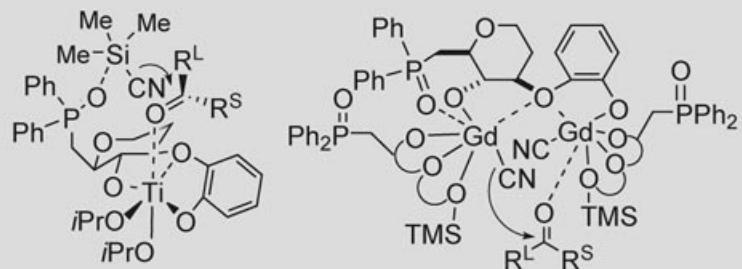
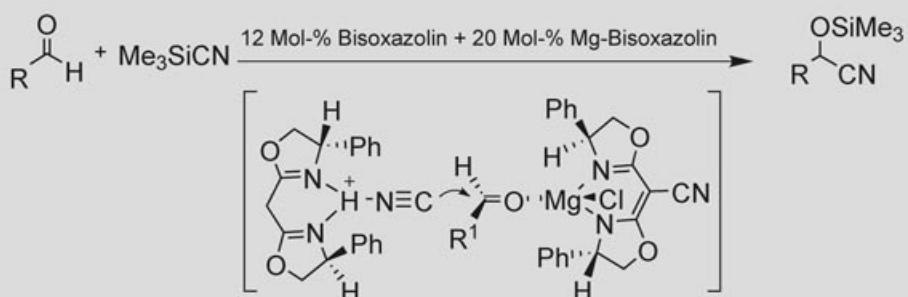
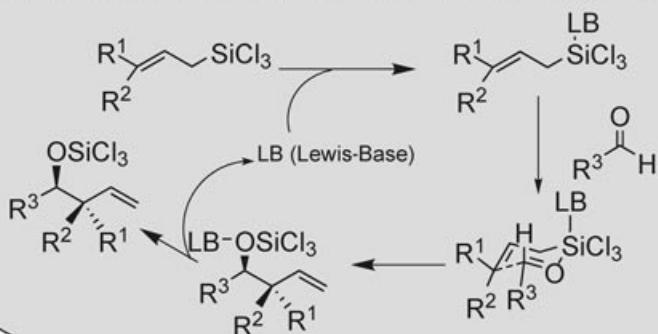


Asymmetrische Katalyse**Hoch effiziente asymmetrische Katalyse durch doppelte Aktivierung von Nucleophil und Elektrophil**

Jun-An Ma und Dominique Cahard*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse ·
 Enantioselektivität · Lewis-Säuren ·
 Nucleophile Additionen ·
 Zweikernkomplexe

**Getrennte katalytische Komponenten
in einem bifunktionellen Katalysator:****Kombination zweier Katalysatoren in einem katalytischen System:****Aktivierung von Nucleophilen durch einen Katalysator
führt zu reaktiven Spezies, die dann Elektrophile aktivieren:**

Die Entwicklung neuer Hochleistungs-Katalysatoren für asymmetrische Katalysereaktionen ist für die Organische Chemie von dauerhaftem Interesse. Eine aktuelle Methode bei der stereoselektiven Synthese ist die Verwendung einer Kombination von Lewis-Säure und Lewis-Base. Der Synergieeffekt durch die Aktivierung mithilfe von zwei oder mehr reaktiven Zentren führt zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und zu einer hervorragenden Übertragung der stereochemischen Information. Obwohl durch die unerwünschte Reaktion der Lewis-Säure mit der Lewis-Base der Katalysator inaktiviert werden kann, wird das Konzept der doppelten Aktivierung mit großem Aufwand weiterentwickelt. Das Ziel ist die Herstellung biomimetischer Katalysesysteme auf der Grundlage enzymatischer Prozesse mit cokatalytischen Metallionen. Doppelt aktivierende Katalysatorsysteme erweitern die Zahl bereits bekannter Katalysatoren beträchtlich. Die effektivsten dieser Systeme werden in diesem Aufsatz erörtert und die Wirkungsmechanismen diskutiert.

1. Einleitung

Durch asymmetrische Katalyse kann eine Vielzahl enantiomerenangereicherter Produkte auf effiziente und ökonomische Weise hergestellt werden.^[1] Bei den meisten asymmetrischen Katalysereaktionen werden chirale Komplexe von Übergangsmetallen oder Hauptgruppenelementen eingesetzt. Dabei stehen zwei Methoden zur Wahl: 1) Wenig reaktive Elektrophile werden zunächst durch Koordination an eine chirale Lewis-Säure aktiviert, die Nucleophile reagieren dann mit den entstehenden Elektrophil/Katalysator-Komplexen zu enantiomerenangereicherten Produkten; 2) wenig reaktive Nucleophile werden von einer chiralen Lewis-Base koordiniert, die resultierenden Nucleophil/Katalysator-Komplexe reagieren dann enantioselektiv mit einem Elektrophil.^[2] Es gibt jedoch viele Reaktionen mit reaktionsfähigen Substraten oder einer ineffektiven Enantiomerenbildung. Seit Mitte der neunziger Jahre wurde eine alternative Vorgehensweise entwickelt, bei der zugleich das Elektrophil und das Nucleophil aktiviert werden („doppelte Aktivierung“). Beispielsweise wurden Katalysatoren hergestellt, die ein Zentrum mit einer Lewis-Säuregruppe für die Koordination elektrophiler Substrate und ein anderes Zentrum für die Aktivierung nucleophiler Reagentien enthalten. Die Reaktionspartner werden durch den Katalysator zusammengeführt und zudem räumlich günstig zueinander ausgerichtet. Das Zusammenwirken beider Effekte erleichtert die Reaktion in enzymähnlicher Weise. Das Prinzip der doppelten Aktivierung wurde bereits in einigen Übersichtsartikeln erwähnt;^[3] dieser Aufsatz soll nun einen Überblick zu aktuellen Anwen-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4667
2. Asymmetrische Reduktion von Carbonyl-Verbindungen mit Boranen	4668
3. Katalytische asymmetrische Additionen an Carbonyl-Verbindungen	4668
4. Katalytische asymmetrische 1,4-Additionen	4674
5. Katalytische asymmetrische Aldolareaktionen	4675
6. Katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktionen	4677
7. Katalytische asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden	4678
8. Andere katalytische asymmetrische Reaktionen	4680
9. Zusammenfassung und Ausblick	4681

dungen dieser Methode bei der katalytischen asymmetrischen Synthese geben. Alle grundlegenden Informationen zu diesem Thema werden in einer kurzen Zusammenfassung einiger älterer Arbeiten zur Verfügung gestellt.

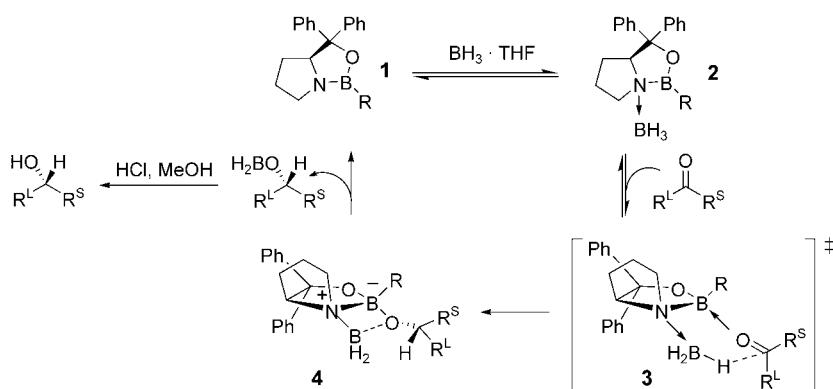
Es gibt drei generelle Strategien für eine doppelte Aktivierung: 1) Ein bifunktioneller Katalysator fasst getrennte katalytische Einheiten in einem Molekül zusammen, 2) zwei getrennte Katalysatoren werden erfolgreich zu einem katalytischen System kombiniert, 3) ein Katalysator aktiviert Elektrophile (oder Nucleophile), wodurch eine reaktive Spezies entsteht, die wiederum Nucleophile (bzw. Elektrophile) aktivieren kann. Diese und ähnliche Strategien sollen im Folgenden anhand einiger herausragender aktueller Beispiele erläutert werden, die ihre Nützlichkeit bei der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen deutlich machen. Dieser Aufsatz legt den Schwerpunkt auf die organometallische Katalyse in der asymmetrischen Synthese. Organokatalysatoren, supramolekulare Katalysatoren und Enzyme werden nicht behandelt.

[*] Dr. J.-A. Ma, Dr. D. Cahard
UMR 6014 CNRS de L'IRCOF
Université de Rouen
1 Rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 2-3552-2971
E-mail: dominique.cahard@univ-rouen.fr
Dr. J.-A. Ma
Institute and State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry
Universität Nankai
Tianjin 300071 (China)

2. Asymmetrische Reduktion von Carbonyl-Verbindungen mit Boranen

Itsuno und Mitarbeiter führten in den 1980er Jahren erstmals die enantioselektive Reduktion von Ketonen mit Boranen durch.^[4] Später gelang Corey et al. ein Durchbruch mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren (CBS-Reduktion).^[5] Die CBS-Reduktion ist ein ausgezeichnetes Beispiel für eine doppelte Aktivierung: Zunächst findet eine schnelle Koordination des Lewis-basischen Stickstoffatoms von **1** an BH_3 über die α -Seite statt. Im so erhaltenen **2** ist BH_3 aktiviert und zugleich die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms erhöht, was zur Aktivierung eines Ketons genutzt werden kann (Schema 1). Die erhöhte Elektrophilie des endocyclischen Boratoms erleichtert die Koordination des Keton-Substrats über das am wenigsten sterisch gehinderte freie Elektronenpaar. Die resultierende räumliche Anordnung minimiert die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin und dem Keton und richtet die elektronenarme Carbonylgruppe zur elektronisch aktivierten Bor-Wasserstoff-Bindung so aus, dass über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **3** der Hydridtransfer unter Bildung des Reduktionsprodukts **4** stattfindet (Schema 1).

Seit Coreys bahnbrechenden Forschungsarbeiten wurde eine Reihe chiraler Liganden zur Reduktion von Ketonen mit Boranen entwickelt: Sibi und Mitarbeiter synthetisierten

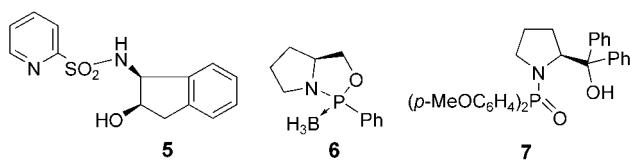


Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der CBS-Reduktion von Ketonen. $\text{R} = \text{H}, n\text{-Alkyl, Aryl, 3-Phenylpropyl, Cyclohexyl, } \beta\text{-verzweigte Substituenten mit und ohne Chiralitätszentrum, Trialkylsilylmethyl.}$



Dominique Cahard, geboren 1968 in Fécamp (Frankreich), promovierte an der Universität Rouen bei Prof. Pierre Duhamel. Danach war er Postdoktorand bei Prof. Chris McGuigan an der Universität Southampton (Großbritannien) und an der Welsh School of Pharmacy in Cardiff (Wales) sowie bei Prof. Tadashi Nakata bei RIKEN, Tokyo (Japan). 1996 wechselte er zum Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) an der Universität Rouen, wo er 2001 habilitierte. Sein Forschungsinteresse gilt der enantioselektiven Synthese mit den Schwerpunkten elektrophile Fluorierung und Phasen-transferkatalyse.

einen bifunktionellen Katalysator mit einer Lewis-sauren Oxazaborolidin-Einheit, der aus einem *cis*-1-Amino-2-indanol-Liganden mit einer lenkenden Lewis-basischen N-gebundenen 2-Pyridylsulfonylgruppe (**5**) erhalten worden war; dieser Katalysator lieferte Enantiomerenüberschüsse von 71–89 % bei der Reduktion von Acetophenon-Derivaten.^[6] Buono et al. beschrieben den Oxazaphospholidin-Boran-Komplex **6**, der enantioselektive Reduktionen vermitteln kann.^[7] Eine mäßige Selektivität (bis zu 65 % ee) wurde mit 16 Mol-% des Katalysators erreicht, hohe ee-Werte (> 99 %) wurden dagegen mit äquimolaren Mengen des Katalysators erhalten. Wills et al. setzten als Katalysator für die gleiche Umsetzung das Phosphinamid **7** ein und erhielten bis zu 93 % ee.^[8] Die zwei größten Vorteile dieses Katalysators sind seine



Stabilität gegenüber geringen Feuchtigkeitsmengen und seine einfache Rückgewinnung aus dem Reaktionsgemisch.

Kürzlich wurde ein polymergebundenes α,α -Diphenyl-L-hydroxyprolin zur Reduktion prochiraler Ketone mit Boran erprobt.^[9] Die Ausbeuten der erhaltenen sekundären Alkohole waren hoch mit ee-Werten von 79–97 %. Der polymergebundene Katalysator konnte 14-mal ohne den Verlust von Enantioselektivität zurückgewonnen werden.

