

Asymmetrische Katalyse

Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse**

Peter I. Dalko* und Lionel Moisan

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Chirale

Auxiliare · Organokatalyse ·

Synthesemethoden



Unter dem Begriff „Organokatalyse“ werden chemische Reaktionen zusammengefasst, die durch Zusatz substöchiometrischer Mengen von organischen Verbindungen beschleunigt werden. Das Interesse an diesem Forschungsgebiet und den damit verbundenen neuen Konzepten hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Viele der bekannten organokatalytischen Reaktionen sind bezüglich ihrer Effizienz und Selektivität mit etablierten organischen Reaktionen vergleichbar, und die Organokatalyse hat sich beim Aufbau komplexer Molekülgerüste bewährt. Die verschiedenen Beispiele zeigen, dass sich die Organokatalyse in den letzten Jahren zu einem selbständigen Teilgebiet der Organischen Chemie entwickelt hat, dessen „Goldenes Zeitalter“ bereits angebrochen ist.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5249
2. Reaktionen mit kovalenten Übergangskomplexen	5250
3. Reaktionen mit nicht kovalent gebundenen Aktivierungskomplexen	5268
4. Enantioselektive Phasentransferreaktionen	5275
5. Asymmetrische Reaktionen in einer chiralen Cavität	5279
6. Zusammenfassung und Ausblick	5280

1. Einleitung

Bei der Organokatalyse werden chemische Reaktionen durch Zusatz substöchiometrischer Mengen von metallfreien, rein organischen Verbindungen beschleunigt.^[1]

Diese Art der Katalyse hat zwar erst kürzlich Eingang in die chemische Synthese gefunden, dennoch blicken organokatalytische Reaktionen schon auf eine beachtliche Geschichte zurück: Es gibt Hinweise auf die entscheidende Rolle derartiger Katalysen beim Aufbau von präbiotischen Schlüsselbausteinen wie Zuckern und bei der Verbreitung von Chiralität in lebenden Organismen.^[2] Dieser Hypothese zufolge haben Anreicherungen jeweils eines Enantiomers von Aminosäuren wie L-Alanin und L-Isovalin, die mit bis zu 15% ee in kohlenstoffhaltigen Meteoriten vorkommen, die Dimerisierung von Glycal sowie die Aldolreaktion von Glycal mit Formaldehyd katalysiert. Auf diese Weise entstanden Zuckerderivate mit beachtlichen Enantiomerenüberschüssen.

Obwohl auch organische Verbindungen seit den Anfängen der Chemie als Katalysatoren verwendet worden sind, konnten sie sich in der enantioselektiven organischen Katalyse erst in den letzten Jahren durchsetzen.^[3,4] Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist dem großen wissenschaftlichen Interesse zu verdanken, das neuen Forschungsfeldern häufig zuteil wird. Die Organokatalyse wird heute aber auch deswegen so stark beachtet, weil ihr gewaltiges Potenzial erkannt worden ist.^[3,4]

Dieser Aufsatz knüpft an eine frühere Übersicht von uns an.^[3a] Mit wenigen Ausnahmen werden daher nur Arbeiten zu enantioselektiven Reaktionen aus den letzten drei Jahren zitiert. Wir sind bemüht, ein umfassendes Bild des Forschungsgebiets zu vermitteln, wobei der Schwerpunkt auf den praktischen Anwendungen liegt. Sofern vorhanden, werden mechanistische Modelle zur Erläuterung der Reaktionsmechanismen vorgestellt.

Welches sind die neuesten Ideen in der Organokatalyse? Die Erkennung von „privilegierten“ Katalysatorklassen, die in vielen Reaktionen überlegene Ergebnisse liefern, ist sicher

einer der faszinierendsten Aspekte, und sie kann die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme stark beeinflussen.^[5] Einige organische und organometallische Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht nur eine, sondern gleich eine Vielzahl von chemischen Umsetzungen effizient vermitteln.^[6] Bei nahe verwandten Reaktionen wie Aldol- und Mannich-Reaktionen können die Ähnlichkeiten der Reaktionsprofile leicht verstanden und genutzt werden. Wenn ein Katalysator wie L-Prolin in einer Reaktion erfolgreich ist, kann man erwarten, dass er unter optimierten Bedingungen alle diese Reaktionen katalysiert.

