symmetrischen Anhydriden eingesetzt. Das Reaktionsprodukt ist der entsprechende Halbestere. Die Reaktion kann katalytisch geführt werden durch den Einsatz von stöchiometrischen Mengen einer sterisch gehinderten Base, die das Alkaloid freisetzt. Die katalytische Reaktion liefert die Produkte in hohen Ausbeuten und mit bis zu 98 % *ee*.

3.2.10.2. Acylierungen mit chiralen Phosphorkatalysatoren

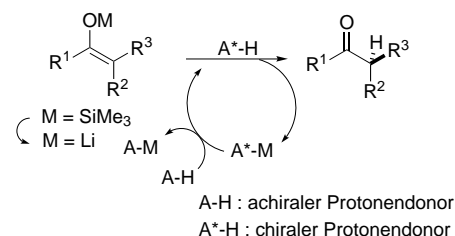
Chirale Phosphorkatalysatoren können die enantioselektive Acyltransferreaktion von sperrigen und langsam reagierenden Anhydriden wie *m*-Chlorbenzoesäureanhydrid oder Isobuttersäureanhydrid vermitteln. Unter den untersuchten Katalysatoren waren 2-Phosphabicyclo[3.3.0]octan-Derivate wie **18** besonders selektiv bei der kinetischen Racematspaltung von Aryl- oder Alkylcarbinolen.^[95] Vor allem **18** liefert über einen weiten Temperaturbereich und mit vielen Substraten gute Ergebnisse. Entweder wurden die Ester mit bis zu 98.7 % *ee* (bei einem Umsatz von 44.4 %, *s* = 369) erhalten, oder die Alkohole wurden mit bis zu 95.3 % *ee* (bei 50.1 % Umsatz, *s* = 145) zurückgewonnen. Die Enantioselektivität der Reaktion hängt sehr stark von der optischen Reinheit des Phosphorkatalysators ab.

4. Organische Verbindungen, die reaktive Zwischenstufen bilden

4.1. Katalytische enantioselektive Protonierungen^[96]

Das rationale Design katalytischer Systeme für enantioselektive Protonierungen ist trotz wichtiger Fortschritte im

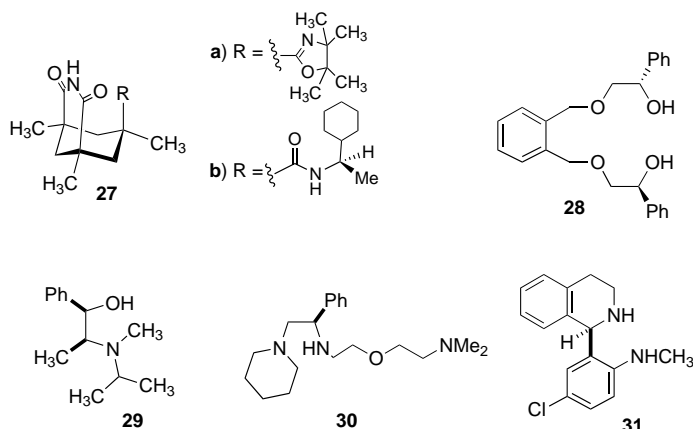
wesentlichen empirisch geblieben. Bisher konnte die Bedeutung, die chirale Additive bei der Reaktion spielen, nicht vollständig aufgeklärt werden. Zusätzlich zu ihrer primären Rolle als chirale Protonenquelle können sie auch als Liganden für das Metall dienen. Asymmetrische Protonierungen von Metall-Enolaten laufen grundsätzlich dann katalytisch ab, wenn eine achirale Protonenquelle A-H mit der deprotonierten chiralen Protonenquelle (A*-M) schneller reagiert als mit dem Metall-Enolat (Schema 24).^[97] Die verbrauchte



Schema 24. Enantioselektive katalytische Protonierung von prochiralen Lithium-Enolaten.

chirale Protonenquelle wird durch nachfolgende Protonierung mit der achiralen Protonenquelle regeneriert. Um die Reaktion als Katalysezyklus durchführen zu können, ist es erforderlich, dass die Reaktivität von A*-M gegenüber A-H höher ist als die gegenüber dem Metall-Enolat. Wenn der Protonentransfer von der achiralen Protonenquelle A-H zum Enolat bei tiefer Temperatur schnell abläuft, bildet die selektive Deprotonierung eines Enantiomers des resultierenden racemischen Ketons durch A*-M einen möglichen alternativen Katalyseweg. Um die konkurrierende Reaktion zwischen der achiralen und der chiralen Protonenquelle mit dem Enolat zu unterdrücken, wird der chirale Katalysator vor der achiralen Protonenquelle zugegeben.

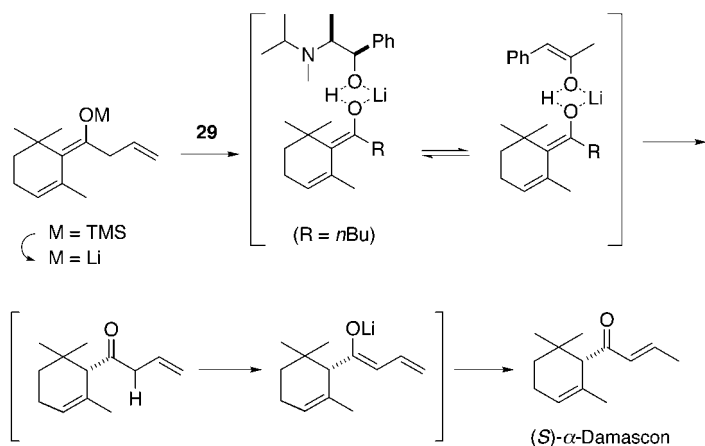
Zahlreiche chirale Protonenquellen wie Imide, Amide (z. B. das Amid **27** der Kemp-Trisäure), Phenole, Alkohole wie **28**, Aminalkohole wie **29** sowie Amine wie **30** und **31** sind entwickelt worden (Schema 25). Unter den achiralen Protonenquellen geben meist mäßig acide, rigide und sterisch gehinderte Protonendonoren hohe Enantiomerenüberschüsse. Als Donoren wurden cyclische Imide wie Succinimid,



Schema 25. Ausgewählte organische Verbindungen für die enantioselektive katalytische Protonierung.

Glutarimide oder Phthalimid, nichtaktivierte Phenolderivate wie Catechole, Dipivaloylmethane oder mäßig acide Carbo-nylverbindungen wie Phenyl-2-propanon gewählt. Die pro-chiralen Substrate sind häufig Metall-Enolate wie Lithium-oder Samarium-Enolate, die entweder aus Silylenolethern oder -enolacetaten mit einem metallorganischen Reagens im Überschuss hergestellt werden oder Produkte einer metall-organischen Kupplung sind. In manchen Fällen können intermediär auftretende Enolate oder Enole als Substrate verwendet werden, die unter den Reaktionsbedingungen hergestellt und in situ enantioselectiv protoniert werden.^[98] Zwar können mit 0.01 Äquivalenten eines chiralen Katalysators bereits akzeptable Enantiomerenüberschüsse erhalten werden, doch nimmt die Enantioselectivität mit steigender Katalysatorkonzentration zu.^[99]

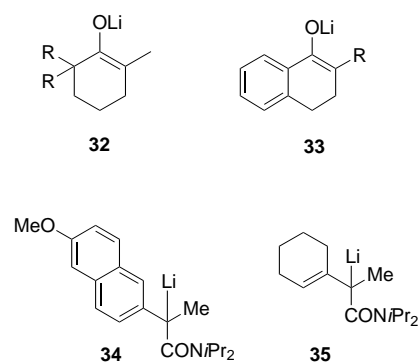
Die Grundlagen der enantioselectiven Protonierung wurden in einer Reihe von Veröffentlichungen über die Synthese von enantiomerenreinem (*S*)- α -Damascon ohne eine achirale Protonenquelle dargelegt (Schema 26).^[100] Dieses autokatalytische System basiert auf dem Vorliegen eines aciden Protons im protonierten Intermediat, wodurch der chirale Katalysator **29** regeneriert werden kann.



Schema 26. Synthese von (*S*)- α -Damascon durch enantioselective katalytische Protonierung. TMS = Trimethylsilyl.

Zum Verständnis der Ergebnisse wurde ein „übergangszustandsartiger Komplex“ postuliert, der in einem dynamischen Austausch mit dem achiralen Komplex steht (Schema 26). Dieser Hypothese zufolge bildet sich aus dem chiralen Komplex das Produkt schneller als aus dem achiralen.

Chirale Amide wie **27a** und **27b**, die von der Kemp'schen Tricarbonsäure abgeleitet sind, können als Katalysatoren bei der asymmetrischen Protonierung von Lithium-Enolaten wie **32** eingesetzt werden (Schema 27).^[101] Ein chirales, vierzäh-niges Amin wie **30** ist ein weiterer Katalysator für die enantioselective Protonierung.^[102] Mit der achiralen Protonenquelle (Succinimid) in stöchiometrischer Menge und dem chiralen Amin **30** in katalytischer Menge (0.2 Äquivalente) wird das Lithium-Enolat von Tetralon, **33**, mit 15–83 % *ee* protoniert. Das im Reaktionsgemisch vorliegende LiBr kann auch Teil der Struktur des aktiven Intermediats sein. Die zur Erzielung hoher Enantiomerenüberschüsse erforderliche

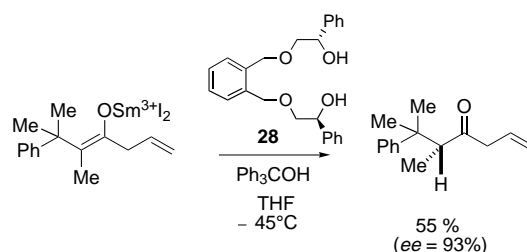


Schema 27. Ausgewählte Substrate für die enantioselective katalytische Protonierung.

langsame Zugabe der achiralen Protonenquelle wurde durch Fest-flüssig-Zweiphasenbedingungen sichergestellt: Das Succinimid ist bei -78°C etwas löslich in Toluol und setzt so langsam das achirale Proton frei.