3. Katalytische asymmetrische Additionen an Carbonyl-Verbindungen

Die nucleophile Addition metallorganischer Reagentien (z. B. von Alkyl-, Allyl- und Arylmetallischen Reagentien) oder von Trimethylsilyl(TMS)-cyanid an Carbonylsubstrate ist eine der grundlegenden Reaktionen der organischen Synthese. Durch die katalytische asymmetrische Version dieser Reaktion können auf einfache Weise Verbin-

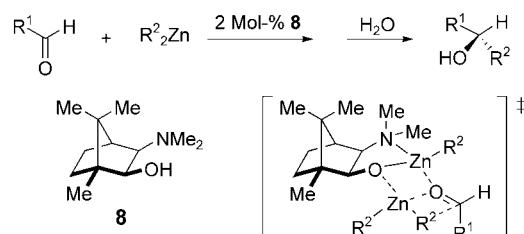


Jun-An Ma aus Henan (China) erhielt 1991 den Bachelor of Science an der Universität Henan und 1994 den Master of Science an der Universität Nankai. Danach arbeitete er bei der Guangzhou Baihua Flavor & Fragrance Company. Von 1996 bis 1999 promovierte er bei Prof. Run-Qiu Huang an der Universität Nankai. Dort arbeitete er mit Prof. Qi-lin Zhou zusammen und ging dann als Postdoktorand zu Dr. Dominique Cahard an die Universität Rouen (Frankreich). Er interessiert sich für neue Methoden in der asymmetrischen Synthese, chirale Katalysatoren, die Bioorganische Chemie und die Fluorchemie.

dungen enantioselektiv hergestellt werden, und hier bietet sich die doppelte Aktivierung der Reaktionspartner als wirkungsvolle und elegante Methode an.

3.1. Katalytische asymmetrische Alkylierung von Carbonyl-Verbindungen

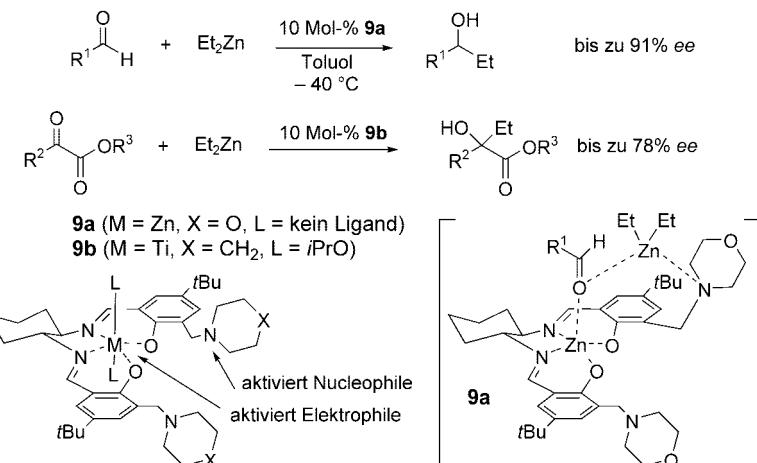
Ein Beispiel für die katalytische asymmetrische Alkylierung einer Carbonyl-Verbindung durch doppelte Aktivierung ist die – 1986 von Noyori et al. vorgestellte – hoch enantioselektive Alkylierung von Aldehyden mit Diethylzink (bis zu 99 % ee) mit dem Katalysator (–)-DAIB (**8**, (–)-3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol; Schema 2).^[10] Die hohe katalytische Aktivität und die ausgezeichnete Enantioselektivität der Reaktion können durch die Entstehung eines zweikernigen aktivierte Komplexes erklärt werden: Ein Zinkatom fungiert als



Schema 2. Addition von Dialkylzink-Reagentien mithilfe chiraler Aminalkohole. R^1 = Alkyl, Aryl, Alkenyl; R^2 = Alkyl.

Lewis-Säure im katalytischen Zyklus, das zweite Zinkatom ist an das Lewis-basische Sauerstoffatom koordiniert, wodurch die $Zn-R^2$ -Bindung für die enantioselektive Addition an die Carbonyl-Verbindung aktiviert wird. Aufgrund dieses Erfolges konnte das Design weiterer Liganden für diese Katalysereaktion erheblich verbessert werden, was bereits zu vielen neuartigen Liganden führte.^[11] Man nimmt an, dass die meisten auf diese Weise katalysierten Reaktionen über einen ähnlichen Mechanismus verlaufen.^[12]

Kürzlich entwickelten Kozlowski und Mitarbeiter einige modulare bifunktionelle Salen-Katalysatoren (**9**; Salen = N,N' -Bis(salicylidene)ethylenediamin), deren Lewis-saure und Lewis-basische Gruppen unabhängig voneinander verändert werden können; dies erlaubt die gesteuerte Aktivierung von nucleophilen und elektrophilen Substraten.^[13] An der apikalen Position des Salen-Metallzentrums können Aldehyde durch Koordination aktiviert werden, während das Et_2Zn -Nucleophil von einem N-Donor in einem anderen Teil des Katalysators aktiviert wird (Schema 3). Die Reaktion liefert in Gegenwart von 10 Mol-% **9a** ($M = Zn$, $X = O$, L = kein Ligand) sekundäre Alkohole in hohen Ausbeuten (78–99 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (75–91 % ee).^[13a] Die Autoren beschrieben ferner die erste asymmetrische Addition von Dialkylzink an α -Ketoester mit dem Katalysator **9b** ($M = Ti$, $X = CH_2$, L = *i*PrO). In hoher Ausbeute (bis zu 99 %) und mittlerer Enantioselektivität (bis zu 78 % ee) wurden α -Hydroxyester mit neuen quartären Chiralitätszentren erhalten (Schema 3).^[13b,c]



Schema 3. Metall-Salen-Katalysatoren für die asymmetrische Addition von Et_2Zn an Aldehyde und α -Ketoester. R^1 = Alkyl, Cyclohexyl, Aryl, R^2 = Alkyl, Aryl, R^3 = Alkyl, Benzyl.

Auch die enantioselektive Addition von Me_2Zn an α -Ketoester unter Verwendung des Liganden **10** (Abbildung 1) von Shibasaki et al. führte ausgehend von α -Ketoestern mit

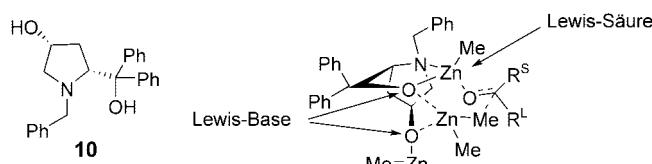
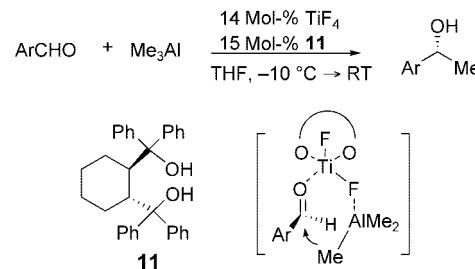


Abbildung 1. Ligand **10** bei der nucleophilen Alkylierung von α -Ketoestern.

Arylresten oder $C\equiv C$ -Bindungen zu α -Hydroxyestern (bis zu 95 % Ausbeute, 96 % ee).^[14] Interessanterweise war für eine hohe Katalysatoraktivität und Enantioselektivität die langsame Zugabe von Me_2Zn und zudem ein Alkohol als protisches Additiv erforderlich.

In einer interessanten Publikation der Arbeitsgruppe von Carreira wird die enantioselektive Addition von Trimethylaluminium an Aldehyde beschrieben (Schema 4).^[15] Die Reaktion wurde in THF bei $-10^\circ C$ mit 14 Mol-% TiF_4 und 15 Mol-% des chiralen Diol-Liganden **11** durchgeführt. Die Reaktivität und die Enantioselektivität wurden erklärt durch

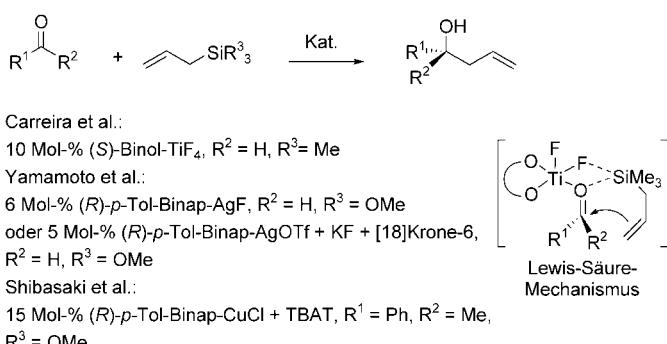


Schema 4. Fluortitan-Komplex in der asymmetrischen Addition von Me_3Al an aromatische Aldehyde.

eine doppelte Aktivierung unter Bildung einer Al-F-Brücke (hohe Affinität von Aluminium für Fluorid^[16]).

3.2. Katalytische asymmetrische Allylierung von Carbonyl-Verbindungen

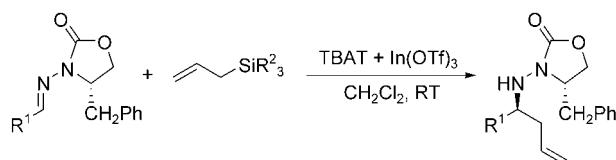
Die Allylierung von Carbonyl-Verbindungen ist eine sehr wichtige C-C-Knüpfungsreaktion wegen der Vielseitigkeit der Hydroxygruppe in der Homoallylposition des gebildeten Alkohols. Allylsilane sind wegen ihrer geringen Toxizität und relativ hohen Stabilität besonders für Allylierungen geeignet. Die verhältnismäßig geringe Reaktivität der Allylsilane begrenzt dagegen ihren präparativen Nutzen. Daher wurde bei Allylierungsreaktionen eine Kombination aus einer Lewis-Base (zur Aktivierung der Allylsilane) und einem Lewis-sauren Metallion (zur Substrataktivierung) verwendet. Carreira et al. beschrieben einen aus TiF_4 und (*S*)-H₂Binol (1,1'-Bi-2-naphthol) hergestellten Katalysator zur Addition von Allyltrimethylsilan an verschiedene Aldehyde mit bis zu 94% ee.^[17] Yamamoto und Mitarbeiter dagegen verwendeten *p*-Tol-binap (2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl) und Silber(I)-fluorid zur enantioselektiven Addition von Allyltrimethoxysilan an aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde (bis zu 96% ee; Schema 5).^[18] Fluorid-Liganden



Schema 5. Allylierung von Carbonyl-Verbindungen.

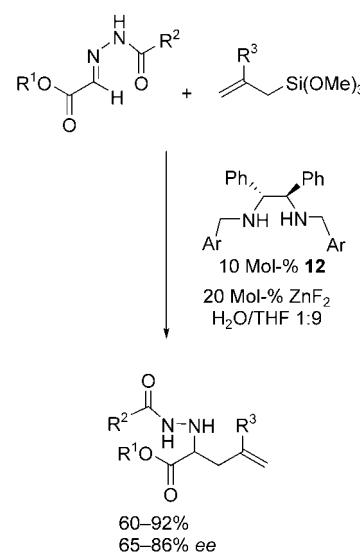
haben wegen ihrer starken Elektronegativität interessante Eigenschaften: Sie machen das Metallzentrum acider und aktivieren koordinierte elektrophile Substrate daher zusätzlich gegenüber nucleophilen Angriffen. Auch Shibasaki et al. verwendeten *p*-Tol-binap, hier zusammen mit CuCl und Tetrabutylammoniumtriphenyldifluorsilicat (TBAT) für die enantioselektive Addition von Allyltrimethoxysilan an Acetophenon mit mäßigen 61% ee.^[19] Zwar gibt es noch keine genaue Vorstellung über den Mechanismus dieser Reaktionen, jedoch verlaufen sie wahrscheinlich über einen Trans-metallierungs- oder Lewis-Säure-Mechanismus. Nach Duthaler und Hafner entsteht bei dem von Carreira et al. verwendeten Katalysator ein aktiverter Komplex, in dem das Titanatom die Carbonyl-Verbindung aktiviert und das nucleophile, verbrückend an das Siliciumatom koordinierte Fluorid die Reaktivität des Allylsilans erhöht.^[20]

Friestad und Ding berichteten über hoch stereoselektive Additionen von Allylsilanen an chirale *N*-Acylhydrazone durch eine komplementäre doppelte Aktivierung beider Reaktanten durch eine Mischung von TBAT und Indium(III)-trifluormethansulfonat ($In(O Tf)_3$, Schema 6).^[21] Aro-



Schema 6. Addition von Allylsilanen an Hydrazone.

matische und Alkenyl-Aldehydehydrazone lieferten im Allgemeinen Homoallylamine in guten Ausbeuten und ausgezeichneter Diastereoselektivität (bis zu 99:1 d.r.), bei Propionaldehydehydrazen wurde dagegen nur eine mäßige Diastereo-selektivität beobachtet (82:18 d.r.). Die asymmetrische Allylierung von Acylhydrazenestern in wässrigem Medium gelang der Arbeitsgruppe von Kobayashi durch Verwendung einer katalytischen Menge von ZnF_2 und chiralen Diamin-Liganden mit unterschiedlichen Arylsubstituenten (**12**, Ar z.B. 2-MeO(C₆H₄), 8-MeO-2-naphthyl; Schema 7).^[22] Diese Reaktion verläuft unter doppelter Aktivierung, da das

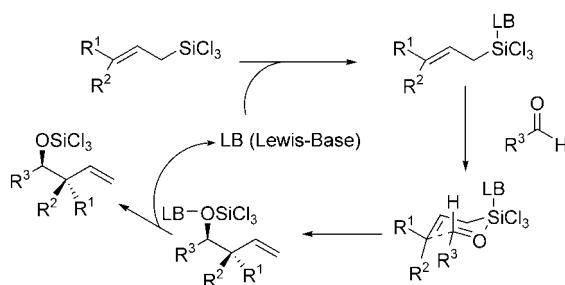


Schema 7. Allylierung von Acylhydrazenen. $R^1 = Me, Et; R^2 = Ph, 4\text{-MeO}(C_6H_4), 4\text{-EtO}(C_6H_4); R^3 = H, Me, Ph.$

Zink(II)-Zentrum und die Fluoridionen zugleich die Acylhydrazone und die Allyltrimethoxysilane aktivieren. Kobayashi et al. konnten belegen, dass die Allylierungsreaktion eine vielseitige Methode nicht nur für die Herstellung optisch aktiver α -Aminoesterhydrazin-Analoga, sondern auch für N-geschützte α -Aminoester ist.