Aber auch weniger eng verwandte Reaktionen werden von derselben Klasse von Katalysatoren unterstützt: So katalysieren chirale Thioharnstoffderivate und ihre Analoga die Hydrocyanierung von Iminen (Strecker-Reaktion) und asymmetrische Mannich-Reaktionen. Dieser Befund ist überraschend, wenn man bedenkt, dass Strecker- und Mannich-Reaktionen deutlich unterschiedliche Profile für Reaktivität und Stereoinduktion aufweisen. Kurzkettige Oligopeptide, die als Katalysatoren für asymmetrische Acylierungen etabliert sind, können auch selektive 1,4-Additionen vermitteln.

[*] Dr. P. I. Dalko

Laboratoire de Recherches Organiques associé au CNRS
ESPCI, 10 rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)
Fax.: (+33) 1-4079-4660

E-mail: peter.dalko@espci.fr

L. Moisan

CEA-SACLAY, Service de Marquage Moléculaire
et de Chimie Bioorganique
Bât 547, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex (Frankreich)

[**] Die Illustration stammt aus *El Libro de Juegos: los libros de ajedrez, dados e tablas* (Das Buch der Spiele: Schach, Würfeln und Brettspiele; um 1280) von Alfons X. von Kastilien. Alfons' wichtigstes Vermächtnis war die kulturelle Verständigung zwischen dem christlichen Abendland und dem muslimischen Orient. Dieses Bild kann auf die verschiedenen Formen der Katalyse übertragen werden: Hier schlägt die Organokatalyse eine Brücke zwischen Metallkomplex- und Enzymkatalyse, zwischen Synthesechemie und Bioanorganischer Chemie.

Cinchona-Alkaloide sind ein weiteres Beispiel für eine „privilegierte“ Katalysatorklasse.^[7] Ihre Fähigkeit zur Unterstützung eines erstaunlich breiten Spektrums von enantioselektiven Umwandlungen wird in diesem Aufsatz vorgestellt.

Mit organischen Katalysatoren wurden wichtige Fortschritte bei der Entwicklung von regiospezifischen Reaktionen erzielt. Die Ergebnisse haben weitreichende Konsequenzen: Philosophisch betrachtet verwischen die Grenzen zwischen Reaktionen, die von Enzymen katalysiert werden, und solchen, in denen kleine Moleküle als Katalysatoren wirken. Praktisch bedeutet das, dass die Substrate möglicherweise ungeschützt in der Synthese eingesetzt werden können.^[8,9]

Unser Verständnis der mechanistischen Details von Reaktionspfaden wird ständig besser. Organokatalytische Reaktionen verlaufen entweder über einen wesentlich „engen“ oder über einen wesentlich „offeneren“ Übergangszustand als Reaktionen, die von chiralen Metallkomplexen katalysiert werden. Die erste Klasse umfasst dabei Organokatalysatoren, die bei der Reaktion kovalent gebunden werden. Bei der zweiten Katalysatorklasse sind Wechselwirkungen wie die Bildung von Wasserstoffbrücken oder Ionenpaaren maßgebend für eine hohe Enantioselektivität. Das Potenzial von Wasserstoffbrücken ist erst kürzlich erkannt worden, und dieses Konzept eröffnet zweifelsfrei weite Perspektiven.^[10,11]

Schließlich konnte der Anwendungsbereich von organokatalytischen Reaktionen beträchtlich erweitert werden. Heute es gibt effiziente metallfreie Alternativen für typische Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen wie Suzuki-,^[12] Sonogashira-,^[13] Ullmann-,^[14] oder Heck-Kupplungen^[15] und Tsuji-Trost-Reaktionen.^[16] Die Entwicklung von komplexeren Katalysatoren hat nicht nur ihre Selektivität, sondern auch ihre Effizienz deutlich verbessert. Die Zahl von katalytischen asymmetrischen Reaktionen, in denen diese Katalysatoren die hohen Anforderungen an moderne Synthesemethoden erfüllen, steigt ständig.

So wie viele Metallzentren als Lewis-Säuren wirken, reagieren organische Katalysatoren mit Heteroatomen (vor allem N(O)-, P(O)- und S(O)-Gruppen) meist als Lewis-Basen. Aber auch neue Katalysatorklassen bilden sich heraus: Die Katalyse mit asymmetrischen Brønsted-Säuren wurde beispielsweise erst kürzlich entdeckt. Außerdem gewinnt die Entwicklung und Anwendung von synergistischen Systemen und bifunktionellen Katalysatoren, die zwei unterschiedliche Funktionen im selben Molekül aufweisen (z.B.

eine Lewis-Base- neben einer Brønsted-Säure-Einheit), zunehmend an Bedeutung.^[17]

Organokatalytische Methoden sind sehr aussichtsreich für die Entwicklung von Mehrkomponentenreaktionen und Tandemsequenzen. In Zukunft werden alle diese Reaktionen auch außerhalb der Hochschulforschung ihr Potenzial für die Synthese komplexer molekularer Strukturen in praktischen Anwendungen beweisen.