Asymmetrische Protonierungen sind nicht auf von Ketonen abgeleitete Enolate beschränkt. Die katalytische Protonierung von Lithium-Enolaten von Amiden wie **34** oder **35** unter Verwendung von 10 Mol-% **31** als Katalysator liefert schlechte bis gute Enantiomerenüberschüsse in Abhängigkeit von der Art der achiralen Protonenquelle.^[103] Die höchsten Enantioselectivitäten wurden mit $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ und $\text{PhCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$ als achiraler Protonenquelle erzielt (92 bzw. 94 % *ee*). Auch mit nur 5 Mol-% Katalysator konnten hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden ($ee \leq 92\%$).

Die enantioselective katalytische Protonierung von Samarium-Enolaten erfordert drastischere Bedingungen als die von Lithium-Enolaten (Schema 28). Die Reaktion kann



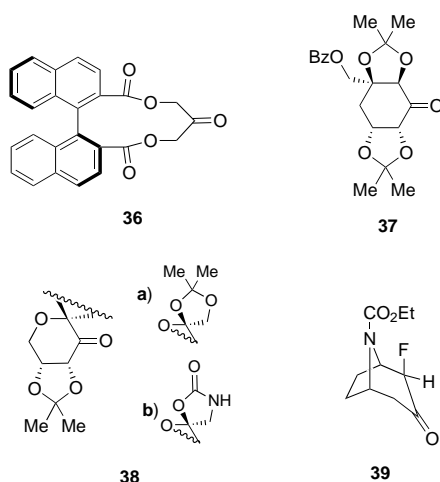
Schema 28. Enantioselective Protonierung von Samarium-Enolaten.

durch die chirale Protonenquelle **28** katalysiert werden.^[104] Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die achirale Protonenquelle (Tritylalkohol) sehr langsam zur Reaktionsmischung zugegeben wird. Die relativ hohe Temperatur (-45°C) und die längere Reaktionszeit sind notwendig, da das Sauerstoffanion das Samariumion stärker koordiniert als das Lithiumion. Durch die Verwendung eines fluorigen Zweiphasensystems^[105] kann die sehr langsame Diffusion der achiralen Protonenquelle in die Phase, in der die Reaktion stattfindet, gewährleistet werden. Die hierbei erzielten Enantiomerenüberschüsse sind etwas höher als bei der Reaktionsführung in homogener Phase.

4.2. Oxidationen^[106]

4.2.1. Epoxidierungen^[107]

Die erste hoch enantioselektive Methode zur Oxidation von Olefinen mit isolierten Doppelbindungen basiert auf Osmium. Diese Reaktion ist eine der am breitesten anwendbaren Methoden zur asymmetrischen Epoxidierung und Hydroxylierung von Alkenen. Die Kategorie der nicht von einem Metall katalysierten asymmetrischen Epoxidierungen ist erst in den letzten Jahren als brauchbare Methode entdeckt worden. Diese neuen Verfahren basieren auf der Verwendung von chiralen Ketonen,^[111] Iminiumsalzen,^[108a-d] α -Amidoketonen^[108e,f] und einfachen Iminen^[109] sowie einem Cooxidans wie H₂O₂ oder Oxon, das in situ das chirale Oxidationsmittel bildet (Schema 29).^[109, 110]

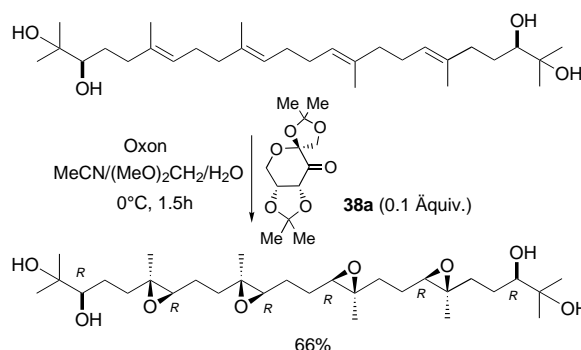


Schema 29. Ausgewählte Katalysatoren für die enantioselektive katalytische Oxidation. Bz = Benzoyl.

Chirale Ketone, die unter den Reaktionsbedingungen Dioxirane bilden, sind vermutlich die am universellsten einsetzbaren Oxidationskatalysatoren mit beachtlichem Potential in der asymmetrischen Synthese.^[107d, 112] Jüngere Entwicklungen auf dem Gebiet der enantioselektiven katalytischen Oxidation betreffen den Einsatz von C₂-symmetrischen Ketonen wie **36**,^[111] von aus (–)-Chinasäure abgeleiteten Cyclitolen wie **37**^[112b] und von Zuckern wie **38**.^[112a] Sowohl die Strukturen der Katalysatoren als auch die Reaktionsbedingungen wurden optimiert, um die konkurrierende Baeyer-Villiger-Nebenreaktion der als Katalysatoren eingesetzten Ketone zu vermeiden (Schema 29). Diese Verbindungen weisen eine große Strukturvielfalt auf. Ein starker elektronenziehender Substituent wie eine Fluor-, Immonium- oder Ammoniumgruppe in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe erhöht die Reaktivität der Carbonylgruppe gegenüber dem Cooxidans und verringert die Neigung des Katalysators zur Baeyer-Villiger-Oxidation.

C₂-Symmetrische cyclische Ketone wie das α,α' -Diacyloxyketon **36** geben bei der Epoxidierung von nichtfunktionalisierten Alkenen mit großen aromatischen Substituenten Enantiomerenüberschüsse bis zu 87%.^[107c] Von Fructose abgeleitete Ketone wie **38a** können die Epoxidierung einer Vielzahl von *trans*-Olefinen und trisubstituierten Alkenen mit

hohen Enantiomerenüberschüssen vermitteln.^[107d, 113] Allerdings führt die Epoxidierung von *cis*-Olefinen mit diesem Keton nur zu niedrigen Enantiomerenüberschüssen. Das Spirooxazolidin **38b** gibt dagegen gute Ergebnisse sowohl mit *cis*- als auch mit *trans*-Olefinen.^[114] Um den Abbau des Katalysators zurückzudrängen, muss meist ein hoher pH-Wert gewählt werden (pH 10.5 im Falle des von D-Fructose abgeleiteten Katalysators **38a**).^[115] Auch müssen diese Katalysatoren wasserlöslich sein, weil die Reaktionen gewöhnlich in homogener Phase in einem CH₃CN/H₂O-Lösungsmittelsystem durchgeführt werden, um das Cooxidans zu lösen. Zusätzliche Studien sind in einem Zweiphasen-Lösungsmittelsystem durchgeführt worden. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen hat den Anwendungsbereich asymmetrischer Epoxidierungen auf Diene, Enine, 2,2-disubstituierte Vinylsilane sowie Enolsilyl-ether und -ester ausgedehnt. Das strukturell verwandte Keton **37**, ein (–)-Chinasäurederivat, ist ebenfalls ein effizienter Katalysator für die Epoxidierung von Alkenen.^[116] Auch das von Tropinon abgeleitete chirale Keton **39** ist ein guter Katalysator für enantioselektive Epoxidierungen von Alkenen mit aromatischen Substituenten (Ausbeute 33–100 %, 29–83 % *ee*).^[117] Eine neuere Anwendung in der Synthese von (–)-Glabrescol verdeutlicht den Einsatzbereich dieser Methode (Schema 30).^[118]

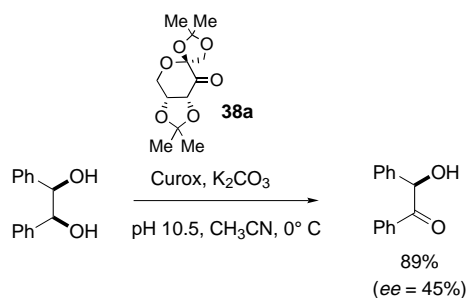


Schema 30. Die Synthese eines Schlüsselbausteins der Synthese von (–)-Glabrescol durch enantioselektive katalytische Epoxidierung. Oxon = 2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄.