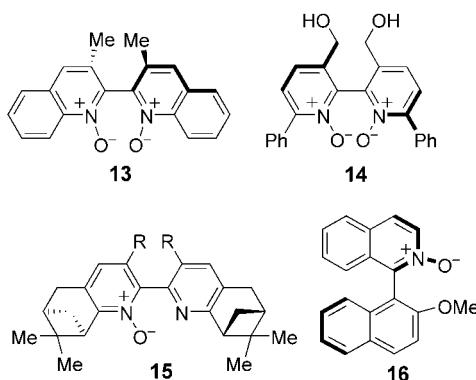
Die durch chirale Lewis-Basen katalysierte enantioselektive Addition von Allyltrichlorsilanen an Aldehyde ist ein neues, eigenständiges Verfahren:^[23] Zunächst wird ein Allyltrichlorsilan durch Bindung an eine Lewis-Base aktiviert,

wobei eine reaktive, hyperkoordinierte Siliciumspezies gebildet wird; diese aktiviert dann die Aldehyde. Dieser Mechanismus der doppelten Aktivierung führt zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und einer hervorragenden Übertragung stereochemischer Informationen, da die Reaktion über ein geschlossenes Intermediat aus Elektrophil, Nucleophil und chiralem Katalysator abläuft (Schema 8). *N*-Oxide er-



Schema 8. Doppelte Aktivierung von Aldehyd und allylierendem Agens. $R^1, R^2 = H, Me$; $R^3\text{CHO} = \alpha,\beta\text{-ungesättigter Aldehyd}$.

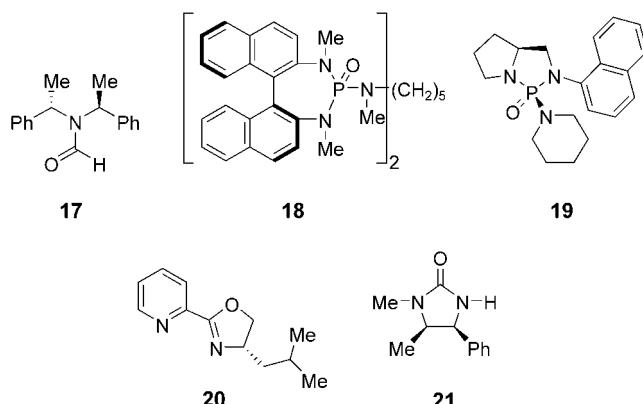
wiesen sich als besonders selektive Katalysatoren. Die Arbeitsgruppen von Nakajima^[24] und Hayashi^[25] synthetisierten Bis-*N*-oxide, z. B. **13** und **14**, Kočovský et al. verwendeten das 2,2'-Bipyridyl-*N*-monoxid **15** ($R = H, Me$)^[26] und das Isochinolin-*N*-Oxid **16**^[27] zur Allylierung aromatischer Aldehyde mit Allyltrichlorsilanen. Nach Kočovský et al. führen elek-



tronenarme Aldehyde zu hohen und elektronenreiche Aldehyde zu niedrigen *ee*-Werten bei der Allylierung. Der Hauptfaktor, der die enantiofaciale Selektivität bestimmt, könnte eine Aren-Aren-Wechselwirkung des elektronenreichen Katalysators mit den Aldehyden sein. Die Lewis-Basen-katalysierte Allylierung ist ausschließlich auf aromatische Aldehyde beschränkt, die aliphatischen ergeben hauptsächlich α -Chlorsilylether.

Basierend auf der Beobachtung von Kobayashi et al., derzu folge DMF die Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilanen begünstigt,^[28] setzten Iseki und Mitarbeiter das chirale Formamid **17** zur Vermittlung enantioselektiver Additionen ein.^[29] Eine äquimolare Menge von **17** katalysierte die Allylierung von Aldehyden und lieferte die Addukte in hohen Ausbeuten und mäßigen Enantioselektivitäten. Der

Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) erhöhte sowohl die Geschwindigkeit als auch die Selektivität der Reaktion und führte zu Homoallylalkoholen mit bis zu 98% *ee*. Denmark et al. beschritten einen neuen Weg: Sie nutzten dimere chirale Phosphoramido-Lewis-Basen wie **18** als Lewis-basische Katalysatoren (5 Mol-%) für Allylierungsreaktionen von aromatischen und ungesättigten Aldehyden mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten.^[30] Die Addition von (*E*)- und (*Z*)-Crotyltrichlorsilanen lief mit einer ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivität ab (bis zu 99:1 d.r. und 96% *ee*). Iseki et al.^[31] erhielten mit ähnlichen, von (*S*)-Prolin abgeleiteten chiralen Phosphoramiden wie **19** gute Enantioselektivitäten, allerdings bei sehr langen Reaktionszeiten. Andere chirale Basen wie das Oxazolin-Derivat **20**^[32] oder das Harnstoff-Derivat **21**^[33] ergeben bei diesen Allylierungen nur mäßige Enantioselektivitäten.

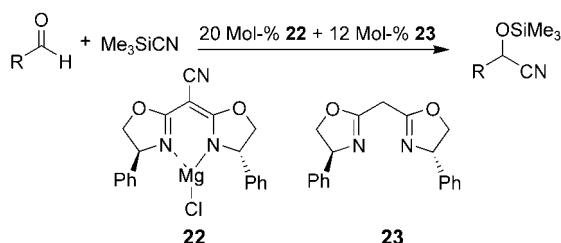


3.3. Katalytische asymmetrische Cyanierung

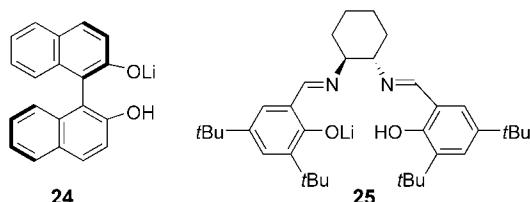
3.3.1. Cyanosilylierung, Cyanophosphorylierung, Cyanoformylierung

Bekanntermaßen katalysieren Lewis-Säuren oder Lewis-Basen die Addition von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Carbonyl-Verbindungen zu silylierten Cyanhydrinen, die leicht in wichtige Synthesebausteine wie α -Hydroxy- oder α -Aminocarbonyl-Derivate oder β -Aminoalkohole umgewandelt werden können.^[34] Corey und Mitarbeiter demonstrierten, dass der gleichzeitige Einsatz des Magnesiumbisoxazolin-Komplexes **22** und des Bisoxazolins **23** ein katalytisch aktives System zur asymmetrischen Addition von TMSCN an Aldehyde bietet.^[35] Der Magnesium-Komplex **22** aktiviert als chirale Lewis-Säure den Aldehyd, das Bisoxazolin **23** aktiviert als Lewis-Base den Cyanwasserstoff (dieser entsteht in situ durch die Reaktion von TMSCN mit Feuchtigkeit; Schema 9). Diese doppelte Aktivierung der Reaktanten ist ein wesentliches Merkmal der meisten enantioselektiven Metall-katalysierten asymmetrischen Cyanosilylierungen.

Auch die chiralen, nucleophilen Monolithiumsalze **24** und **25** (Kagan et al.) katalysieren die Addition von TMSCN an Aldehyde.^[36] Vermutlich verläuft die Reaktion über hypervalente Silicium-Zwischenstufen, welche die Aldehyde weiter aktivieren können. So erhält man enantiomerenangereicherte Cyanhydrine in bis zu 97% *ee*.



Schema 9. Cyanosilyierung von Carbonyl-Verbindungen. R=n-Alkyl, tBu, Cyclohexyl, Alkenyl, Ph.



Chirale Titan-Komplexe katalysieren die asymmetrische Addition von TMSCN an viele verschiedene Carbonyl-Verbindungen. Belokon', North et al. untersuchten die Eignung von Titan-Komplexen des Salen-Liganden **26** ($R^1 = H, tBu, Cl; R^2 = H, Me, tBu, OMe, Cl$) als Katalysatoren zur asymmetrischen Cyanosilylierung von Aldehyden und Ketonen.^[37]

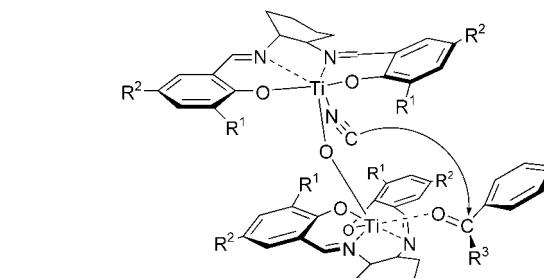
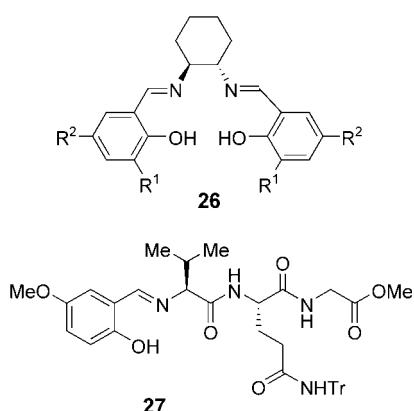
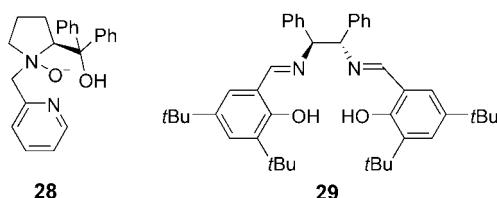


Abbildung 2. Modell des aktivierte Komplexes der asymmetrischen Cyanosilylierung von Belokon' und North. $R^3 = H, Me, Et, iPr, tBu$.

tionelles N-Oxid (**28**) entwickelt: Das Titan tritt hier als Lewis-Säure auf (Aktivierung des Ketons), die dipolare N-Oxid-Einheit als Lewis-Base (Aktivierung von TMSCN).^[39a] Man erhält Cyanhydrintrimethylsilylether mit 25–69% ee (20 Mol-% Katalysator). Eine höhere Effektivität konnte mit der achiralen Lewis-Base *N,N*-Dimethylanilin-N-oxid (1 Mol-%) und dem chiralen Lewis-sauren Titan-Komplex der Schiff-Base **29** (2 Mol-%) erzielt werden.^[39b]

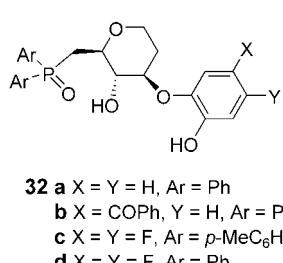


Den bifunktionellen Katalysator **30a** mit einer Lewis-Säure und einer Lewis-Base zur asymmetrischen Cyanosilylierung von Aldehyden beschrieben Shibasaki und Mitarbeiter.^[40] Cyanhydrine wurden mit 83–98% ee gewonnen, jedoch muss für eine optimale Stereoselektivität das TMSCN langsam zugegeben werden. Eine Verbesserung ist der Katalysator **31** von Nájera et al., in dem die Phosphinoxid-Gruppen von **30a** durch Diethylamino-Gruppen als Lewis-Basen ersetzt wurden.^[41] **31** katalysiert die asymmetrische Addition von TMSCN an Aldehyde mit durchschnittlichen bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen; sämtliche Reagenzien können hier zu Beginn der Umsetzung zugegeben werden, und der Binol-Ligand kann durch eine einfache saure Aufarbeitung zurückgewonnen werden. Beide Arbeitsgruppen setzten auch Cyanformiat-Derivate als alternative Cyanierungsreagentien ein,^[41b, 42] und Nájera et al. veröffentlichten zudem zum ersten Mal die Cyanophosphorylierung mithilfe von Diethylcyanaphosphonat für die enantioselektive Synthese von Cyanhydrinen und davon abgeleiteten Verbindungen.^[41c]

Das Konzept verbundener Lewis-Säure/Lewis-Base-Katalysatoren kann auch auf andere Systeme als Binol ausgeweitet werden: Shibasaki und Mitarbeiter synthetisierten Metallkomplexe der von Kohlenhydraten abgeleiteten Liganden **32 a-d**.^[43] Die Titan-Komplexe erwiesen sich als geeignete Katalysatoren: So waren 10 Mol-% des Titan-Komplexes von **32a** erforderlich, um verschiedene aromatische und aliphatische Ketone mit 69–95% ee in (*R*)-Cyan-

Der Präkatalysator ist hier ein zweikerniger Komplex, der gleichzeitig sowohl die Carbonyl-Verbindung als auch TMSCN aktiviert (Abbildung 2). Der entscheidende Schritt ist eine intramolekulare Übertragung des Cyanids auf die koordinierten Aldehyde von der *Re*-Seite, wodurch die Reaktion enantioselektiv wird. Auch Aluminium-Komplexe können für die asymmetrische Cyanosilylierung von Ketonen eingesetzt werden: Snapper, Hoveyda et al. synthetisierten einen Aluminium-Komplex des peptidischen Schiff-Basen-Liganden **27** (Tr=Trityl),^[38] der wahrscheinlich als bifunktionaler Katalysator fungiert (analog zu der durch Peptid-Liganden vermittelten, Titan-katalysierten Strecker-Reaktion; siehe Abschnitt 3.3.3) und relativ reaktiv sowie hoch enantioselektiv ist.