2. Reaktionen mit kovalenten Übergangskomplexen

2.1. Nucleophile Katalyse: die Aktivierung des Donors

Zurzeit werden vorrangig bifunktionelle Organokatalysatoren untersucht, die eine Lewis-Base- und eine Brønsted-Säure-Einheit enthalten.^[4c] Diese Verbindungen aktivieren sowohl den Donor als auch den Acceptor, was eine beachtliche Reaktionsbeschleunigung zur Folge hat.

An der überwiegenden Mehrheit der organokatalytischen Reaktionen sind Amine beteiligt:^[18] bei dieser asymmetrischen Aminkatalyse dienen Aminosäuren, Peptide, Alkalioide oder synthetische Stickstoffverbindungen als chirale Katalysatoren. Die meisten dieser Reaktionen verlaufen nach dem allgemeinen Enamin-Katalysezyklus oder als ladungsbeschleunigte Reaktionen über die Bildung von Iminiumionen-Intermediaten. Die beiden Aktivierungsmechanismen sind häufig komplementär und stellen daher Alternativen für die gleiche Umsetzung dar. Die Enaminbildung aktiviert einen Donor dadurch, dass die Elektronendichte an einem oder mehreren reaktiven Zentren erhöht wird. Umgekehrt kann ein Acceptor durch die Bildung eines Oniumsalzes aktiviert werden, was die Elektronendichte an einem oder mehreren reaktiven Zentren erniedrigt (Abbildung 1).

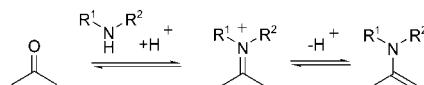


Abbildung 1. Die elektrophile oder nucleophile Aktivierung einer Carbonylgruppe durch ein sekundäres Amin.

2.1.1. Der allgemeine Enamin-Katalysezyklus^[19]

Chirale sekundäre Aminkatalysatoren können mit Ketonen oder Aldehyden Iminiumionen bilden. Diese Interme-



Peter I. Dalko wurde 1960 in Budapest (Ungarn) geboren. Er studierte Chemie an der Technischen Universität Budapest und promovierte bei Dr. S. D. Géro in Cif-sur-Yvette (Frankreich). Nach Postdoc-Aufenthalten bei Sir D. H. Barton an der Texas A&M University (USA) und bei Prof. Y. Kishi in Harvard schloß er sich der Arbeitsgruppe von Prof. J. Cossy am ESPCI in Paris an. Heute arbeitet er als Chargé de Recherche am CNRS an der Entwicklung neuer asymmetrischer Reaktionen.



Lionel Moisan wurde 1975 in Annemasse (Frankreich) geboren. Er studierte Chemie an der Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI) und erhielt im Jahre 2000 sein Diplôme d'Etudes Approfondies in Organischer und Bioorganischer Chemie von der Université Pierre et Marie Curie in Paris. Er arbeitet zurzeit in der Gruppe von Dr. C. Mioskowski bei Dr. B. Rousseau am Commissariat à l'Energie Atomique in Saclay an seiner Doktorarbeit.

diate reagieren durch Imin-Enamin-Tautomerie oder einen ähnlichen Mechanismus zu nucleophilen Enaminen, die leicht mit einem aktivierten π -Elektrophil, z.B. einem Aldehyd, Keton oder Azodicarboxylat, abgefangen werden können.