Die Epoxidierung mit einem Iminkatalysator und Oxon als Cooxidans ist weniger gut entwickelt als die durch chirale Ketone vermittelte Variante.^[109] Diese Reaktion soll über ein Radikalkation als Zwischenstufe ablaufen. Neben dem gewünschten Epoxid entsteht das entsprechende Diol. Mit 2-Diphenylmethylpyrrolidin **3d** als Katalysator ist die asymmetrische Induktion allerdings gering.^[109]

4.2.2. Desymmetrisierung vicinaler Diole durch Oxidation

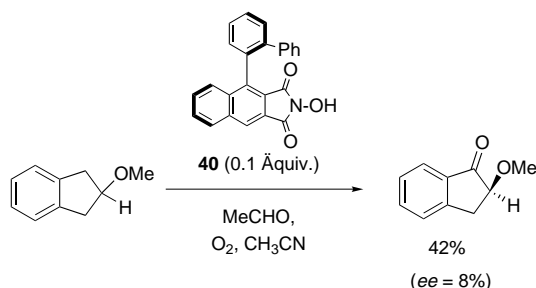
Der Anwendungsbereich der Oxidationsreaktion mit in situ gebildeten chiralen Dioxirane geht über die asymmetrischen Epoxidierungen von Olefinen hinaus. So können mit diesem katalytischen System vicinale Diole zu α -Hydroxyketonen oxidiert werden (Schema 31).^[119] Die Desymmetrisierung von *meso*-Hydroxybenzoinen wurde bei erhöhtem pH-Wert (pH 10.5) mit drei Moläquivalenten eines von Fructose abgeleiteten Ketons wie **38a** durchgeführt (17–60 % *ee*).



Schema 31. Desymmetrisierung von *meso*-Diolen durch enantioselective Oxidation. Curox = Kaliummonoperoxysulfat.

4.2.3. Oxidation in der Benzylposition

Bei einem konzeptionell anderen Ansatz zur Oxidation wird molekularer Sauerstoff als Cooxidans eingesetzt (Schema 32).^[120] Eine Mischung aus dem chiralen *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) **40** und Acetaldehyd wurde zur Oxidation



Schema 32. Enantioselective Oxidation in Benzylpositionen.

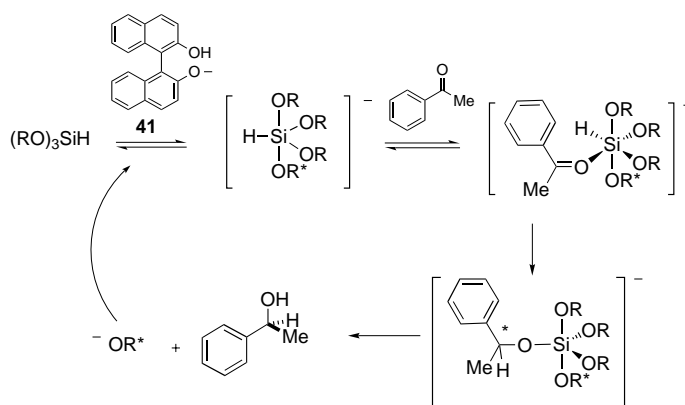
von Indan mit Sauerstoff eingesetzt. Die Ausbeute und die Selektivität der Umsetzung sind allerdings gering. Als Schlüsselintermediat der Reaktion wurde das Phthalimid-*N*-oxyl-Radikal vorgeschlagen, das durch Einelektronenoxidation von NHPI entsteht.

4.2.4. Asymmetrische Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden^[121]

Die asymmetrische Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden kann mit katalytischen Mengen (10–20%) von chiralen Sulfonyliminen und Kaliumpercarbonat als Cooxidans durchgeführt werden.^[121c] Die Ausbeuten sind hoch (95–100%), die Enantiomerenüberschüsse hingegen niedrig (14%).

4.3. Asymmetrische katalytische Reduktion

Die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit vorübergehend hypervalenten Siliciumhydriden ist ein Grenzfall der organokatalytischen Reaktionen, weil sie Alkoxidionen erfordert.^[122] Allerdings ist das Metallzentrum wahrscheinlich nicht am Reaktionsmechanismus beteiligt (Schema 33).

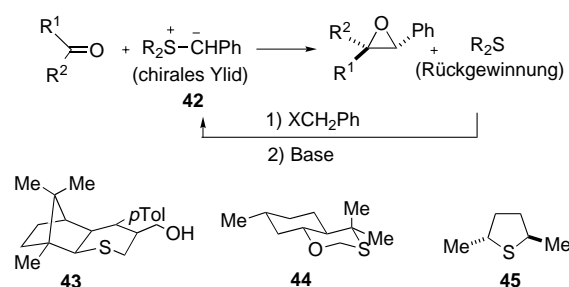


Schema 33. Enantioselective Reduktion von aromatischen Ketonen durch mit BINOL aktivierte Silane.

Die Reaktion beruht auf der Aktivierung von Trialkoxysilanen durch kleine Mengen eines chiralen Nucleophils (Alkoxids). Dieser aktivierte Komplex wird an die Carbonylgruppe addiert, wobei die entsprechenden silylgeschützten Alkohole entstehen und das chirale Nucleophil freigesetzt wird. Da die Aggregation von Organolithiumverbindungen einen starken Einfluss auf ihre Reaktivität hat, erhöht der Zusatz von *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) nicht nur die Ausbeuten, sondern auch die Enantioselectivität. Unter den untersuchten Alkoholen gab das Monolithiumsalz von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL), **41**, Enantiomerenüberschüsse bis zu 93%.

4.4. Asymmetrische Ylid-Reaktionen: Epoxidierung, Cyclopropanierung, Aziridierung

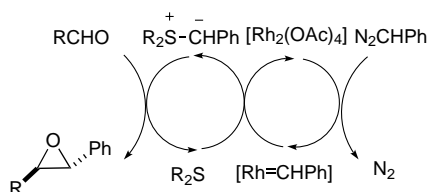
Seit der Entdeckung der Reaktion von Schwefel-Yliden mit Aldehyden oder Ketonen hat die Reaktion, die zu Epoxiden führt, beachtliche Aufmerksamkeit erregt und ist enorm weiterentwickelt worden.^[123] Enantiomerenangereicherte Epoxide wurden entweder unter Zweiphasen/Phasentransfer-Bedingungen oder in homogener Lösung durch Alkylierung/Deprotonierung oder direkte Carbenkupplung hergestellt. Im asymmetrischen katalytischen Prozess wird die chirale Ylid-Vorstufe zurückgewonnen und unter den Reaktionsbedingungen wieder zum Ylid-Reagens **42** umgewandelt. Der allgemeine Mechanismus der Reaktion ist in Schema 34 dargestellt. Von den untersuchten Katalysatoren geben kon-



Schema 34. Chirale Sulfide für die enantioselective katalytische Epoxidierung. *pTol* = *p*-Tolyl, X = Halogen.

formativ eingeschränkte Sulfide, die von Campher (**43**)^[124] Pulegon (**44**)^[125] oder C_2 -symmetrischen Thiolanen (**45**)^[126] abgeleitet sind, die *trans*-Stilbenoxide mit hohen Enantiomerenüberschüssen.

Man nimmt an, dass die Bildung des Sulfoniumsalzes der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus ist. Für eine ausreichend hohe Reaktionsgeschwindigkeit sind Zusätze von Salzen wie $AgClO_4$ oder $AgBF_4$ verwendet worden. Eine alternative Methode zur Herstellung des Sulfonium-Ylids ist dessen Bildung aus Carbenen oder Carbenoiden. Nach diesem Verfahren wird das Sulfonium-Ylid in einem zweiten Katalysezyklus aus einer Diazoverbindung und $[Rh_2(OAc)_4]$ oder $[Cu(acac)_2]$ (*acac* = Acetylacetonat; Schema 35) oder durch Einsatz des Simmons-Smith-Reagens erhalten.^[127] Nach dieser Variante können auch chirale Cyclopropane und Aziridine hergestellt werden.



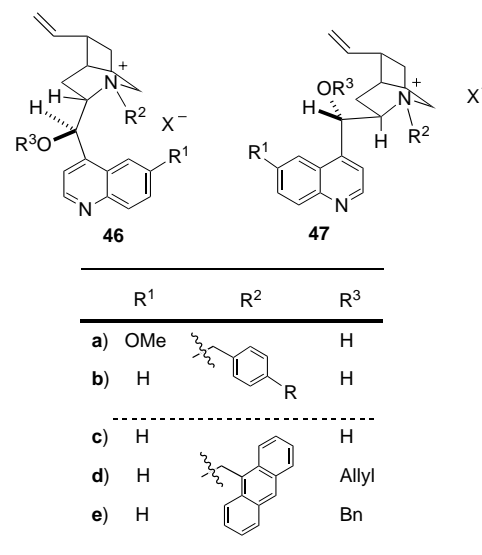
Schema 35. Die durch chirale Sulfide vermittelte enantioselective katalytische Epoxidierung unter Regenerierung des Katalysators durch ein Metallcarben, das in einem zweiten Katalysezyklus gebildet wird.