Für die Titan-katalysierte enantioselektive Cyanosilylierung von Ketonen wurde von Feng, Jiang et al. ein bifunk-



hydride zu überführen. Mechanistische Untersuchungen legen nahe, dass im aktivierte Komplex **A** (Abbildung 3) beide Reaktanten durch die kombinierte Lewis-Säure/Lewis-Base-Aktivität des Katalysators aktiviert werden und dass das

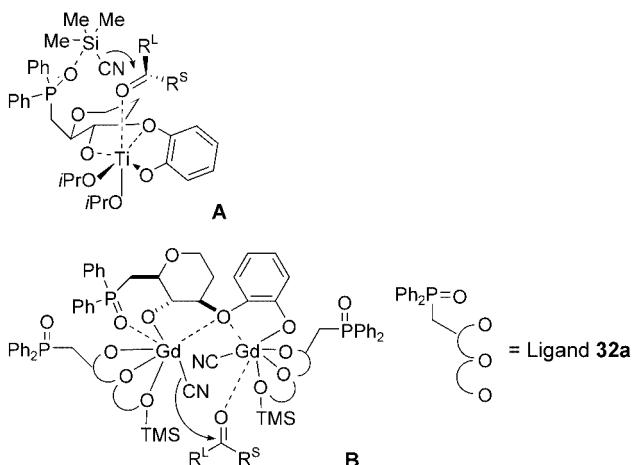


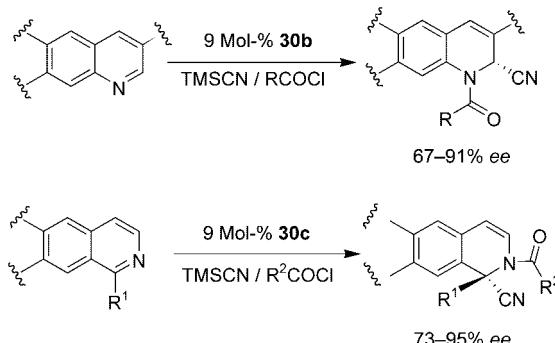
Abbildung 3. Postulierte aktivierte Komplexe **A** und **B** des Ti-32a- bzw. Gd-32a-Systems.

Cyanid direkt vom TMSCN übertragen wird. Interessanterweise können mit dem Gadolinium-Komplex des gleichen Enantiomers des Liganden **32a** die jeweiligen (*S*)-Cyanhydrine mit 62–97 % ee synthetisiert werden. Shibasaki et al. erklärten die Reaktivität und Selektivität durch einen aktivierte Komplex **B** (Abbildung 3): In diesem Komplex koordinieren zwei der Liganden zweizähnig und der verbrückende Ligand vierzähnig; das Cyanidion wird eher durch Koordination an eines der Metallionen aktiviert als durch die Lewis-basischen Phosphinoxide.

3.3.2. Reissert-artige Reaktionen

Die asymmetrische Cyanosilylierung von Iminen (Reissert- und Strecker-artige Reaktionen) ist von Interesse, da sie den Zugang zu biologisch bedeutsamen Alkaloiden und chiralen α -Aminosäuren ermöglicht. Mithilfe bifunktioneller Katalysatoren wie **30a–c**^[44] entwickelten Shibasaki und Mitarbeiter als erste asymmetrische Reissert-artige Reaktionen: Ausgehend von Chinolin- oder Isochinolin-Derivaten werden die N-acylierten Reissert-Produkte in hohen Ausbeuten (bis

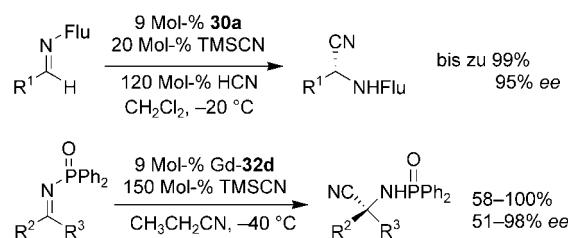
zu 100 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee) erhalten (Schema 10). Kontrollexperimente legen nahe, dass die Reaktionen über eine doppelte Aktivierung von Acylchinolinium-/Acylisochinolinium und TMSCN durch die Lewis-Säure bzw. die Lewis-Base der Katalysatoren verlaufen.



Schema 10. Reissert-artige Reaktionen von Shibasaki et al.

3.3.3. Strecker-artige Reaktionen

Die Cyanosilylierung von Iminen kann auch auf asymmetrische Strecker-Reaktionen ausgeweitet werden (Shibasaki et al.).^[45] Die Reaktionen verlaufen gut mit unterschiedlichen Iminen wie Aldiminien, α,β -ungesättigten Iminen und Ketiminien. Strecker-artige Reaktionen, die von **30a** oder dem **30d**-Gadolinium-Komplex vermittelt werden, sind hoch enantioselektiv und ergeben gute bis sehr gute Ausbeuten (Schema 11); durch eine anschließende Schutzgruppenabspaltung und Hydrolyse erhält man die Aminosäuren.



Schema 11. Strecker-artige Reaktionen von Shibasaki et al.
 Flu = 9-Fluorenyl.

Angeregt durch diese neue Methode synthetisierten Vallée et al. den zweikernigen Katalysator Li[Sc(*R*-binol)₂] zur enantioselektiven Addition von TMSCN an verschiedene Imin, der zu ee-Werten von bis zu 95 % führt.^[46] Titan-Komplexe der Peptid-Liganden von Snapper, Hoveyda et al. (siehe Abschnitt 3.3.1) katalysieren die Strecker-Reaktion mit hohen Enantioselektivitäten (> 99 % ee).^[47] Aus einer mechanistischen Studie ergab sich die Schlussfolgerung, dass diese nicht *C*₂-symmetrischen Katalysatoren die Reaktion wahrscheinlich auf bifunktionelle Weise vermitteln (siehe Abbildung 4).^[47c]

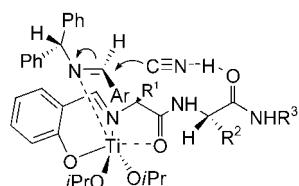


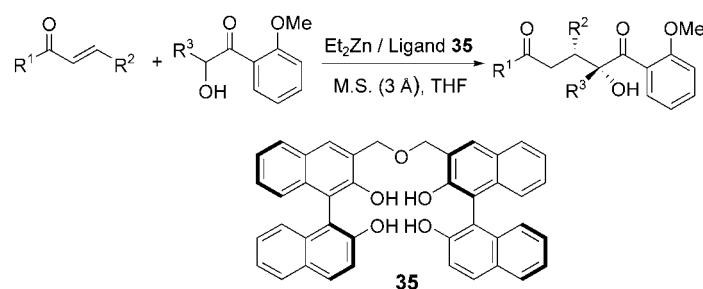
Abbildung 4. Mechanistisches Modell der enantioselektiven Ti-katalysierten Strecker-Reaktion.

4. Katalytische asymmetrische 1,4-Additionen

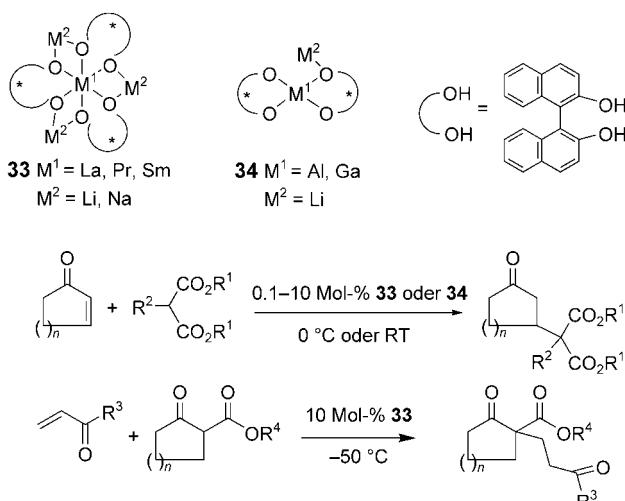
Die 1,4-Addition an Acceptor-substituierte Olefine ist eine grundlegende C-C-Knüpfungsreaktion, die nicht nur durch Brønsted-Basen, sondern auch durch eine Reihe von Metall-Verbindungen katalysiert wird.^[48] Durch chirale multifunktionelle Katalysatoren können auch hier eine hohe Effizienz und eine hohe Enantioselektivität erreicht werden. Die Entwicklung der Heterodimetall-Komplexe von Shibasaki et al., in denen jedes Metallzentrum eine unterschiedliche Funktion bei der Enantiodifferenzierung hat, ist ein Durchbruch auf dem Gebiet der enantioselektiven 1,4-Additionsreaktionen. Die Reaktion wird hauptsächlich durch die Brønsted-basische Gruppe gefördert, während die Lewis-saure Gruppe die Anordnung der Elektrophile steuert und diese zusätzlich aktiviert. Dies wurde von Shibasaki et al. ausführlich erörtert^[3g, 40c] und wird kurz in diesem Abschnitt behandelt. Zwei Gruppen basischer Komplexe, die Tris-Binol-Komplexe von Seltenerd-Metallionen (**33**) und die Bis-Binol-Komplexe von Metallionen der dritten Hauptgruppe (**34**),^[49] sind besonders effektiv: Sie bilden durch Michael-Additionen bei Raumtemperatur Verbindungen mit tertiären Stereozentren in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten von bis zu 99% ee (Schema 12). Die Reaktion ergab mit nur 0.1 Mol-% **34** ($M^1 = Al$) bei Raumtemperatur das enantiomerenreine Michael-Addukt in guter Ausbeute.^[49e] Bei der katalytischen

enantioselektiven Michael-Addition von α -Nitroestern an α,β -ungesättigte Ketone mit dem Al-Li-Binol-Komplex **34** von Feringa et al. war die Enantioselektivität temperatur- und solvensabhängig (bis zu 80% ee).^[50]

Später entwickelten Shibasaki et al. La-Komplexe mit einem CH_2-O-CH_2 -verbrückten Liganden aus zwei Binol-Einheiten (**35**; „Linked-Binol“), die alle gewünschten Eigenschaften vereinigen.^[51] Diese Katalysatoren zur Synthese von Verbindungen mit tertiären Stereozentren können leicht gehandhabt und wiederverwendet werden und sind zudem sehr stereoselektiv – dies gilt aber nicht für die Herstellung von Verbindungen mit quartären Stereozentren. Enthält der Komplex ein Zinkion anstelle eines Lanthanions, wird bei der 1,4-Addition von α -Hydroxyketonen eine höhere Enantioselektivität beobachtet.^[52] Für die 1,4-Addition an β -unsubstituierte Enone und Indenone wurde ein 2:1-Komplex (Et_2Zn /Ligand **35**) verwendet, für die 1,4-Addition an verschiedene β -substituierte Enone erwies sich dagegen ein 4:1-Komplex mit einem 3-Å-Molekularsieb als effektiv – die Produkte wurden in bis zu 99% Ausbeute und mit 99% ee erhalten. Bei Verwendung des 4:1-Komplexes konnte für die Umsetzung von α,β -ungesättigten Ketonen die Ligandenmenge auf bis zu 0.01 Mol-% verringert werden (Schema 13).