Zweifellos ist Prolin bisher der erfolgreichste Katalysator für Enaminreaktionen. Meist wird L-Prolin eingesetzt; dass aber prinzipiell beide Enantiomere von Prolin verfügbar sind,^[20] ist ein Vorteil gegenüber enzymatischen Methoden.^[21] Die Vielfalt von Reaktionen, die durch diese einfache Aminosäure katalysiert werden, ist bemerkenswert. Sie unterstützt auch Umsetzungen, für die natürliche Enzyme (Typ-I-Aldolasen) komplexe Strukturen entwickelt haben (Abbildung 2).^[19]

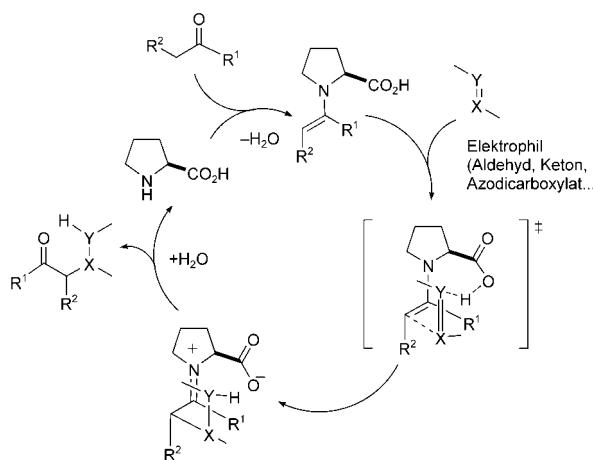


Abbildung 2. Der Enamin-Katalysezyklus von L-Prolin.

Warum ist gerade Prolin ein so guter Katalysator? Prolin ist die einzige natürliche Aminosäure mit einer sekundären Aminofunktion, und es hat deshalb einen höheren pK_a -Wert und eine erhöhte Nucleophilie. Prolin kann somit als Nucleophil mit Carbonylverbindungen oder Michael-Acceptoren zu Iminiumionen oder Enaminen reagieren. Da in diesen Reaktionen die Carboxyfunktion der Aminosäure als Brønsted-Säure wirkt, ist Prolin als difunktioneller Katalysator anzusehen.

Die außergewöhnlich hohe Enantioselektivität einiger Prolin-katalysierter Reaktionen erklärt sich dadurch, dass hochgradig organisierte Übergangszustände mit Wasserstoffbrückennetzwerken beteiligt sind. In allen Reaktionen ist die Protonenübertragung von der Amino- oder Carboxygruppe des Prolin auf das entstehende Alkoxid oder Imid entscheidend für die Ladungsstabilisierung und die Knüpfung einer C-C-Bindung im Übergangszustand.^[22] Während die meisten, wenn nicht gar alle Schritte in aminkatalysierten Umsetzungen Gleichgewichtsreaktionen sind, ermöglicht die hohe Nucleophilie Reaktionen der Katalysatoren mit im Medium vorliegenden Elektrophilen, die die Umsatzzahlen verringern. Dieser Nachteil kann durch Zugabe größerer Mengen billiger Katalysatoren ausgeglichen werden.

Nicht alle Enaminreaktionen werden durch L-Prolin unterstützt.^[23,24] So lassen sich bei der Dimerisierung oder Oligomerisierung von α -unverzweigten Aldehyden Konkur-

renzreaktionen nur schwer vermeiden. Reaktionen mit Acetaldehyd oder Acetophenon ergeben meist geringe Umsätze und Selektivitäten.

Prolin spielt auch weiterhin eine zentrale Rolle in der Aminokatalyse, es ist jedoch nicht der einzige Organokatalysator für Enaminreaktionen: Seine Vormachtstellung wird durch neue synthetische Analoga und komplexere Oligopeptide angefochten, und auch chirale Imidazolidinon-Katalysatoren liefern bei einigen Reaktionen höhere Ausbeuten und Selektivitäten (Abbildung 3).