5. Asymmetrische Phasentransferkatalyse^[128]

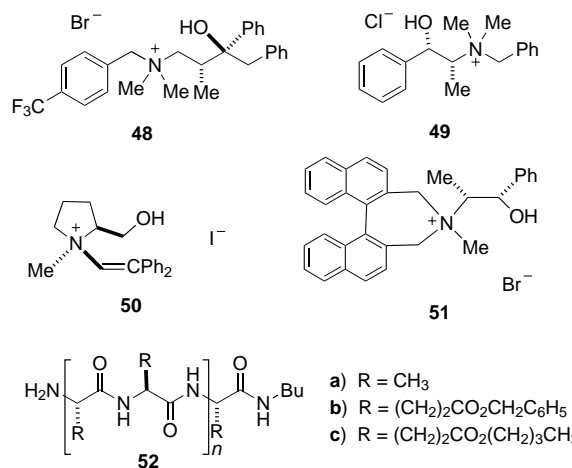
5.1. Die Katalysatoren

Die Phasentransferkatalyse (PTK) mit chiralen quartären Ammoniumsalzen nimmt eine Sonderstellung unter den Ionenpaar-vermittelten Reaktionen ein.^[129] Der Mechanismus wurde 1986 aufgeklärt, er beinhaltet drei Hauptschritte:^[130] 1) Deprotonierung der aktiven Methylenverbindung durch die Base, was gewöhnlich an der Grenzschicht der beiden Phasen geschieht (flüssig-flüssig oder flüssig-fest); 2) Extraktion des Anions in die organische Phase durch Ionenaustausch mit dem Kation der chiralen quartären Ammoniumverbindung unter Bildung eines lipophilen Ionenpaares; und 3) Alkylierung des Ionenpaares mit dem Reagens und damit einhergehend Regenerierung des Katalysators. Hoch enantioselective PTK-Reaktionen sind seit vielen Jahren bekannt,^[131] wenngleich einige „hohe Induktionen“ sich als Irrtum herausgestellt haben, da sie auf Spuren an Verunreinigungen mit hoher optischer Drehung zurückzuführen waren.^[135b] Unter den quartären Ammoniumsalzen als Katalysatoren haben sich in unterschiedlichen Positionen substituierte China-Alkaloid-Derivate als besonders wirksam erwiesen (Schema 36).^[132]

Auch andere chirale Ammoniumsalze sind eingesetzt worden, die alle als Schlüsselement die β -Hydroxyammoniumstruktur der China-Alkaloide aufweisen. Besonders erfolgreich waren dabei in vielen Reaktionen die Ephedra-Alkaloidkatalysatoren, z. B. **48**, **49** und **51**. Oligopeptide wie **52 a–c** und polymere Katalysatoren wurden ebenfalls eingesetzt (Schema 37).^[133]



Schema 36. Ausgewählte von China-Alkaloiden abgeleitete quartäre Ammoniumsalze für enantioselective katalytische Phasentransferreaktionen. Bn = Benzyl.



Schema 37. Ausgewählte Katalysatoren für enantioselective katalytische Phasentransferreaktionen.

In den von Derivaten der China-Alkaloide katalysierten Reaktionen spielt das Substitutionsmuster eine Schlüsselrolle für die Kontrolle der Stereoselektivität. Eine wesentliche Verbesserung der Enantiomerenüberschüsse wurde durch den Austausch des Alkyl- oder Benzylsubstituenten des quartären Ammoniumsalzes gegen die voluminösere Anthracen-9-ylmethyl(anth)-Gruppe in Zweiphasensystemen aus einer festen oder wässrigen und einer organischen Phase erzielt. Diese Modifizierung führte zu einem entscheidenden Durchbruch bei der Anwendung der enantioselectiven Phasentransferreaktionen. Die Leistungsfähigkeit der Katalysatoren der „dritten Generation“ wird in zunehmendem Maße anhand der Synthese biologisch relevanter Verbindungen deutlich.

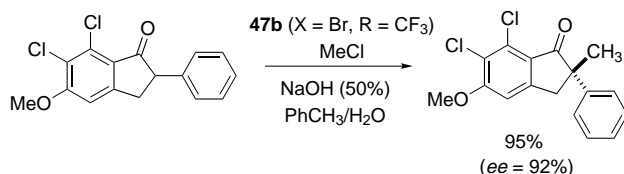
Man kann annehmen, dass bei enantioselectiven Reaktionen der Katalysator mit dem Substrat in der organischen Phase ein wohlgeordnetes Kontaktpaar bildet. Dieses

mechanistische Modell basiert auf den Röntgenstrukturanalysen von Katalysator-Substrat-Komplexen, in denen das anionische Sauerstoffatom des Enolats und das kationische Stickstoffatom eine wohldefinierte starre Struktur bilden. Die dominierenden Kräfte, durch die die Komplexe zusammengehalten werden, sind Coulomb-Wechselwirkungen, wobei die Ladungen über große Bereiche verteilt sind.^[134] Die Kombination von elektrostatischen und van-der-Waals-Wechselwirkungen ergibt ein fest gebundenes Ionenpaar, in dem nur eine Seite des Komplexes für Reaktionen zugänglich ist.^[135] Die Lösungsmittel haben einen großen Einfluss auf die Selektivität: In unpolaren Lösungsmitteln werden höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt als in polaren.

5.2. Reaktionen

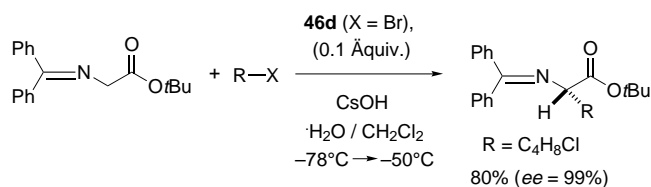
5.2.1. Asymmetrische Alkylierungen

Die asymmetrische Alkylierung unter Zweiphasenbedingungen gehörte zu den ersten chiralen PTK-Umsetzungen.^[136] Schon in den frühen 80er Jahren wurde mit dieser Methode im Rahmen einer Synthese des uricosurischen, d.h. die Harnsäureausscheidung fördernden Wirkstoffs Indacrinon eine Indanonvorstufe in nahezu quantitativer Ausbeute und mit beachtenswert hoher Selektivität hergestellt (Schema 38).^[137]



Schema 38. Enantioselektive Alkylierung unter Phasentransferbedingungen mit einem China-Alkaloid-Derivat als Katalysator.

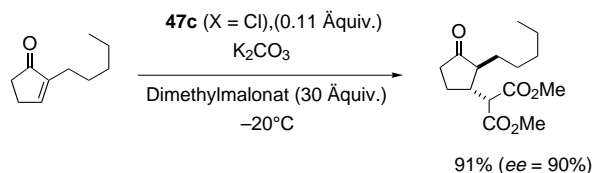
Die Katalysatoren der ersten Generation mit unsubstituierter Hydroxygruppe lieferten selbst mit optimierten Substraten meist nur bescheidene Enantioselektivitäten. Zwar galt die freie Hydroxygruppe der Katalysatoren als unerlässlich für das Erreichen hoher Enantiomerenüberschüsse, doch wurde später vorgeschlagen, dass das *O*-Alkyldinichona-Salz, das sich während der Alkylierung bildet, der aktive Katalysator ist.^[138] Die Katalysatoren der zweiten (*N*-Benzyl-*O*-allyl- und *N*-Benzyl-*O*-alkyl-Verbindungen) und der dritten Generation (*N*-anth-Verbindungen) geben erheblich bessere Enantiomerenüberschüsse.^[139] Weiterhin wurde deutlich, dass Substrate mit stärker elektronenziehenden Substituenten in der benachbarten Position die Selektivität des Katalysators erhöhen.^[140] Besonders die Alkylierung der Schiff-Base von *tert*-Butylglycinatbenzophenon,^[143] die vermutlich einen stabilen Katalysator-Substrat-Komplex bildet, lieferte beeindruckende Ergebnisse. Mit dem Katalysator **46d** (X = Br) wurde eine Reihe von natürlichen und nichtnatürlichen α -Aminosäuren mit Enantioselektivitäten von bis zu 400:1 hergestellt (Schema 39).^[141]



Schema 39. Die enantioselektive Alkylierung von *tert*-Butylglycinatbenzophenon unter Phasentransferbedingungen.

5.2.2. Michael-Additionen

N-Alkylierte China-Alkaloide katalysieren die enantioselektive konjugierte Addition von Carbanionen an α,β -ungesättigte Ketone.^[142] Die Addition von Thiolen und Nitoralkanen an ähnliche Substrate lieferte mit den Katalysatoren **46a, b** (R = H oder NO₂; X = Cl) hingegen niedrige Enantiomerenüberschüsse. Mit *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)chinidinium- und -cinchoniniumbromid **47a** bzw. **47b** (R = CF₃; X = Br) als Katalysator eignet sich diese enantioselektive Reaktion zum hoch effizienten Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren.^[143] Der therapeutisch wirksame GABA_B-Rezeptor-Agonist (*R*)-Baclofen·HCl wurde durch enantioselektive Michael-Addition von Nitromethan an das von Chalkon (1,3-Diphenyl-2-propenon) abgeleitete α,β -ungesättigte Keton hergestellt.^[144] Auch das 9-Anthracenylmethyl-substituierte Cinchoniniumchlorid **47c** (X = Cl) vermittelte die Addition des Dimethylmalonat-Anions an ein Cyclopentanone, was bei der enantioselektiven Synthese von Methylidihydrojasmonat genutzt wurde (Schema 40).^[145] Der Schlüsselschritt der enantioselektiven Synthese beruht somit auf einem neuen System für die asymmetrische Fest-flüssig-Phasentransferkatalyse unter solvensfreien Bedingungen.



Schema 40. Anwendung der asymmetrischen Michael-Addition unter Einsatz eines quartären Ammoniumsalzes bei der Synthese von (–)-Methylidihydrojasmonat.

Vinyloxysilane können auch als Nucleophile in enantioselektiven Michael-Additionen mit von China-Alkaloiden abgeleiteten quartären Ammoniumsalzen eingesetzt werden.^[146] Die besonderen Vorteile des Einsatzes von Enolethern anstelle von Ketonen sind: schnellere Reaktionen, höhere Enantioselektivitäten, höhere chemische Ausbeuten sowie die Unterdrückung der Aldolnebenreaktion.