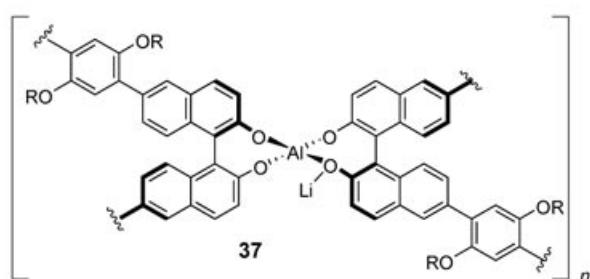
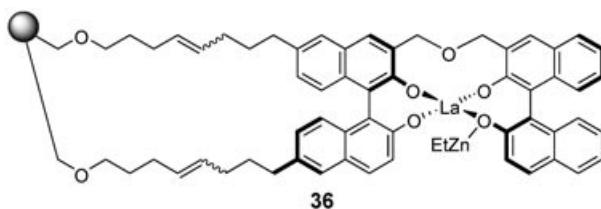
Schema 13. Michael-Reaktionen (α -Hydroxyketone als Michael-Donoren; $R^1 = \text{Alkyl, Aryl}; R^2 = H, \text{Alkyl, Aryl}; R^3 = H, Me$); die Reaktion wurde auch mit cyclischen Ketonen und Indenonen durchgeführt.



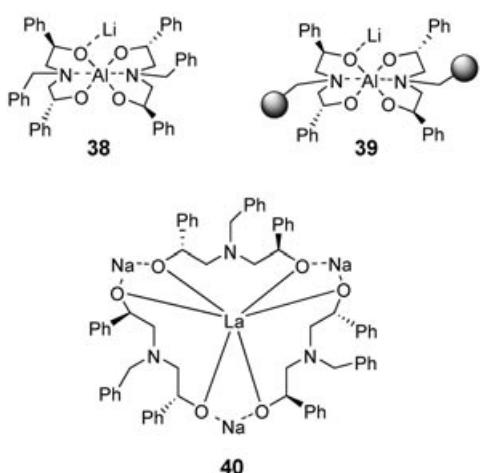
Schema 12. Michael-Additionen von Shibasaki et al. $R^1 = Me, Et, Benzyl; R^2 = H, Me; R^3 = Me, OMe, OEt; R^4 = Et$.

Der immobilisierte, Polymer-verankerte Linked-Binol-Lanthan-Katalysator **36** lieferte mäßige bis gute ee-Werte (bis zu 78%).^[53] Ein weiterer immobilisierter Katalysator, der Poly-Al-Li-Binol-Katalysator **37** von Sasai et al., ergab Michael-Addukte mit hohen ee-Werten (93% ee für 2-(3-Oxo-cyclohexyl)malonsäuredibenzylester).^[54] Polymer-gebundene Katalysatoren führen jedoch zurzeit noch zu unbefriedigenden Enantioselektivitäten.

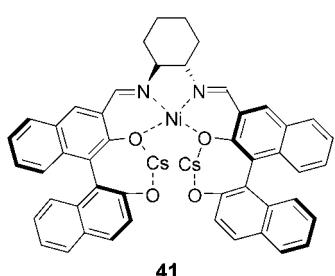
Mittlerweile wurden weitere bifunktionelle Heterodimetall-Katalysatorsysteme hergestellt: So berichteten Sundararajan et al. über asymmetrische Michael-Additionen verschiedener Malonate an Enone mit dem C_2 -symmetrischen, chiralen Aluminium-Lithium-Komplex eines Aminodiols (**38**), die gute Ausbeuten ergaben und schneller verliefen als mit Binol-Komplexen bei gleicher oder höherer Enantioselektivität.^[55a] Auch der Polymer-verankerte, chirale Heterodimetall-Katalysator **39** fördert die Michael-Addition einiger Donoren mit hohen Ausbeuten, aber mit mäßigen Enantio-



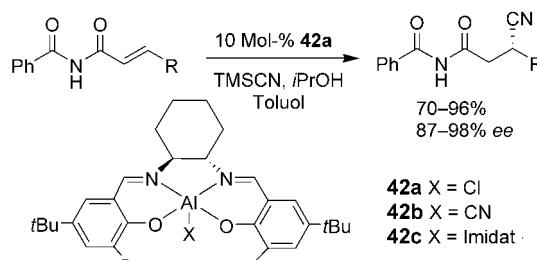
selektivitäten.^[55b] Der zweikernige Lanthan-Natrium-Aminodiol-Komplex **40** erwies sich als ebenso effizient.^[56]



Kozlowski et al. synthetisierten bifunktionelle zweikernige Binol-Salen-Komplexe mit chiralen Binol-Einheiten,^[57] welche die unabhängige Modifizierung der Lewis-Säure- und Brønsted-Base-Gruppen ermöglichen. Mehrere dieser Komplexe waren wirksame Katalysatoren bei der Michael-Addition von Benzylmalonat an Cyclohex-2-enon. Der Ni-Cs₂-Binol-Salen-Komplex **41** zeigte eine Enantioselektivität von bis zu 90 % ee.



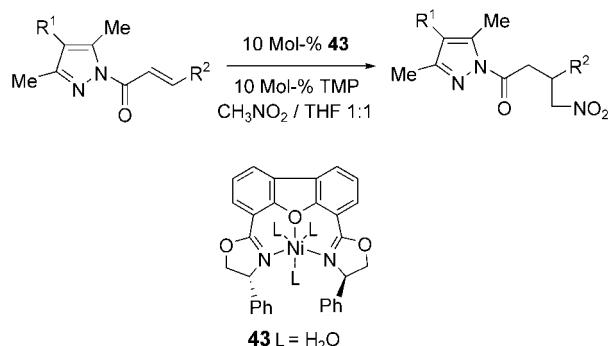
Jacobsens Arbeitsgruppe gelang als erster die asymmetrische Katalyse bei 1,4-Additionsreaktionen von Cyanid.^[58] Als Katalysator wurde der chirale Salen-Aluminium-Komplex **42a** verwendet, mit dem im Allgemeinen gute Ergebnisse mit α,β -ungesättigten Imid-Substraten erhalten wurden (Schema 14). Wahrscheinlich läuft auch diese Reaktion über



Schema 14. 1,4-Addition von TMSCN an α,β -ungesättigte Imide. R = Alkyl, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$.

einen zweikernigen, doppelt aktivierenden Komplex ab. Nach der Addition von TMSCN wird **42a** in den Komplex **42b** umgewandelt, woraufhin die Addition von Imid an diesen Komplex zur Bildung eines neuen Salen-Al-Imidat-Komplexes **42c** führt. Anschließend wird das Cyanid vom Komplex **42b** auf das elektrophile, aktivierte Imidat des Komplexes **42c** übertragen.

Itoh und Kanemasa entwickelten eine effektive präparative Methode für die enantioselektive Michael-Addition von Nitromethan unter doppelter Aktivierung: Die α,β -ungesättigten Carbonyl-Acceptoren werden durch den chiralen Lewis-Säure-Komplex **43** und Nitromethan durch einen Amin-Katalysator aktiviert.^[59] Hohe Ausbeuten (bis zu 97 %) und Enantioselektivitäten (bis zu 98 % ee) wurden erreicht (Schema 15).

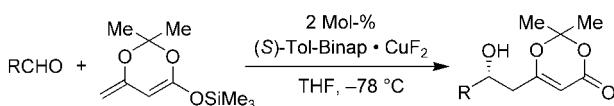


Scheme 15. Michael-Additionen von Nitromethan an α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen. R¹ = H, Br, I; R² = Alkyl; TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

5. Katalytische asymmetrische Aldolreaktionen

Die Aldolreaktion ist eine der vielseitigsten C-C-knüpfenden Reaktionen, wobei der Entwicklung katalytischer asymmetrischer Aldolreaktionen besonderes Interesse gilt. Carreira et al. demonstrierten die Nützlichkeit chiraler Kom-

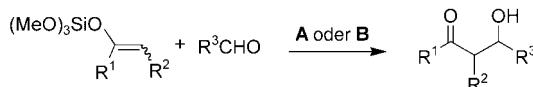
plexen von Kupfer(II)-fluorid als Katalysatoren für die Mukaiyama-Reaktion (Schema 16).^[60] Aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde lieferten Aldol-Addukte mit bis zu 95% ee und in 98% Ausbeute. Einer mechanistischen Studie



Schema 16. Aldolreaktion von Silyldienolaten mit Aldehyden.

zufolge wird aus dem chiralen Metallfluorid-Komplex ein Metallenolat-Intermediate gebildet, das dann eine enantioselektive Aldolreaktion eingeht.

Yamamoto und Mitarbeiter beschrieben die asymmetrische Mukaiyama-Reaktion mit Trimethoxysilylenolethern, katalysiert durch Binap-Silber(I)-fluorid-Komplexe (Schema 17).^[61] Interessant ist, dass mit dem Katalysator **A**

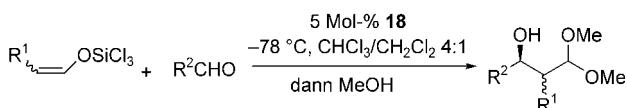


A: 10 Mol-% (*R*)-*p*-Tol-Binap • AgF
B: 2 Mol-% (*R*)-*p*-Tol-Binap • AgOTf + KF + [18]Krone-6

Schema 17. Aldolreaktionen von Trimethoxysilylenolethern mit Aldehyden. $R^1 = H, tBu$, $R^2 = H, Me$, $R^3 = \text{Aryl}, (E)\text{-PhCH}=\text{CH}$, PhCH_2CH_2 . Die Reaktion wurde auch mit cyclischen Enolethern durchgeführt.

hohe *syn*-Selektivitäten und hohe Enantioselektivitäten ausgehend von sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-Silylenolethern erhalten wurden (> 99:1 *syn/anti* und 97% ee). Der Katalysator **B** ergibt mit (*E*)-Silylenolether das *anti*-Produkt und mit (*Z*)-Silylenolether hoch diastereoselektiv das *syn*-Produkt. **A** und **B** verhalten sich bei asymmetrischen Aldolreaktionen wahrscheinlich als bifunktionelle chirale Katalysatoren, durch die Elektrophile und Nucleophile getrennt aktiviert werden.

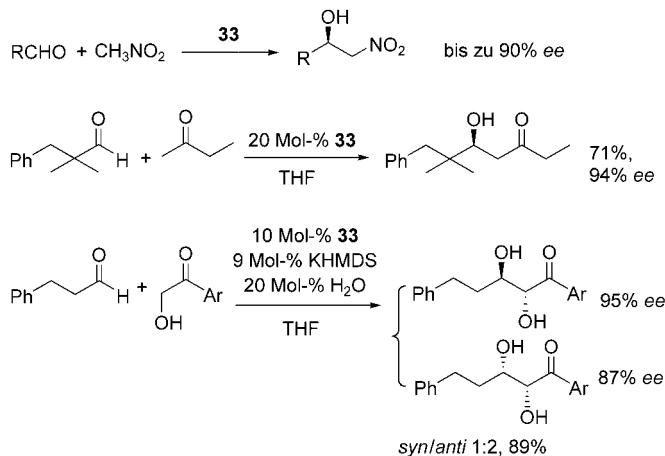
Die dimeren chiralen Phosphoramido-Zink-Komplexe von Denmark et al. (siehe Abschnitt 3.2) können auch bei einer Lewis-Basenkatalysierten asymmetrischen Aldoladdition verwendet werden, bei der eine gleichzeitige Aktivierung des Nucleophils und des Elektrophils innerhalb der Koordinationssphäre des Metalls stattfindet (Schema 18).^[62] Mit diastereomeren-



Schema 18. Durch chirale Lewis-Basen katalysierte Aldolreaktionen von Trichlorsilylenolethern mit Aldehyden. $R^1 = Me, n\text{Pent}$.

reinen Trichlorsilylenolethern und Aldehyden erhält man hohe Ausbeuten und diastereoselektive Additionen ((*Z*)-Silylenolether liefern *syn*-Produkte, (*E*)-Silylenolether *anti*-Produkte) mit einer großen Auswahl von Aldehyd-Acceptoren mit einer guten Enantioselektivität (jedoch mit sehr unterschiedlichen ee-Werten).