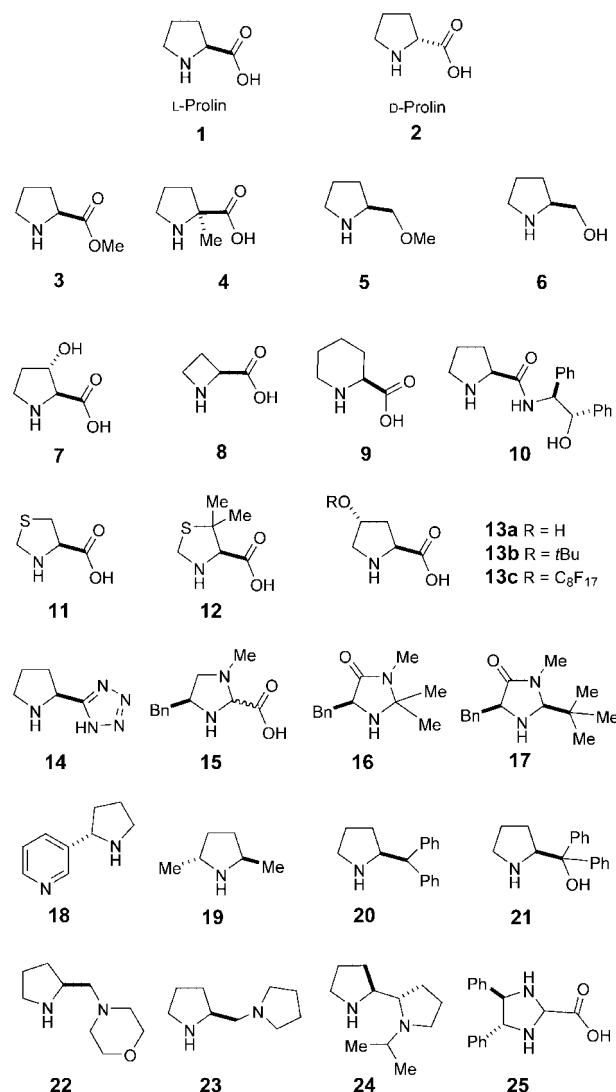
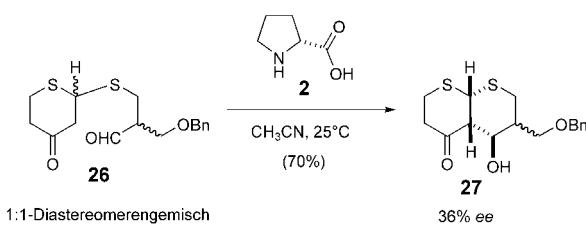


Abbildung 3. Als Organokatalysatoren verwendete Prolinanalog.

2.1.1.1. Aldolkondensationen^[25]

In den letzten 25 Jahren hat die L-Prolin-katalysierte Robinson-Anellierung kaum Beachtung gefunden, obwohl sie einen praktischen enantioselektiven Weg zum Wieland-Miescher-Keton bietet, das ein wichtiger Baustein für Totalsynthesen ist.^[26] Erfolgreiche Anwendungen in der Totalsynthese, wie bei der Synthese von Erythromycin durch Wood-

ward,^[27] wurden nur vereinzelt beschrieben. Bemerkenswerterweise konnte dabei der racemische Ketoaldehyd **26** in Gegenwart von D-Prolin (**2**) als Katalysator in einer Aldolreaktion umgesetzt werden (Schema 1). Alle Stereozentren des

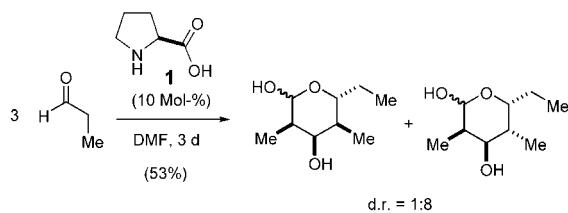


Schema 1. Die Prolin-katalysierte Epimerisierung und intramolekulare Aldolreaktion bei Woodards Synthese von Erythromycin. Bn = Benzyl.

Erythronolid-Gerüsts entstehen direkt oder indirekt bei dieser Reaktion, allerdings wurden nur mäßige 36% ee erzielt. Der Prozess hat jedoch große praktische Bedeutung, da das Produkt **27** durch Umkristallisieren leicht enantiomerenrein erhalten werden kann.

Neues Interesse für diese Reaktion weckte die Beobachtung, dass Prolin nicht nur intramolekulare^[28] sondern auch intermolekulare Reaktionen mit hohen Selektivitäten und Ausbeuten katalysiert (Schema 2).^[29] Schon früh wurden gekreuzte Aldolreaktionen entwickelt, bei denen Acetonederivate als Donoren in Gegenwart hoher Katalysatorkonzentrationen ($\geq 20\%$) mit Arylaldehyden oder α -Hydroxyaldehyden umgesetzt wurden. Um die relative Konzentration der Reagentien zu erhöhen und so die Reaktion zu beschleunigen, wurde eine Variante der Aldolreaktion (von Ketonen) mit Micellen in wässrigem Medium ausgearbeitet.^[29b] Normalerweise werden polare Lösungsmittel wie DMSO, DMF, Wasser oder ionische Flüssigkeiten verwendet.^[30] Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen unter hohem Druck effizienter verlaufen.^[31]