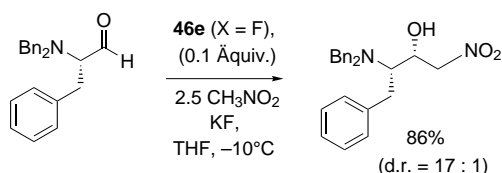
5.2.3. Aldol- und verwandte Kondensationen

Als eine logische Erweiterung der PTK-Alkylierung wurden die Katalysatoren der ersten Generation **46b** und **47b** (R = H; X = Cl) in inter- und intramolekularen Aldol- und Nitroaldolreaktionen getestet. Verschiedene β -Hydroxy- α -

aminosäuren wurden enantioselektiv mit China-Alkaloid-Katalysatoren synthetisiert.^[147] Während die Enantioselektivitäten bei einfachen Substraten im Bereich von 70–90 % lagen, variierte das *syn:anti*-Verhältnis erheblich (von 1:1 bis 13:1).^[147b]

Aldolreaktionen mit Enolaten von Silylenolethern (Mukaiyama-Kuwajima-Aldolreaktion) wurden mit Katalysatoren **47b** (R = H) mit Fluorid als Gegenion (X = F) durchgeführt.^[148] Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass für die Aldolreaktion keine zusätzliche Base erforderlich ist. Bei recht bescheidener Diastereoselektivität wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 72 % erzielt.

Die katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion (Henry-Reaktion) unter Phasentransferbedingungen hatte lange einen schweren Stand neben den selektiveren, durch Metallkomplexe vermittelten Versionen.^[149] Bei einer neueren Variante unter Fest-flüssig-Phasentransferbedingungen lieferte die durch **46e** (X = F) katalysierte Reaktion eines Aldehyds mit Nitromethan den Schlüsselbaustein des HIV-Proteaseinhibitors der zweiten Generation Amprenavir in guter Ausbeute und mit beachtlicher Stereoselektivität (Schema 41).^[150] Die *Re*-Seitenselektivität der Reaktion folgt dem in Abschnitt 5.1 diskutierten mechanistischen Modell.



Schema 41. Anwendung der Nitroaldolreaktion unter Einsatz eines chiralen quartären Ammoniumsalzes bei der Synthese von Amprenavir. Bn = Benzyl.

5.2.4. 1,2-Additionen

Die nucleophile Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen wurde mit Trifluormethyltrimethylsilan (TMS-CF₃) unter Phasentransferbedingungen durchgeführt.^[151] Der *N*-Benzylcinchoniniumfluorid-Katalysator **47b** (R = H; X = F) vermittelt die Reaktion mit Enantioselektivitäten von 15–51 % für einfache Ketone.

5.2.5. Olefinierungen

Die katalytische asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wurde mit Cinchoniumsalzen unter Phasentransferbedingungen zur Olefinierung von Ketonen durchgeführt.^[152] Die Reaktion liefert mit *tert*-Butylcyclohexanon als Substrat Enantiomerenüberschüsse von bis zu 57 %.

5.2.6. Darzens-Reaktionen

Die metallvermittelte Darzens-Reaktion kann kaum katalytisch geführt werden, weil sich bei der Reaktion ein stabiles anorganisches Salz (ein Metallhalogenid) bildet. Daher ist eine stöchiometrische Menge eines (chiralen) metallorganischen Reagens erforderlich. Unter Phasentransferbedingungen mit einem China-Alkaloid-Katalysator wird eine kataly-

tische Reaktionsführung möglich.^[153] Enantiomerenangereicherte α,β -Epoxysulfone wurden aus Chlormethylphenylsulfon mit verschiedenen aromatischen Aldehyden und 10 Mol-% des von Chinin abgeleiteten Salzes **47b** (R = CF₃; X = Br) hergestellt. Unter optimierten Bedingungen lieferte die Reaktion das *trans*-Arylepoxy-sulfon mit bis zu 81 % *ee*.^[154]

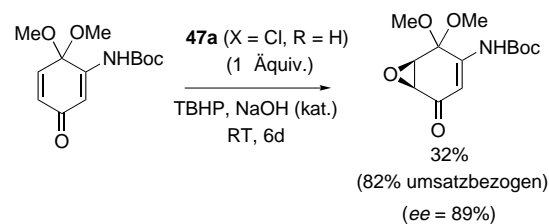
Chirale Sulfide können ebenfalls asymmetrische Reaktionen vom Darzens-Typ katalysieren.^[155] Die Reaktion ist für die Kupplung von Benzylhalogeniden mit aromatischen Aldehyden geeignet. Allerdings ist diese Reaktion auf die Bildung von Stilbenoxiden beschränkt.

5.2.7. Oxidationen

5.2.7.1. Epoxidierungen

Die asymmetrische Oxidation von Enonen mit Polyamino-säuren oder an polymeren Träger gebundenen Polyamino-säuren unter Drei- und Zweiphasenbedingungen ist seit den frühen 80er Jahren bekannt.^[156] Sowohl die Wiedergewinnung des Katalysators als auch dessen Reaktivität sind über die Jahre erheblich verbessert worden. Zwar ist der Mechanismus der Reaktion noch nicht gut verstanden, doch liefert sie in einer Reihe von Fällen bemerkenswerte Selektivitäten. Ausgezeichnete Enantioselektivitäten wurden mit acyclischen und kürzlich auch mit cyclischen Enonen erzielt.^[157] Die Epoxidierungsvariante mit Poly-L-leucin wurde bei Smith-Kline Beecham zur großtechnischen Synthese des Leukotrien-Antagonisten SK&F 104353 genutzt.^[158]

Weiterhin vermitteln von China-Alkaloiden abgeleitete quartäre Ammoniumsalze effizient die Epoxidierung unter Phasentransferbedingungen.^[159] Diese Reaktion wurde bei der Synthese verschiedener Manumycine eingesetzt (Schema 42).^[160] Der Einsatz von einem Moläquivalent *N*-Benzylchinidiniumchlorid **47a** (R = H; X = Cl) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) mit einer katalytischen Menge Natriumhydroxid lieferte das gewünschte Epoxid mit 89 % *ee*.



Schema 42. Synthese einer Schlüsselvorstufe von (+)-Manumycin A durch enantioselektive katalytische Epoxidierung unter Phasentransferbedingungen. TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

Die Reaktionsbedingungen wurden auch für die Oxidationen einiger Chalkonderivate optimiert. Unter diesen Bedingungen reicht 1 % Katalysator (X = Br), um die Epoxidierung der α,β -ungesättigten Ketone durch die NaOCl-Lösung mit hohen Dia- und Enantioselektivitäten sowie hohen chemischen Ausbeuten zu vermitteln.^[161] Auf ähnliche Weise wurden seitenselektive konjugierte Additionen von als Ionenpaar vorliegenden Hypochloriten an α,β -Enone mit **46e** (X = Br) als Katalysator unter Phasentransferbedingungen

durchgeführt.^[162] Die Reaktion liefert das entsprechende Epoxid mit bemerkenswert hohen Enantioselektivitäten (bis zu 130:1).

5.2.7.2. Asymmetrische Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden

Die asymmetrische Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden gelingt mit hypervalenten Iodverbindungen in inversen Micellen, die ein chirales Auxiliar enthalten.^[163] So oxidiert PhIO_2 (0.5 Äquivalente) in Gegenwart einer katalytischen Menge Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) als Tensid und einer katalytischen Menge einer Diacylweinsäure als chiraalem Auxiliar die Substrate mit mittleren bis guten Enantioselektivitäten (bis zu 72 % *ee*).

5.2.8. Asymmetrische Reduktionen

Asymmetrische Reduktionen unter Phasentransferbedingungen sind mit chiralen Ammoniumfluorid-Katalysatoren beschrieben worden.^[164] Bei diesen Reaktionen werden Silane wie Trialkyloxysilane, Tris(trimethylsiloxy)silan und Polymethylhydrosiloxan eingesetzt, die in Gegenwart von F^- Hydridtransferreaktionen eingehen. Hohe Enantioselektivitäten traten bei der Reduktion von einfachen Ketonen wie Acetophenon auf.^[164]

5.2.9. Enantioselektive Protonierungen unter Phasentransferbedingungen

Enantioselektive Protonierungen können in fluorig-organischen Zweiphasensystemen durchgeführt werden.^[105] Unter diesen Reaktionsbedingungen diffundiert die chirale Protonenquelle sehr langsam in die Reaktionsphase. In dem System haben sowohl die chiralen als auch die achiralen Protonenquellen eine lange fluoriierte Kette: Während die achirale Protonenquelle im Wesentlichen im fluorigen Solvens (FC-72) verbleibt, wechselt die chirale Protonenquelle zwischen der organischen und der fluorigen Phase hin und her.

6. Asymmetrische Umwandlungen in einer chiralen Cavität

Die selektive Erkennung und chemische Umsetzung von Substraten in einer molekularen Cavität ist gut dokumentiert.^[165, 166] Zwar ist die Wirt-Gast-Chemie chiraler Komponenten ein zunehmend wichtiges Gebiet in der asymmetrischen Synthese, doch gibt es nur wenige Beispiele für enantioselektive katalytische Umwandlungen. Der Grund ist die häufig zu hohe Stabilität des gebildeten Wirt-Gast-Komplexes, die hohe katalytische Umsätze verhindert. Allerdings stellt die in einer chiralen Cavität beschleunigte asymmetrische Umsetzung vermutlich die größte Analogie zur Enzymkatalyse dar. Diese Analogie geht weiter als die Analogie im Falle von einfachen organischen Verbindungen, denn nicht nur der Erkennungsprozess, sondern auch der Aktionsmodus, d. h. die Bildung von Übergangszuständen, erinnert an die Wirkweise von Enzymen. Katalytisch aktive chirale Cavitäten wurden entweder durch polyfunktionale

cyclische Moleküle wie Cyclodextrine oder durch molekulares Prägen erhalten. Die zweite Art von Cavitäten wurde mit dem Begriff „Plastikenzyme“ beschrieben, der auf die Verwendung von polymeren Trägern und auf einen Mechanismus hinweist, der an den Wirkmechanismus von Enzymen erinnert.