Shibasaki et al. berichteten 1992 als Erste über eine katalytische asymmetrische Nitroaldol-Reaktion (Henry-Reaktion).^[63] Der später entwickelte Heterodimetall-Komplex $\text{Li}_3[\text{La}\{(\text{S})\text{-binol}\}_3]$ (**33**) ist ein effizienter chiraler Katalysator für asymmetrische Aldolreaktionen von Aldehyden und nicht modifizierten Ketonen (Schema 19). Die Aldol-Produkte

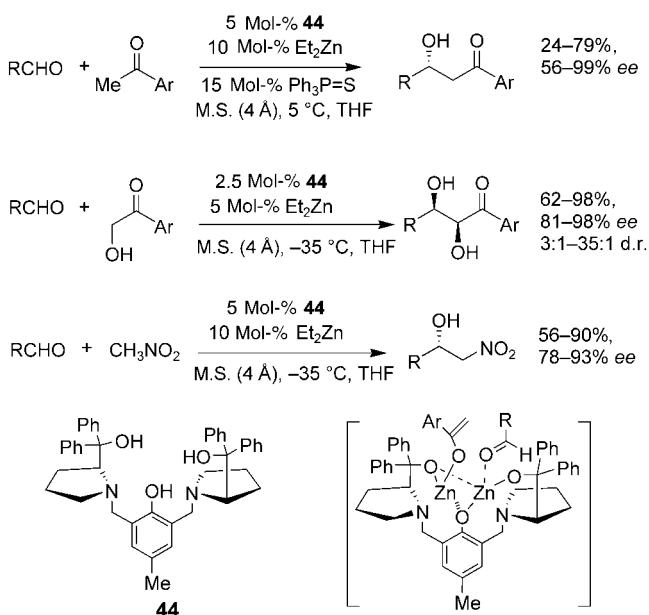


Schema 19. Beispiele für durch $\text{Li}_3[\text{La}\{(\text{S})\text{-binol}\}_3]$ (**33**) katalysierte Aldolreaktionen von Shibasaki. $R = i\text{Pr}$, Cyclohexyl, PhCH_2CH_2 ; KHMDS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid.

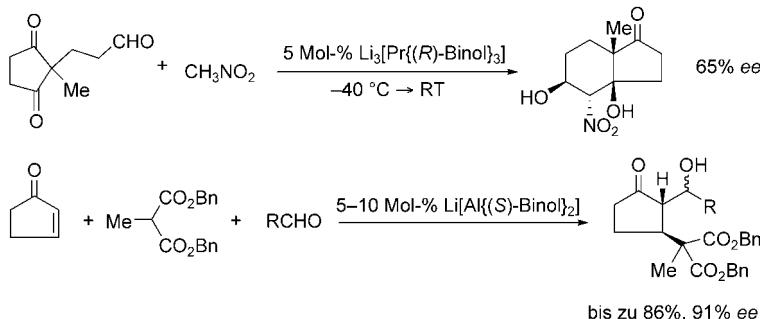
werden in hoher Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität erhalten.^[64] **33** bewährt sich auch bei der direkten Aldolreaktion von Aldehyden mit α -Hydroxyketonen und liefert 1,2-Dihydroxyketone mit hohen Enantiomerenüberschüssen.^[65] Der chirale $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{35}$ -Komplex mit einem 3-Å-Molekularsieb fördert schon bei 0.1 Mol-% von **35** und 0.4 Mol-% Et_2Zn effizient direkte Aldolreaktionen und führt zu Diolen in guten Ausbeuten (bis zu 97%) mit hohen Stereoselektivitäten (bis zu 98:2 d.r. und 97% ee).^[66]

Trost et al. stellten einen neuartigen, doppelt aktivierenden zweikernigen Zink-Komplex mit dem chiralen Liganden **44** vor.^[67] Dieser Komplex wurde erfolgreich bei enantioselektiven, direkten Aldolreaktionen mit vielen verschiedenen Aldehyd-Elektrophilen und Keton- und Nitromethan-Nucleophilen angewendet (Schema 20). Die Funktion der beiden proximalen Zink-Zentren wurde folgendermaßen erklärt: Ein Zink-Zentrum fördert die Bildung des Enolats und ein weiteres Zink-Zentrum fungiert als Lewis-Säure, an die der Aldehyd koordiniert.

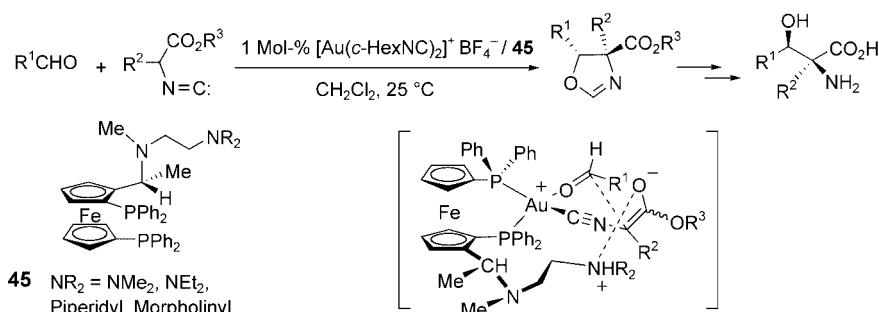
Shibasaki und Mitarbeiter setzten ihre multifunktionellen Katalysatoren in asymmetrischen inter- und intramolekularen Tandem-Reaktionen (Nitroaldolreaktionen oder Michael-Aldol-Reaktionen) ein.^[68] Die Behandlung von Aldehyden mit Nitromethan und 5 Mol-% **33** ($M^1 = \text{Pr}$, $M^2 = \text{Li}$) ergab Tandem-Produkte mit 65% ee (Schema 21). Wahrscheinlich aktiviert das Lewis-saure Praseodym-Zentrum den Aldehyd, und der Brønsted-basische Li-Naphthoxid-Teil deprotoniert das Nitromethan. Die Koordination des Aldehyds in Gegenwart des chiralen Templaats und die Bereitstellung des Nucleophils durch das verbrückende Lithiumion machen die Reaktion intramolekular – dies führt zu einer guten Enantioselektivität. Ein Protonentransfer vom Liganden zum



Schema 20. Chiraler zweikerniger Zink-Katalysator für Aldolreaktionen.



Schema 21. Tandem-Reaktionen der Arbeitsgruppe Shibasaki. R = Ph, PhCH₂CH₂, (CH₂)₅COOMe; Bn = Benzyl.



45 NR₂ = NMe₂, NET₂,

Piperidyl, Morpholinyl

Schema 22. Gold-katalysierte Aldolreaktion von Isocyanacetaten mit Aldehyden. R¹ = Alkyl, Aryl, Alkenyl, Ferrocenyl; R² = H; R³ = Me, Et; c-HexNC = Isocyancyclohexan.

Alkoxid-Produkt regeneriert den Katalysator. Der selektive Angriff auf die Ketogruppe wird vermutlich ausschließlich durch die Konfiguration der neuen Hydroxygruppe gesteuert.^[68a] Die gleiche Arbeitsgruppe erweiterte diese Methode auf eine Tandem-Michael-Aldoladdition mit dem multifunktionalen Katalysator **34** (M¹ = Al, M² = Li; Schema 21). Die zunächst verwendeten Lanthanoid-Komplexe bildeten hoch

reaktive Enolate, die schnell pseudo-intramolekular protoniert wurden und deshalb nicht mit einem externen Elektrophil reagierten. Ein Aluminium-Enolat sollte dagegen stabiler sein und damit wesentlich langsamer protoniert werden – tatsächlich ist eine Aldolreaktion mit dem längerlebigen Enolat möglich; die Reaktion verläuft sehr regioselektiv mit beachtlicher Enantioselektivität bezüglich der neuen Hydroxygruppe.^[68b,c]

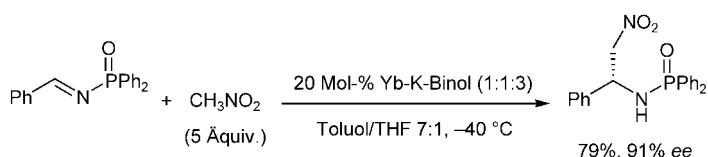
Ito et al. berichteten, dass die Aldol-artige Reaktion von Isocyanacetat mit Aldehyden durch Gold-Komplexe mit dem chiralen Ferrocenylphosphan-Liganden **45** katalysiert wird, der eine tertiäre Aminogruppe an der terminalen Position der angefügten Kette trägt. Die Reaktion ergibt chirale 4,5-Dialkyl-2-oxazolin-4-carboxylate mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität (Schema 22).^[3a,69] Sowohl die Enantio- als auch die Diastereoselektivität hängen deutlich von der Kettenlänge und der Struktur der terminalen Aminogruppe des Liganden ab; dies deutet darauf hin, dass die Aminogruppe eine Schlüsselfunktion bei der Stereoselektion hat. Eine koordinative Wechselwirkung des Isocyanids und des Aldehyds mit dem Gold-Zentrum im Übergangszustand wurde vorgeschlagen. Die terminale Aminogruppe des Liganden **45** abstrahiert ein Proton des α -C-Atoms des Gold-koordinierten Isocyanacetats und bildet ein aus dem Enolatanion und dem Ammoniumkation bestehendes Ionenpaar, wodurch das Enolat und der Aldehyd günstig für eine enantioselektive Reaktion angeordnet werden. Diese Methode wurde auch für die Aldol-artigen Kondensationen von Isocyanacetamid mit Aldehyden und α -Ketoestern^[70a,b] und von (Isocyanmethyl)phosphonaten mit Aldehyden^[70c,d] angewendet; beide sind nützliche Reaktionen zur Synthese von verschiedenen α -Aminoestern. Des Weiteren gelang auch die Silber-katalysierte, asymmetrische Aldolreaktion von Isocyanacetat bei niedriger Isocyanacetatkonzentration.^[71]

6. Katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktionen

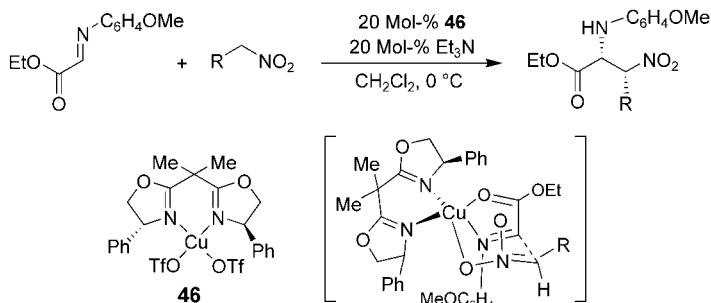
Katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktionen unter Vermittlung von Lewis-Säuren sind nützlich zur Synthese von enantiomerenreichen α - und β -Aminoketonen oder -estern, vielseitigen chiralen Synthesebausteinen zur Herstellung stickstoffhaltiger, biologisch bedeutsamer Verbindungen. Shibasaki et al. entwickelten eine Nitro-Mannich-artige Reaktion,

die katalytisch und enantioselektiv abläuft und durch einen Heterodimetall-Komplex gefördert wird (mit den Brönsted-basischen und Lewis-sauren Funktionalitäten Binol bzw. Yb, K im Verhältnis 3:1:1; Schema 23).^[72]

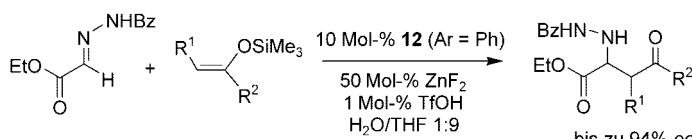
Jørgensen und Mitarbeiter entwickelten eine einfache katalytische und stereoselektive Nitro-Mannich-Reaktion von N-geschützten α -Iminoestern mit Nitro-Verbindungen



Schema 23. Nitro-Mannich-artige Reaktion mit dem Yb-K-Binol-Komplex.



Schema 24. Nitro-Mannich-Reaktion von Iminoestern und Nitro-Verbindungen von Jørgensen et al. R' = H, Me, Et, Pentyl, Benzyl, Phenyl.



Schema 25. Mannich-Reaktion im wässrigen Medium. R' = H, Me; R = Ar, iPr.

(Schema 24).^[73] Die Reaktion wurde in Gegenwart des Bisoxazolin-Kupfer(II)-triflat-Komplexes **46** und von Et₃N bei Raumtemperatur durchgeführt und ergab β-Nitro-α-aminoester in guten Ausbeuten (38–81 %) und hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten (bis zu 95:5 d.r. und 99 % ee). Die Koordination der Nitrogruppe an das Kupfer-Zentrum erleichtert die katalytische Deprotonierung der Nitro-Verbindung mit Et₃N und führt zu einem sechsgliedrigen aktivierte Komplex mit einer zusätzlichen Koordination der Carbonylgruppe des Elektrophils an das Kupfer-Zentrum.

Die katalytische asymmetrische Mannich-artige Reaktion eines Hydrazonoesters mit Silylenolethern im wässrigen Medium mit Zink(II)-fluorid und dem chiralen Diamin-Liganden **12** (Ar = Ph, Schema 25) verläuft über eine doppelte Aktivierung: Das Lewis-saure Zink aktiviert den Hydrazonoester und das Lewis-basische Fluoridion greift das Siliciumatom des Ethers an (Kobayashi et al.).^[74]

Kürzlich verwendeten Shibasaki und Trost unabhängig voneinander ihre Katalysatoren **35** bzw. **44** bei asymmetri-

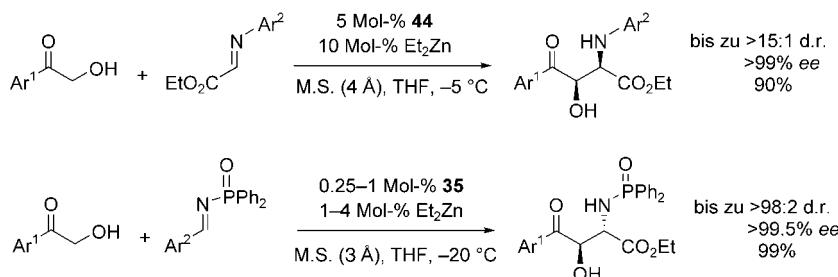
schen Mannich-artigen Reaktionen (Schema 26). Hierbei wurden komplementäre *syn*- und *anti*-Aminoalkohole in hohen Ausbeuten und mit Enantioselektivitäten von meist > 98 % ee erhalten.