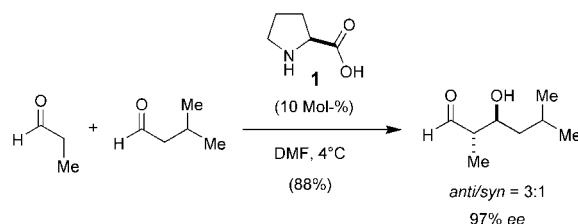
Die intermolekularen Aldolreaktionen wurden im Fall langsam reagierender Acceptoren durch die Selbstkondensation des Aldehyd- oder Ketondonors behindert, die wiederum für die Synthese cyclischer Dimere und Trimere genutzt werden kann (Schema 2).^[33]



Schema 2. Die Prolin-katalysierte Aldolreaktion von Propionaldehyd.

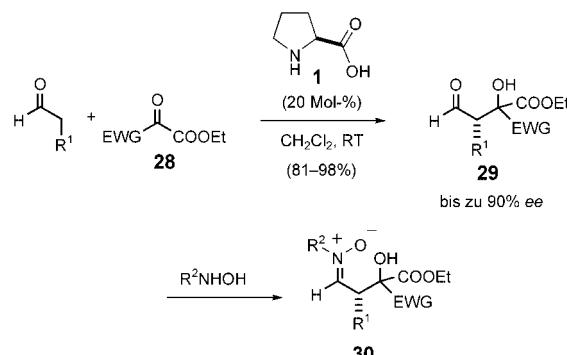
Die ersten gekreuzten Aldolreaktionen wurden mit Aldehyden als Acceptoren und Ketonen als Donoren entwickelt, und dieses Forschungsgebiet bleibt aktiv.^[32] Die Entwicklung von Reaktionen mit Aldehyden ist besonders schwierig, weil hier weniger stabile Enamin-Intermediate beteiligt sind als bei Reaktionen mit Ketonen. Bisher konnten

nichtmodifizierte Aldehyde als Nucleophile nur durch organokatalytische Reaktionen für die katalytische asymmetrische Synthese nutzbar gemacht werden.^[34] Sowohl den Reaktionsbedingungen als auch der Wahl des Acceptors kommt dabei entscheidende Bedeutung zu: Um die Selbstkondensation zu unterdrücken, sollte die Reaktionstemperatur bei 4°C gehalten werden. Die geringen Reaktivitätsunterschiede der Aldehydkomponenten gegenüber den Katalysatoren können erhöht werden, indem man die reaktivste (nucleophile) Komponente langsam zugibt.^[35] Es ist bemerkenswert, dass unter diesen Bedingungen nur ein einziges Regiosom der gekreuzten Aldolprodukte erhalten wird, wenn sowohl der Aldol-Donor als auch der Acceptor enolisierbare α -Methylenprotonen aufweisen (Schema 3). Mit geringeren Katalysatorkonzentrationen (10 Mol-%) verläuft die Reaktion gleichermaßen effizient.



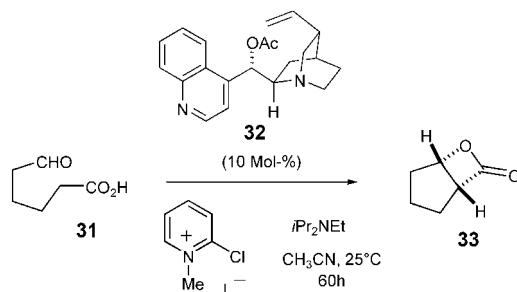
Schema 3. Intermolekulare Prolin-katalysierte gekreuzte Aldolreaktion.

Die gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden kann auch durch den Einsatz von nicht enolisierbaren Acceptoren wie Diethylketomalonat (**28**, EWG = CO₂Et) erleichtert werden (Schema 4).^[36] Der Zusatz von Hydroxylaminen nach Abschluss der Aldolreaktion führt zu den sonst schwer zugänglichen β -Hydroxynitronen.^[37]



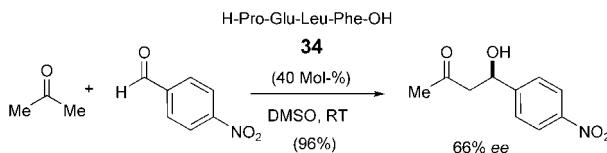
Schema 4. Aldolreaktion von Aldehyden mit aktivierten Carbonylverbindungen. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Als Alternativen zu Prolin wurden Systeme mit Cinchona-Alkaloiden oder Oligopeptiden für nucleophile organokatalytische Aldolreaktionen entwickelt. Die asymmetrische intramolekulare Aldolreaktion von **31** wurde durch das *O*-acetylierte Cinchona-Alkaloid **32** katalysiert; das Aldolprodukt cyclisiert *in situ* zum bicyclischen β -Lacton **33** (Schema 5).^[38] Ester, Carbamate und Carbonate des Cinchona-Alkaloid-Katalysators liefern ähnliche Enantioselektivitäten.