6.1. Cyclodextrine in der enantioselektiven katalytischen Synthese^[167]

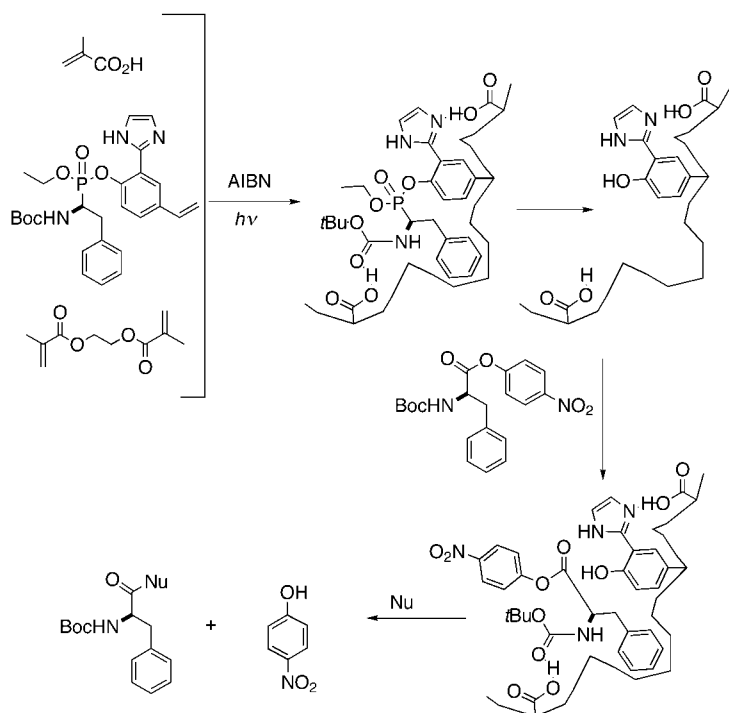
Cyclodextrine bilden mit einer Vielzahl von hydrophoben Gästen in Abhängigkeit von Kriterien wie Größe, Struktur und Polarität Einschlusskomplexe. Von den bekannten enantioselektiven Reaktionen sind nur relativ wenige für enantioselektive katalytische Umsetzungen geeignet. Beispiele liegen vor für die asymmetrische Induktion bei der Cyanhydrinbildung mit Benzaldehyd, bei der asymmetrischen Reduktion von Ketonen und bei der Transaminierung von α -Oxosäuren.^[7, 167, 168]

6.2. Molekulares Prägen^[169]

Wenn in Gegenwart eines Templatmoleküls ein hochgradig quervernetztes Polymer hergestellt wird, kann nach Freisetzung des Templats ein Polymer mit selektiven Bindungsstellen erhalten werden. Diese Technik wird als „molekulares Prägen“ bezeichnet. So wie bioorganische Katalysatoren (Enzyme oder Antikörper) ist ein solches Polymer in der Lage, zwischen einer Vielzahl von Strukturen zu unterscheiden. Die molekulare Cavität bindet selektiv Substrate mit Strukturen, die derjenigen des Templats ähnlich sind. Die molekulare Erkennung resultiert aus der Kombination von kovalenten Bindungen, Ionenpaarwechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen. Dieses einfache und reizvolle Konzept hat über mehr als 50 Jahre Chemiker verschiedener Forschungsrichtungen angezogen und verspricht einen wichtigen Durchbruch in der enantioselektiven Katalyse. Einige der entwickelten hochgradig quervernetzten Polymere weisen ausgezeichnete Erkennungseigenschaften gegenüber den Enantiomeren vieler interessanter Substrate wie Kohlenhydrate, Ester, Aminosäuren und Peptide, Steroide sowie Nucleinsäuren auf. Neben der Wirt-Gast-Komplexierung können auch einige der bioorganischen Funktionen nachgeahmt werden, und zwar vor allem durch die Nutzung der bei chemischen Reaktionen frei werdenden Bindungsenergien und durch die Stabilisierung der Übergangszustände der jeweiligen Reaktion (vgl. Antikörper mit Enzymeigenschaften, Abzyme).

6.2.1. Enantioselektive Esterhydrolyse

Vorhersagbare Enantioselektivitäten für die Hydrolyse verschiedener Ester konnten mit durch Template molekular geprägten Polymeren erzielt werden.^[170] Die Polymermatrix enthielt katalytische Elemente, die denen ähneln, die vermutlich für die katalytische Aktivität von Chymotrypsin verantwortlich sind (Schema 43). Die Bindungsstelle dieser



Schema 43. Enantioselektive Esterhydrolyse mit einem molekular geprägten Polymer. AIBN = Azobisisobutyronitril.

Esterase wurde nachgeahmt, indem der Übergangszustand der Hydrolyse mit einem Templat modelliert wurde, das im Grundzustand eine ähnliche Struktur aufweist. Der Mechanismus der Esterhydrolyse oder der Umesterung läuft wahrscheinlich über eine Übergangszustands-ähnliche, hochenergetische tetraedrische Oxoanion-Zwischenstufe ab. Die Geschwindigkeitszunahme bei Esterasen können zu großen Teilen der elektrostatischen Stabilisierung dieser Struktur zugeschrieben werden.^[171]

Als stabile Übergangszustandsanaloga wurden Phosphonat-Templates gewählt. Die für die Hydrolyse erforderlichen Molekülkomponenten wurden um ein nucleophiles Zentrum in Nachbarschaft zur reaktiven Carbonylgruppe sowie mit einer Imidazol- und einer Carboxylgruppe im Wasserstoffbrückenbindungsabstand zum Nucleophil modelliert. Die Imidazolgruppe ist offensichtlich für die katalytische Aktivität erforderlich, denn ohne dieses Element war die Reaktionsgeschwindigkeit nur geringfügig höher, und es lag keine templatinduzierte Katalyse vor. Das Polymer ist katalytisch aktiv und behält seine Enantioselektivität über einen Zeitraum von zehn Jahren. Obwohl die beschriebene Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit gering ist, ist dieses Polymer ein erster Schritt in der Entwicklung eines molekular geprägten Polymers für die enantioselektive Katalyse.

7. Zusammenfassung

Die asymmetrische Organokatalyse, bei der die Reaktion durch eine katalytische Menge einer chiralen organischen Verbindung vermittelt wird, ist eine leistungsfähige, rasch an

Bedeutung gewinnende Methode in der organischen Synthese. In den letzten Jahren hat die Bedeutung dieses Gebietes explosionsartig zugenommen, und man darf auf zahlreiche weitere Reaktionen gespannt sein. Aufgrund der ausgeprägten Substratabhängigkeit vieler der beschriebenen Reaktionen konnten bisher nur Teillösungen für praktische Anwendungen erarbeitet werden. In manchen Fällen ist der Katalysator sehr giftig (z.B. die HMPA-Analoga), womit einer der in der Einleitung beschriebenen potentiellen Vorteile gegenüber den metallkatalysierten Reaktionen hinfällig wird. Zwar bestehen noch gravierende Lücken im Verständnis der grundlegenden Faktoren, die die Reaktivität und die Selektivität der Reaktionen bestimmen, doch wird die Analyse der Mechanismen zu Verbesserungen beim rationalen Design der Katalysatoren der nächsten Generation beitragen. Wenngleich das Gebiet jünger als viele andere ist, öffnet es neue Perspektiven für Anwendungen im akademischen und im industriellen Bereich mit wirtschaftlichen und ökologischen Vorteilen. Heute sind die Anwendungsgebiete der Reaktionen noch begrenzt, aber sich neu entwickelnde Bereiche ebnen den Weg für weitere Entwicklungen. Glück, Intuition und Ausdauer beim Ausprobieren neuer Wege mögen helfen, aus der fast unbegrenzten Zahl stöchiometrischer asymmetrischer organischer Umsetzungen enantioselektive katalytische Reaktionen zu entwickeln.