7. Katalytische asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden

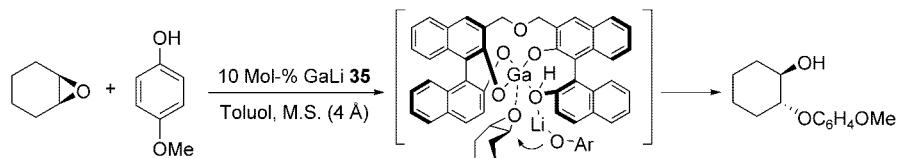
Die katalytische Ringöffnung von Epoxiden ist eine effiziente Methode zur asymmetrischen Synthese nützlicher chiraler β-Aminoalkohole, 1,2-Diole und verwandter Verbindungen.^[77] Für nicht enzymatisch katalysierte Ringöffnungen mit unterschiedlichen Nucleophilen sind drei verschiedene Katalysatorarten am weitesten entwickelt: Heterodimetall-Komplexe von chiralem Binol, Zirconium-Komplexe von C₃-symmetrischen Trialkanolamin-Liganden und chirale Chrom-Salen-Komplexe.

Shibasaki et al. setzten ihre multifunktionellen Katalysatoren für weitere Reaktionen ein,^[78] darunter auch für die katalytische asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden mit Thiolen oder Phenolen.^[78g–i] Der Heterodimetall-Komplex von Gallium und dem Linked-Binol-Liganden **35** katalysiert diese Reaktion effektiver als der entsprechende Komplex mit nicht verbrücktem Binol und führt zu hohen Ausbeuten (bis zu 72 %) mit bis zu 91 % ee (Schema 27).^[78h,i]

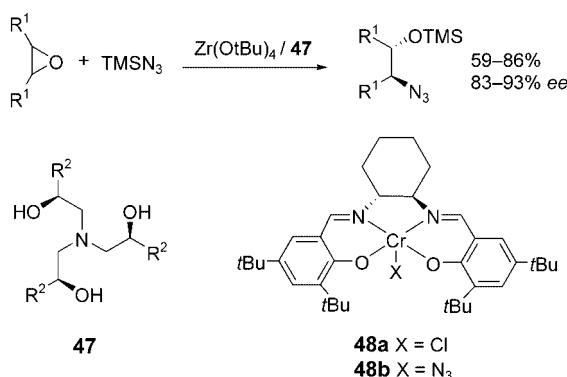
Nugent et al. entwickelten Zirconium-Komplexe eines C₃-symmetrischen (+)-(S,S,S)-Trialkanolamin-Liganden (**47**) zur asymmetrischen Ringöffnung von Epoxiden mit Trimethylsilylazid (bis zu 93 % ee);^[79] Jacobsens Arbeitsgruppe^[77b,c] gelangen durch Cr^{III}- und Co^{III}-Salen-Komplexe katalysierte enantioselektive Ringöffnungen von Epoxiden (Schema 28). So katalysieren chirale Cr^{III}-Salen-Komplexe (**48**) effektiv die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden durch TMSN₃ und liefern als Produkte die Azidosilylether in hohen Ausbeuten und mit hohen ee-Werten.^[80]



Schema 26. Direkte Mannich-artige Reaktionen von Trost et al. (oben) und Shibasaki et al. (unten).



Schema 27. Ringöffnung von Epoxiden durch Phenole.



Schema 28. Ringöffnung von Epoxiden mit Trimethylsilylazid. R¹ = Me (Die Reaktion wurde auch mit Cyclohexenoxid, Cyclopentenoxid und 7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en durchgeführt); R² = Me, tBu, Cyclohexyl, Ph.

Mechanistischen Untersuchungen zufolge tritt bei asymmetrischen Epoxidringöffnungen generell eine kooperative Wechselwirkung auf: Der Katalysator hat eine zweifache Funktion als Lewis-Säure zur Aktivierung des Epoxids und als Gegenion des Nucleophils.^[79c, 80c] Die Aktivierung durch einen zweikernigen Katalysator ist ein plausibler Mechanismus der Stereoinduktion bei asymmetrischen Ringöffnungen; beide Reaktanten befinden sich Sandwich-artig zwischen zwei chiralen Katalysatoreinheiten (Abbildung 5). Monomere und dimere Komplexe katalysieren die Reaktion mit gleicher Enantioselektivität, jedoch ist die Reaktivität von dimeren Katalysatoren um ein bis zwei Größenordnungen höher. Die Enantioselektivität der dimeren Katalysatoren hängt davon ab, an welcher Position die beiden monomeren Einheiten verknüpft sind; dies legt eine „Head-to-Tail“-Orientierung im aktivierte Komplex, der die Stereoselektivität bestimmt, nahe.

Die Reaktion gelingt auch mit anderen Nucleophilen und katalytischen Systemen: Der chirale Co^{III}-Salen-Komplex katalysiert effizient die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden mit Carbonsäuren,^[81a] der chirale [(pybox)YbCl₃]-Komplex (pybox = 2,6-Bis(oxazolin-2-yl)pyridin) die gleiche Reaktion mit TMSCN; man erhält die β-(Trimethylsilyloxy)nitril-Produkte mit guten Enantioselektivitäten (83–92 % ee).^[81b]

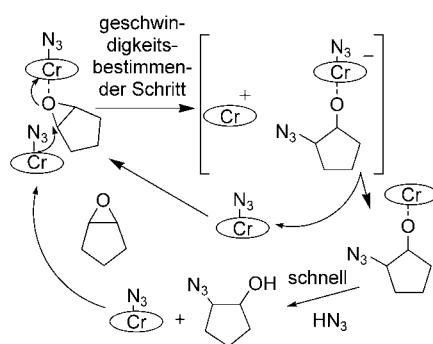
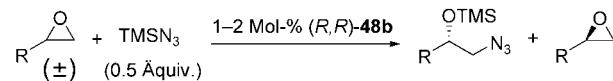


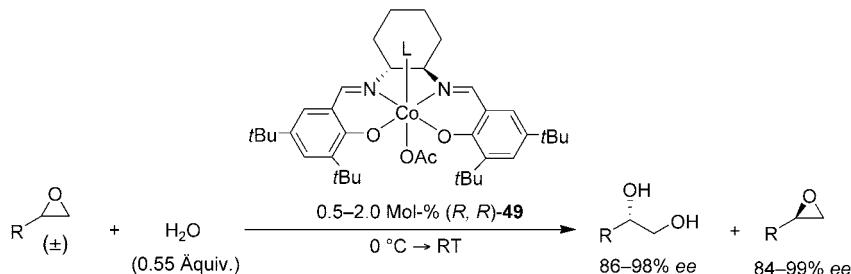
Abbildung 5. Postulierter Mechanismus und zwei mögliche Strukturen des aktivierte Komplexes von Epoxidringöffnungen. Einige aromatische Substituenten sind zur besseren Übersichtlichkeit weggelassen.

Meso-Epoxide sind jedoch eine relativ kleine Gruppe der *cis*-disubstituierten und tetrasubstituierten Epoxide, wohingegen die meisten Epoxide (z. B. terminale Epoxide) chiral sind. Jacobsen et al. führten die kinetische Racematspaltung terminaler Epoxide mit dem Cr^{III}-Salen-Komplex **48b** und TMSN₃ durch, wodurch β-Azidoalkohole zugänglich sind (Schema 29).^[82] Die Reaktion hat jedoch einige Nachteile: Die Ausbeute beträgt – ausgehend von racemischen Epoxiden – höchstens 50%, das Nucleophil TMSN₃ ist schwer zugänglich, und die Azide sind wärmeempfindlich.

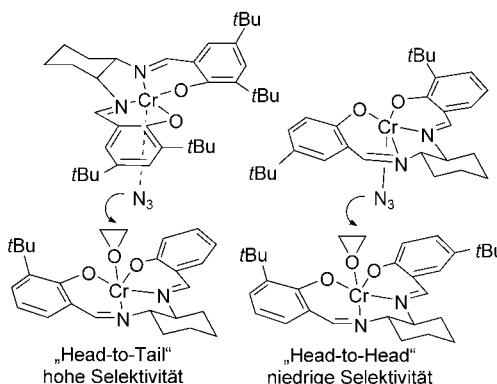


Schema 29. Kinetische Racematspaltung von terminalen Epoxiden. R = Me, Et, Bu, CH₂Cl, Br, Cyclohexyl, Alkenyl, CH(OEt)₂, CH₂O-TBDMS, CH₂O(1-Naphthyl), CH₂CN. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Wenig später beschrieb dieselbe Arbeitsgruppe die hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) terminaler Epoxide durch analoge Cobalt-Salen-Komplexe.^[83] Die HKR ist ein aussichtsreiches Verfahren zur Herstellung enantiomerenangereicherter terminaler Epoxide und 1,2-Diole, da hier nur geringe Katalysatormengen benötigt werden (Schema 30). Die HKR gelingt mit allen Arten von terminalen Epoxiden und vielen unterschiedlichen Nucleophilen.^[83c] Die Reaktion ist zweiter Ordnung bezüglich der Konzentration des Katalysators **49**; dies legt eine Kooperation zweier diskreter Katalysatormoleküle bei der Aktivierung des Elek-



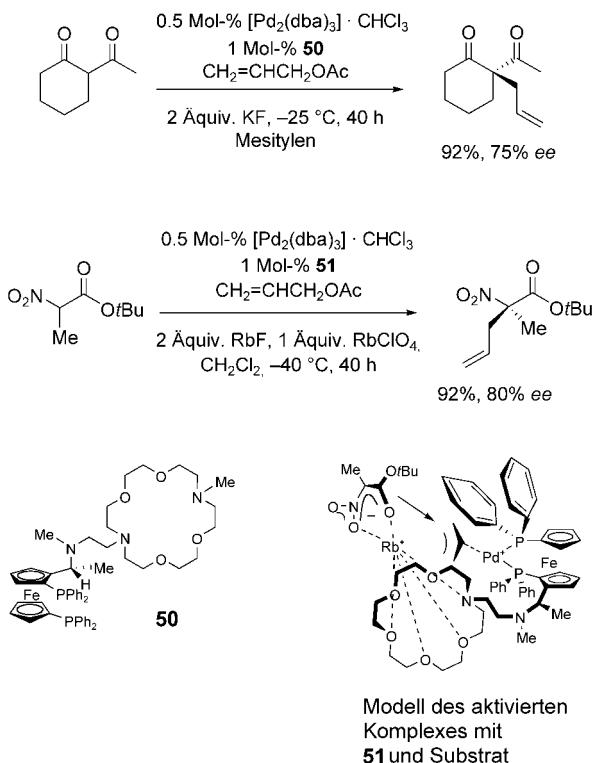
Schema 30. HKR von terminalen Epoxiden.



trophils (Epoxid) und des Nucleophils (Wasser) nahe. Jacobsen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die erfolgreiche Verknüpfung dieser Katalysatoren zu dimeren, polymeren, dendrimeren oder oligomeren Strukturen die Reaktivität dieser Katalysatoren enorm erhöht und in manchen Fällen zu einer verbesserten Enantioselektivität führt.^[80d,84] Aber auch die leicht zugänglichen monomeren Katalysatoren sind hoch effektiv bei der HKR terminaler Epoxide und werden besonders bei Laborsynthesen weiterhin bevorzugt.

8. Andere katalytische asymmetrische Reaktionen

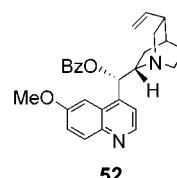
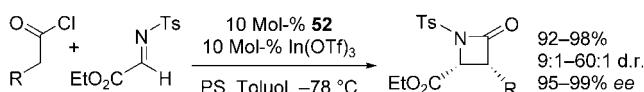
Ito et al. verwendeten für die Palladium-katalysierte asymmetrische Allylierung von β -Diketonen einen chiralen Liganden mit einer Azakronenether-Gruppe (**50**); sie erreichten eine doppelte Aktivierung des Elektrophils durch das Palladium-Zentrum und des Nucleophils durch die Komplexierung des Kations (Schema 31).^[85] Die gleiche Arbeitsgruppe allylierte durch Nitrogruppen stabilisierte Carbanion-



Schema 31. Palladium-katalysierte Allylierungen mithilfe chiraler Phosphan-Liganden mit einer Azakronenether-Einheit. dba = Dibenzylidenaceton.

nen mithilfe eines Palladium-Komplexes mit dem Liganden **51**. Dieser hat eine Monoaza[18]krone-6-Gruppe, die ein Rubidiumkation aufnehmen kann. Mit Rubidiumenolaten von α -Nitroestern erzielte der Katalysator mit dem Liganden **51** eine hohe Reaktivität und Enantioselektivität; ein mechanistisches Modell ist in Schema 31 dargestellt.^[86]

Lectkas Arbeitsgruppe entwickelte ein bifunktionelles katalytisches System aus dem chiralen Nucleophil **52** und



Schema 32. Synthese von β -Lactamen mit Benzoylchinin **52** und In(O Tf)3 als Cokatalysator. Ts = *p*-Toluolsulfonyl; PS = Protonenschwamm; R = Bn, Ph, CH2OPh, OPh, OAc, OBN.

einem achiralen, Lewis-sauren Metallsalz für die Synthese von β -Lactamen in hohen Ausbeuten und mit hohen Stereoselektivitäten (Schema 32).^[87]

Der große Einfluss des metallischen Cokatalysators auf die Reaktion kann durch drei Reaktionsmechanismen erklärt werden, die entweder über einen metallaktivierten Imin-Komplex (**A**; Abbildung 6), ein metallstabilisiertes, zwitterionisches Enolat (**B**) oder einen intermolekularen aktivierten Komplex (**C**) verlaufen.