Die Autoren danken dem CNRS, der Stadt Paris, der Fondation pour la Recherche Médicale (Grant-Nr. 40001838-01) und der Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC; Grant-Nr. 7579) für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 2. Januar 2001 [A 441]

- [1] S. C. Stinson *Chem. Eng. News* **2000**, 78(43), 55–79.
- [2] a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429–6433; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [3] Wichtige Übersichten: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**; b) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Noyori), Wiley, New York, **1994**; c) *Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **2000**; d) „Catalytic Asymmetric Synthesis“: *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33(6), 323–440 (Themenheft); e) D. Astruc, *Chimie Organométallique*, EDP Sciences, Les Ulis, **2000**; f) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 529–532.
- [4] B. Fubini, L. O. Aréan, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 373–382.
- [5] a) J.-L. Pierre, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 251–257; b) B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25–35.
- [6] Beispiele: a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520–3530; b) M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11223–11226; c) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8233–8236.
- [7] R. Breslow, *Science* **1982**, 218, 532–537.
- [8] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 771–790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 707–725.
- [9] Im vorliegenden Aufsatz werden nur Katalysatoren ohne Metall- oder metalloide Komponente besprochen. Wichtige Katalysatoren, die auf Metallocenen beruhen (siehe z.B.: a) S. Arai, S. Bellemine-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 240–242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 234–236; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412–420; c) Y. Ie, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119–120;

- d) B. Tao, C. Ruble, D. A. Hoic, G. F. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092) oder auf Metalloiden wie Bor (siehe z.B.: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2013) werden nicht behandelt, und zwar unabhängig davon, ob das Metall/Metalloid an der Reaktion beteiligt ist oder nicht. Aus dem gleichen Grund blieben auch organische Verbindungen wie Kronenether oder einige Reduktionskatalysatoren, die unter den Reaktionsbedingungen metallorganische oder metalloide Komplexe bilden, unberücksichtigt (V. Peper, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8351–8354; J.-M. Brunel, O. Pardigon, B. Faure, G. Buono, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 287–288). Darüber hinaus wurden nur solche Reaktionen beschrieben, bei denen kovalente chemische Bindungen gebildet oder gespalten werden. Weiterhin beschränkt sich der Aufsatz auf katalytische Reaktionen. Zwar wurden auch einige Fälle behandelt, in denen der Katalysator in stöchiometrischer Menge oder sogar im Überschuss eingesetzt wurde, doch war das wichtigste Auswahlkriterium ein katalytischer Reaktionszyklus, selbst wenn dieser wenig effizient war.
- [10] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [11] C. A. Deakyne, L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3951–3959.
- [12] H. Park, J. Suh, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3901–3908.
- [13] J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [14] G. Buono, O. Chiodi, M. Willis, *Synlett* **1999**, 377–388.
- [15] Übersicht: A. Yanagisawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 965–979.
- [16] S. E. Denmark, D. M. Ce, N. B. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.
- [17] a) M. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *36*, 5149–5150; b) M. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3513–3526.
- [18] a) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767–2770; b) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 977–988.
- [19] I. Chataigner, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3633–3634.
- [20] R. M. Angell, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, S. Swallow, B. D. Vickery, *Chem. Commun.* **1997**, 919–920.
- [21] M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-i. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
- [22] Einer der Gutachter hat angemerkt, dass die Diskussion der Denmark-Allylierung etwas verwirrend sei. Seiner Meinung nach wird das Siliciumzentrum durch die Koordination der Lewis-Base aktiviert. Es ist aber umstritten, ob dadurch das Siliciumatom elektronenarm wird oder nicht. Ein hypervalentes Siliciumatom kann möglicherweise elektronenreicher sein, ermöglicht aber den Zugang zu freien Orbitalen.
- [23] a) K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490–11495; b) S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783–1792; c) J. A. Marshall, Y. Tang, *Synlett* **1992**, 653–654; d) die Crotylierung durch den BINAP-Ag^I-Komplex ist anti-selektiv: A. Yanagisawa, A. Ishiba, H. Nakashima, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 88–90.
- [24] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021–12022.
- [25] Übersichten über katalytische enantioselektive Aldolreaktionen: a) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357–389; b) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137–1141; c) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 998–1065; d) M. Sawamura, Y. Ito in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 493–512; e) E. M. Carreira in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 513–568.
- [26] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497; c) C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031–1038, zit. Lit.
- [27] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308–2311.
- [28] S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975–4983.
- [29] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954.
- [30] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.
- [31] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- [32] Übersicht über Mannich-Reaktionen: S. E. Denmark, O. J.-C. Nicaise in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 923–961.
- [33] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [34] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 918–919; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10389–10402; c) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982–4991; d) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432–440; e) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837–8847.
- [35] Übersicht über die enantioselektive Ringöffnung von Epoxiden: E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1309–1326.
- [36] S. E. Denmark, P. A. Barsanti, K. T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428–2429.
- [37] J. M. Brunel, O. Legrand, S. Reymond, G. Buono, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2654–2657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2554–2557.
- [38] Übersichten: a) K. Tomioka, Y. Nagaoka in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1105–1120; b) M. Yamaguchi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1121–1139; c) M. Kanai, M. Shibasaki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 569–592.
- [39] a) S. Colonna, H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 238–239; b) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 4057–4060; c) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2240.
- [40] a) R. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2181–2182; b) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430; c) S. Colonna, R. Re, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 547–552.
- [41] A. Sera, K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161.
- [42] N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1823–1828.
- [43] T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [44] S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975–2978.
- [45] Übersichten über katalytische Diels-Alder-Reaktionen: a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019; b) D. A. Evans, J. S. Johnson in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1177–1235; c) K. Mauroka in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 467–491; d) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702–3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588.
- [46] a) O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403–7405; b) O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4543–4554.
- [47] M. Koerner, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2662–2672.
- [48] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [49] a) T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179–181; b) T. Schuster, M. Kurz, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1697–1701.
- [50] Allgemeine Übersicht: Y. Hayashi, K. Narasaka in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1255–1269.
- [51] a) H. Wynberg, E. G. J. Saring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166–168; b) H. Wynberg, E. G. J. Saring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977–1979.
- [52] A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831–7832.
- [53] M. A. Calter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8006–8007.

- [54] M. A. Calter, F. C. Bi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1529–1531.
- [55] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874–9875.
- [56] G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836–3837.
- [57] H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1531–1532.
- [58] A. Mori, S. Inoue in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 983–994.
- [59] a) G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7; b) V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1634–1661.
- [60] J.-I. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Macromol. Chem. Phys.* **1982**, 183, 579–589.
- [61] R. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649–3682.
- [62] a) M. Arend, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3047–3049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2873–2874; b) L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 875–877; c) D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359–373.
- [63] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910–4911.
- [64] a) J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 229–230; b) K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181–185; c) H. Danda, *Synlett* **1991**, 263–264; d) H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740–6741.
- [65] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157–160.
- [66] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902; b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279–1281.
- [67] a) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3177–3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3049–3052; b) E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, 51, 201–350.
- [68] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatekeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219–10220.
- [69] F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 495–500.
- [70] T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271–1272.
- [71] F. Roth, P. Grgax, G. Frater, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1045–1048.
- [72] Siehe z. B.: a) M. Shi, J.-K. Jiang, Y.-S. Feng, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2397–2400; b) M. Ono, K. Nishimura, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1509–1512; c) T. Iwama, S.-I. Tsijiya, H. Kinoshita, K. Kanamatsu, Y. Tsurukami, T. Iwamura, S.-I. Watanabe, T. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 956–961; d) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1539–1542; e) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. MacCague, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183–7189; f) E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7049–7052.
- [73] Übersicht: D. Enders, K. Breuer in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1093–1102.
- [74] a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719–3726; b) R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8241–8242, zit. Lit.
- [75] a) J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61–83, zit. Lit.; b) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021–1023.
- [76] a) R. L. Knight, F. J. Leepert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3611–3614; b) A. U. Gerhardt, F. J. Leepert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3615–3618.
- [77] C. A. Dvorak, V. H. Rhawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2925–2928.
- [78] D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899–1902.
- [79] P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2849–2851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2731–2733.
- [80] a) M. M. Vavon, P. Peignier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1929**, 45, 293; b) R. Wegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 62; c) siehe auch: E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430–431.
- [81] a) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5–26; b) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584–2585; c) J. Eames, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 913–916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 885–888.
- [82] E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2428–2429.
- [83] s ist gegeben durch den Quotienten aus den Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen des schnell und des langsam reagierenden Enantiomers; H. B. Kagan, J. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249.
- [84] T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169–3170.
- [85] Einige effiziente von Metallocenen abgeleitete planare chirale Katalysatoren können hier ebenfalls angeführt werden.^[9a–d] Zwar fungieren viele dieser Verbindungen als Organokatalysatoren, doch können sie wegen des Metallzentrums strenggenommen nicht als rein organische Verbindungen angesehen werden.
- [86] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3154–3159.
- [87] T. Sano, K. Imai, K. Ohashi, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **1999**, 265–266.
- [88] a) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 397–400; b) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8543–8546.
- [89] T. Sano, H. Miyata, T. Oriyama, *Enantiomer* **2000**, 5, 119.
- [90] a) S. Kobayashi, M. Horibe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2565–2570; b) S. Kobayashi, M. Horibe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9805–9806.
- [91] M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overmann, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449–1456.
- [92] B. Clapham, C.-W. Cho, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 868–873.
- [93] a) S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629–1630; b) G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6784–6785; c) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4306–4307; d) E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, Jr., S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11638–11643; e) J. T. Blank, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1247–1249.
- [94] a) R. A. Aitken, J. Gopal, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 517–520; b) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1053–1058; c) C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984–6991.
- [95] a) E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Driver, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430–431; b) E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5813–5814; c) E. Vedejs, J. A. MacKay, *Org. Lett.* **2001**, 3, 535–536.
- [96] a) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726–2748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2566–2587; b) A. Yanagisawa, H. Yamamoto in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1295–1306.
- [97] a) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1091–1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1042–1044; b) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1093–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1044–1046.
- [98] K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 454–456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 440–442.
- [99] A. Yanagisawa, T. Watanabe, T. Kikuchi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2979–2983.
- [100] C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1967–1969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1888–1889.
- [101] A. Yanagisawa, T. Watanabe, T. Kikuchi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2979–2983.
- [102] P. Riviere, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7589–7592.
- [103] E. Vedejs, A. W. Kruger, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2792–2793.
- [104] Y. Nakamura, S. Takeuchi, A. Ohira, Y. Ohgo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2805–2808.
- [105] S. Takeuchi, Y. Nakamura, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8691–8694.
- [106] M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215–1225.
- [107] a) V. K. Aggarwal in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 679–693; b) T. Katsuki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 287–326; c) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859; d) M. Frohn, Y. Shi, *Synlett* **2000**, 1979–2000.
- [108] Iminiumsalze: a) X. Lusinchi, G. Hanquet, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13727–13738; b) V. K. Aggarwal, M. Wang, *Chem. Commun.* **1996**,