Ein neues Verfahren von Fu und Mermerian ist die Nucleophil-katalysierte, intermolekulare C-Acylierung von Silylketenacetalen durch Anhydride (Schema 33).^[88] Der planar-chirale, von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) abgeleitete Katalysator **53** reagiert mit dem Anhydrid zu einem reaktiveren Acypyridiniumion mit einem Acetat-Gegenion.

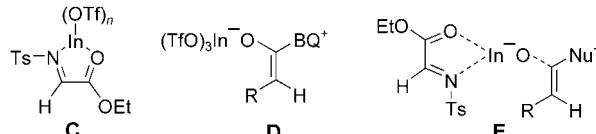
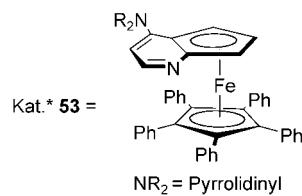
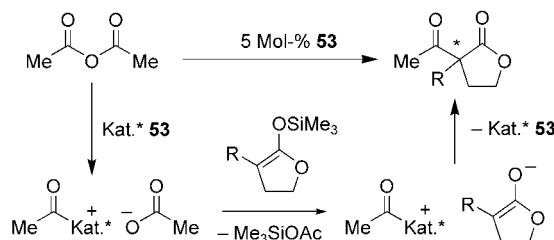


Abbildung 6. Drei mögliche Mechanismen für den bifunktionellen Lewis-sauren/Lewis-basischen Katalysator von Lectka et al.



Schema 33. Intermolekulare C-Acylierung von Silylketenacetalen. R = Aryl.

Das Lewis-basische Acetat aktiviert dann das Silylketenacetat und die aktivierte Intermediat kuppeln zum Produkt in hohen Ausbeuten (73–92 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (76–99 % ee).

9. Zusammenfassung und Ausblick

In Anlehnung an die bemerkenswerten katalytischen Eigenschaften von Enzymen mit mehreren, kooperativ wirkenden Zentren gelang verschiedenen Arbeitsgruppen die Entwicklung vieler Arten von multifunktionellen Katalysatoren für die asymmetrische Synthese. Einige Synthesemethoden sind äußerst vielversprechend (wie die CBS-Reduktion, die Aminoalkohol-vermittelte Addition von Dialkylzink, die Heterodimetall- und zweikernigen Katalysatoren von Shibasaki et al., die Metall-Salen-Komplexe von Jacobsen et al. und der chirale zweikernige Zn-Komplex von Trost et al.). Dennoch besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen multifunktionellen Katalysatoren, da viele organische Transformationen zurzeit nur mit äquimolaren Mengen von chiralen Reagentien effektiv durchführbar sind – außerdem existiert kein zufriedenstellendes System für Mehrkomponenten-Reaktionen. Multifunktionelle Katalysatoren könnten diese Einschränkungen überwinden und den Weg für industrielle Anwendungen bahnen.

Eingegangen am 9. Oktober 2003

- [1] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Ausg. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] S. Woodward, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1017–1050.
- [3] a) M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857–871; b) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2489–2492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339–2342; c) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256; d) E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985–13011; e) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865–1882; f) H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246–5251; g) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209.
- [4] a) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315–317; b) S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1673–1676; c) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469–470.
- [5] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012, zit. Lit.
- [6] M. P. Sibi, G. R. Cook, P. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2477–2480.
- [7] a) J. M. Brunel, O. Pardigon, B. Faure, G. Buono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 287–288; b) J. M. Brunel, G. Buono, *Synlett* **1996**, 177–178; c) J. M. Brunel, O. Chiodi, B. Faure, F. Fotiadu, G. Buono, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 285–294.
- [8] a) B. Burns, N. P. King, H. Tye, J. R. Studley, M. Gamble, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1027–1038; b) G. Buono, O. Chiodi, M. Wills, *Synlett* **1999**, 377–388; c) M. Wills, M. Gamble, M. Palmer, A. Smith, J. Studley, J. Kenny, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 139–148.
- [9] R. J. Kell, P. Hodge, P. Snedden, D. Watson, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3238–3243.
- [10] a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; c) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842.
- [11] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824, zit. Lit.
- [12] a) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335; b) M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133; c) B. Goldfuss, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998–9006; d) B. Goldfuss, M. Steigemann, S. I. Khan, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77–82; e) J. Vazquez, M. A. Pericas, F. Maseras, A. Lledos, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303–7309; f) M. Panda, P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564–571; g) M. C. Kozlowski, S. L. Dixon, M. Panda, G. Lauri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6614–6615.
- [13] a) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3053–3056; b) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668–12669; c) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781–3784.
- [14] K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5647–5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489–5492.
- [15] B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9593–9596.
- [16] T. Ooi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5754–5755.
- [17] D. R. Gauthier Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365.
- [18] a) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3916–3919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701–3703; b) M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593–5601.
- [19] S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536–6537.
- [20] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 43–45; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 43–45.
- [21] G. K. Friestad, H. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4623–4625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4491–4493.
- [22] T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4057–4060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927–3930.
- [23] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794.
- [24] M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
- [25] T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799–2801.
- [26] A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049.
- [27] A. V. Malkov, L. Dufkova, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3802–3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674–3677.
- [28] a) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453–3456; b) S. Kobayashi, K. Nishio, *Synthesis* **1994**, 457–459; c) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620–6628.
- [29] 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.
- [30] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021–12022; b) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488–9489; c) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2208–2216; d) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Commun.* **2003**, 167–170.

- [31] a) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3513–3526; b) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5149–5150.
- [32] R. M. Angell, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, S. Swallow, B. D. Vickery, *Chem. Commun.* **1997**, 919–920.
- [33] I. Chataigner, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3633–3634.
- [34] a) M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147–176, zit. Lit.; b) J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2810–2837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752–2778.
- [35] E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001–4004.
- [36] a) I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7453–7456; b) I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457–7460.
- [37] a) Y. Belokon', N. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, S. Orlova, V. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 851–855; b) Y. Belokon', M. Flego, N. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. Tararov, M. Tasinazzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1293–1295; c) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, V. I. Tararov, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8147–8150; d) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771–779; e) Y. N. Belokon', B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V. Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregovod, G. I. Timofeeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2655–2661.
- [38] H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1051–1054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1009–1012.
- [39] a) Y. Shen, X. Feng, G. Zhang, Y. Jiang, *Synlett* **2002**, 1353–1355; b) F. Chen, X. Feng, B. Qin, G. Zhang, Y. Jiang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 949–952.
- [40] a) Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641–2642; b) Y. Hamashima, D. Sawada, H. Nogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805–814; c) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999, zit. Lit.
- [41] a) J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589–2592; b) J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197–200; c) A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3251–3254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143–3146.
- [42] J. Tian, N. Yamagawa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3788–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638.
- [43] a) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412–7413; b) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908–9909.
- [44] a) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327–6328; b) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801–6808; c) K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784–10785.
- [45] a) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1716–1718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650–1652; b) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1586–1592; c) H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 279–283; d) S. Matsumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634–5635.
- [46] M. Chavarot, J. J. Byrne, Y. Chanant, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1147–1150.
- [47] a) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschun, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284–4285; b) J. R. Porter, W. G. Wirschun, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2657–2658; c) N. S. Josephsohn, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594–11599.
- [48] a) *Tetrahedron Organic Chemistry Series, Bd. 9*: P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**; b) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266; c) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; d) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690.
- [49] a) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572; b) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198; c) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104–106; d) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256; e) Y. Xu, K. Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585–2588.
- [50] E. Keller, N. Veldman, A. L. Spek, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403–3413.
- [51] a) Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507; b) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8473–8478; c) N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251–4254; d) R. Takita, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4661–4665; e) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3–15.
- [52] S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582–2590.
- [53] S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8473–8478.
- [54] T. Arai, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, L. Pu, H. Sasai, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4261–4263.
- [55] a) G. Manickam, G. Sundararajan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2721–2736; b) G. Sundararajan, N. Prabagaran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 389–392.
- [56] N. Prabagaran, G. Sundararajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1053–1058.
- [57] a) E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1641–1644; b) V. Annamalai, E. F. DiMauro, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1973–1981.
- [58] a) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959–8960; b) G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442–4443.
- [59] a) K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394–13395; siehe auch Kurzaufsatz; b) K. Itoh, S. Kanemasa, *Eur. J. Org. Chem.*, im Druck.
- [60] a) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838; b) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312–3314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124–3126.
- [61] a) A. Yanagisawa, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, H. Kageyama, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 69–72; b) M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593–5601.
- [62] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432–440, zit. Lit.; b) S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4895–4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.
- [63] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.
- [64] a) Y. M. A. Yamada, N. Yoshioka, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1942–1944; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871–1873; b) N. Yoshioka, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168–4178.

- [65] N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466–2467.
- [66] a) N. Kumagai, S. Matsunaga, N. Yoshikawa, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539–1542; b) N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169–2178.
- [67] a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004; b) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367–3368; c) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 889–891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861–863; d) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621–2623.
- [68] a) H. Sasai, M. Hiroi, Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6031–6034; b) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104–106; c) K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3666–3672.
- [69] a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406; b) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6215–6218; c) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235–238; d) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 2723–2726; e) T. Hayashi, M. Sawamura, Y. Ito, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1999–2012. Siehe auch: f) S. D. Pastor, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2883–2886; g) S. D. Pastor, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2333–2334; h) A. Togni, R. Hausel, *Synlett* **1990**, 633–635; i) S. D. Pastor, A. Togni, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 839–840; j) A. Togni, S. D. Pastor, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, C21–C25; k) A. Togni, S. D. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649–1664.
- [70] a) Y. Ito, M. Sawamura, M. Kobayashi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6321–6324; b) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4681–4684; c) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2247–2250; d) A. Togni, S. D. Pastor, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1071–1072.
- [71] T. Hayashi, Y. Uozumi, A. Yamazaki, M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2799–2802.
- [72] a) K. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713–3715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3505; b) K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 980–982; c) N. Tsuritani, K. Yamada, N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **2002**, 276–277.
- [73] N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080–3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995.
- [74] S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640–5641.
- [75] S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712–4713.
- [76] B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339.
- [77] a) I. Paterson, D. J. Berrisford, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1204–1205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1179–1180; b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431; c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693, zit. Lit.
- [78] Zu Beispielen der katalytischen asymmetrischen Epoxidierung von Olefinen siehe: a) M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329–2330; b) S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8090–8091; c) T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725–2732; d) T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474–9475; zu Beispielen der katalytischen asymmetrischen Hydrophosphonylierung und Hydrophosphanierung siehe: e) H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089–3103; f) I. Schlemminger, Y. Saida, H. Gröger, W. Maison, N. Durot, H. Sasai, M. Shibasaki, J. Martens, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4818–4825; zu Beispielen der katalytischen asymmetrischen Ringöffnung von Epoxiden siehe: g) T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783–4784; h) T. Iida, N. Yamamoto, S. Matsunaga, H. G. Woo, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2383–2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2223–2226; i) S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252–2260.
- [79] a) W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768–2769; b) W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6142–6148; c) B. W. McCleland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6656–6666.
- [80] a) L. E. Martínez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898; b) J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389–390; c) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924–10925; d) R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780–10781.
- [81] a) E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773–776; b) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001–1004.
- [82] a) J. F. Larow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420–7421; b) H. Lebel, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7303–7306.
- [83] a) M. Tokunaga, J. F. Larow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938; b) M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776–6777; c) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086–6087; d) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [84] a) D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147–4154; b) R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3750–3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3604–3607; c) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687–2688; d) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1432–1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374–1377; e) D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3633–3638.
- [85] M. Sawamura, H. Nagata, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586–2592.
- [86] M. Sawamura, Y. Nakayama, W. M. Tang, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9090–9096.
- [87] a) S. France, H. Wack, A. M. Hafez, A. E. Taggi, D. R. Witsil, T. Lectka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603–1605; b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626–6635; c) A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10–19.
- [88] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050–4051.