- 191–192; c) P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Bethell, M. B. Schilling, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2774–2777; d) A. Armstrong, G. Ahmed, I. Garnett, K. Goacolou, J. S. Wailes, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2341–2352; α -Amidoketone; e) A. Armstrong, B. R. Hayter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11119–11126; N,N -Dialkylalloxane; f) A. J. Carnell, R. A. W. Johnstone, C. C. Parsy, W. R. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8029–8032.
- [109] M. F. A. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317–8318.
- [110] H_2O_2 als Oxidans: a) L. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8721–8724; b) L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807–8810.
- [111] a) D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491–492; b) D. Yang, X.-C. Wang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11311–11312; c) C. E. Song, Y. H. Kim, K. C. Lee, S.-G. Lee, B. W. Jin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2921–2926; d) W. Adam, C.-G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3995–3998; e) D. Yang, Y.-C. Yip, J. Chen, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7659–7660; f) D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, X.-C. Wang, M.-W. Tang, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943–5952; g) D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, K.-K. Cheung, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9888–9894.
- [112] a) Von Fructose abgeleitete Katalysatoren: Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807; b) von (–)-Chinasäure abgeleitete Ketone: Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8622–8623; W. Adam, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2749–2755; c) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235; d) Y. Tu, Z.-X. Wang, M. Frohn, M. He, H. Yu, Y. Tang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8475–8485; e) Z.-X. Wang, S. M. Miller, O. P. Anderson, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6443–6458; f) halogenierte Cyclohexanone: A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3531–3534.
- [113] Z.-X. Wang, S. M. Miller, O. P. Anderson, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 521–530.
- [114] H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11551–11552.
- [115] pH-Untersuchung: a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328–2329; b) Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099–3104.
- [116] a) Epoxidierung von Silylenolethern: Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819–7822; W. Adam, R. T. Fell, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 397–401; b) Monoepoxidierung von konjugierten Dien: M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953; c) Epoxidierung von konjugierten Eninen: G.-A. Cao, Z.-X. Wang, Y. Tu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4425–4428; Z.-X. Wang, G.-A. Cao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7646–7650; d) Epoxidierung von 2,2-disubstituierten Vinylsilanen: J. D. Warren, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7675–7677; e) kinetische Racematspaltung von cyclischen Olefinen: M. Frohn, X. Zhou, J.-R. Zhang, Y. Tang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718–7719.
- [117] A. Armstrong, B. Hayter, *Chem. Commun.* **1998**, 621–622.
- [118] a) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831–4832; b) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9328–9329.
- [119] W. Adam, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7492–7497.
- [120] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abadi, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542–4546.
- [121] Übersichten: a) C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 697–710; b) H. B. Kagan in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **2000**, S. 327–357; siehe auch c) D. Bethell, P. C. Bulman Page, H. Vahedi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6756–6760.
- [122] R. Schiffrers, H. B. Kagan, *Synlett* **1997**, 1175–1178. Ein ähnlicher Reaktionstyp ist für die asymmetrische Addition von Trimethylsilylcyanid (TMS-CN) an Aldehyde vorgeschlagen worden (I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7453–7456; I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457–7460).
- [123] Übersichten: a) V. K. Aggarwal, *Synlett* **1998**, 329–336; b) A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341–2372.
- [124] a) N. Furukawa, Y. Sugihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4222–4224; b) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, Y.-Z. Huang, F.-W. Li, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 489–493; c) T. Saito, D. Akiba, M. Sakairi, S. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 57–59.
- [125] A. Solladié-Cavallo, A. Diep-Vohuule, V. Sunjic, V. Vinkovic, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1783–1788.
- [126] K. Julienne, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4532–4534.
- [127] a) V. K. Aggarwal, J. G. Ford, S. Fonquerna, H. Adams, R. V. H. Jones, R. Fieldhous, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8328–8339; b) V. K. Aggarwal, J. G. Ford, R. V. H. Jones, R. Fieldhous, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1801–1808; c) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lyndon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1479–1482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430–1433; d) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1482–1485; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433–1436.
- [128] a) M. J. O'Donnell in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **2000**, S. 727–755; b) A. Nelson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1685–1687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583–1585; c) H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843–866.
- [129] Chirale Kronenether und einige chirale hydroxylierte Verbindungen wie 4,5-Bis(diphenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyldioxolan (TAD-DOL) sind besonders effiziente Katalysatoren für Phasentransferreaktionen. Dieser Aufsatz beschränkt sich ausschließlich auf quartäre Ammoniumsalze, bei denen das Metallion unter den Reaktionsbedingungen durch das chirale Onium-Gegenion ersetzt wird. Wegen des unterschiedlichen Mechanismus der durch Kronenether (die das Metallion komplexieren) unterstützten Reaktionen sind diese nicht Gegenstand des vorliegenden Aufsatzes.
- [130] M. Rabinovitz, Y. Cohen, M. Halpern, *Angew. Chem.* **1986**, *11*, 958–968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 960–970.
- [131] Siehe: E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1993**.
- [132] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355, zit. Lit.
- [133] P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739–740, zit. Lit.
- [134] K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181–5190.
- [135] a) E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000–13001; b) frühere Literaturstelle zu dieser Art von Reaktion: M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355.
- [136] Siehe z. B.: a) J. C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3495–3496; b) K. Saigo, H. Koda, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3119–3120; c) S. Julia, A. Ginebreda, J. Guixer, A. Tomás, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3709–3712.
- [137] a) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447; b) A. Bhattacharya, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 442–443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 476–477.
- [138] M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507–4518.
- [139] a) B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403–2409; b) B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2391–2402.
- [140] D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745–4752.
- [141] a) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350; b) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415; c) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.
- [142] S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 547–552.
- [143] R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710–4711.
- [144] E. J. Corey, F.-Y. Zang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257–4259.
- [145] T. Perrard, J.-C. Plaquevent, J.-R. Desmurs, D. Hébrault, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959–2962.

- [146] F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 639–641.
- [147] a) C. M. Gasparsk, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1991**, 29, 5367–5378; b) M. Horikawa, J. Busch-Petersen, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843–3846.
- [148] A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507–1510.
- [149] H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibashaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 855–858.
- [150] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2057–2059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931–1934.
- [151] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137–3138.
- [152] S. Arai, S. Hamaguchi, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2997–3000.
- [153] a) J. C. Hummelen, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1089–1092; b) S. Colonna, R. Fornasier, U. Pfeiffer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 8–11.
- [154] a) S. Arai, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145–2148; b) S. Arai, T. Ishida, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8299–8302.
- [155] A. H. Li, L. X. Dai, X. L. Hou, Y. Z. Huang, F. W. Li, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 489–493.
- [156] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 968–969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 929–931.
- [157] a) J. V. Allen, S. Bergeron, M. J. Griffiths, S. Mukherjee, S. M. Roberts, N. M. Williamson, L. E. Wu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3171–3180; b) R. W. Flood, T. P. Geller, S. A. Petty, S. M. Roberts, J. Skidmore, M. Volk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 683–686.
- [158] J. R. Flisak, K. J. Gombatz, M. M. Holmes, A. A. Jarmas, I. Lantos, W. L. Mendelson, V. J. Novack, J. J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6247–6252.
- [159] H. Wynberg, B. Marman, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 158–161.
- [160] a) L. Alcaraz, G. Macdonald, J. P. Ragot, N. Lewis, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3526–3527; b) G. Macdonald, L. Alcaraz, N. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5433–5436.
- [161] B. Lygo, D. C. M. To, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1343–1346.
- [162] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1287–1290.
- [163] H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukukoa, T. Maegawa, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3519–3523.
- [164] M. D. Drew, N. J. Lawrence, W. Watson, S. A. Bowles, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5857–5860; frühe Literaturstelle hierzu: S. Colonna, R. Fornasier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 371–373.
- [165] Übersichten über Entwicklungen in der asymmetrischen Katalyse mit synthetischen Polymeren: a) L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1457–1477; b) S. Ebrahim, M. Willis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3163–3173.
- [166] Die einfachste enantioselektive katalytische Umwandlung dieser Art ist die spontane Racematspaltung von konfigurativen labilen chiralen organischen Verbindungen. Siehe z.B.: O. Tissot, M. Gouygou, F. Dallemer, J. C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1110–1112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1076–1078. Dieses Thema geht allerdings über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus.
- [167] a) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997–2011; b) K. Takahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2013–2033; c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 146–153.
- [168] E. Fasella, S. D. Dong, R. Breslow, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 709–714, zit. Lit.
- [169] B. Sellergren, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1071–1078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1031–1037.
- [170] a) B. Sellergren, K. J. Shea, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1403–1406; b) B. Sellergren, R. N. Karmalkar, K. J. Shea, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4009–4027.
- [171] a) A. R. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanisms*, Freeman, New York, **1985**; b) T. Bruice, F. C. Lightstone, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 127–136.