Schema 5. Cinchona-Alkaloid-katalysierte intramolekulare Aldolreaktion mit Lactonbildung.

Oligopeptide wie **34** mit N-terminalen Prolinbausteinen sind anstelle von L-Prolin als Katalysatoren eingesetzt worden (Schema 6).^[39] Der Vorteil dieses Systems liegt in seiner modularen Struktur: Der Katalysator kann für bestimmte Substrate und Reaktionsbedingungen optimiert werden.



Schema 6. Oligopeptid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion.

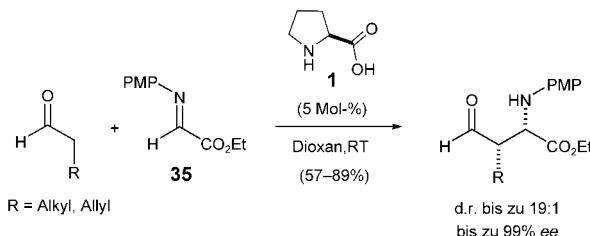
2.1.1.2. Mannich-Reaktionen^[40]

Wenn die Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner in organokatalytischen Mannich-Reaktionen richtig abgestimmt sind, können viele Acceptoren, Donoren und Amine in zahlreichen polaren Lösungsmitteln umgesetzt werden. Die Reaktion toleriert zudem geringe Mengen Wasser, das allerdings verlangsamt wirkt.

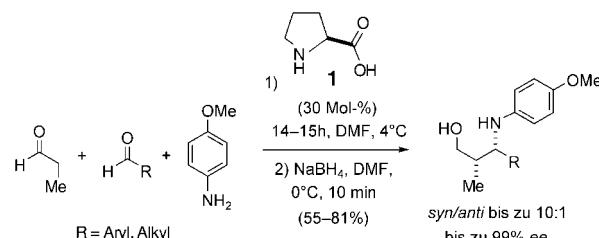
Organokatalytische Mannich-Reaktionen können als Dreikomponenten-Eintopfreaktionen oder als Umsetzungen der zuvor hergestellten (geschützten) Imine mit den Aldol-Donoren ausgeführt werden. Prolin liefert in beiden Varianten zumeist gute Ausbeuten und hohe Stereoselektivitäten. Bei der ursprünglichen Mannich-Reaktion lieferten Arylaldehyde die höchsten Selektivitäten.

Die Mannich-Reaktion der drei Komponenten Keton, Aldehyd und *p*-Anisidin bietet in Gegenwart von Prolin einen Zugang zu enantiomerenangereicherten β-Amino-Carbonylverbindungen durch eine Eintopfreaktion.^[41] Erst kürzlich wurde eine Variante dieser Reaktion beschrieben, bei der zuvor hergestellte Imine wie *N*-PMP-geschütztes α-Iminoethylglyoxylat (**35**) eingesetzt werden (Schema 7). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Minimierung von Nebenreaktionen; als Aldol-Donoren können sowohl Ketone als auch Aldehyde verwendet werden.^[34]

Überraschenderweise kann die gekreuzte Mannich-Reaktion schneller ablaufen als die konkurrierende gekreuzte Aldolreaktion (Schema 8).^[42–44] Die gekreuzte Mannich-Reaktion mit drei Komponenten verläuft unter 0°C mit höherer



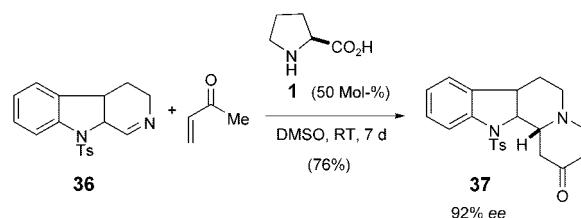
Schema 7. Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion von Aldehyden mit *N*-PMP-Iminoethylglyoxylat. PMP = *p*-Methoxyphenyl.



Schema 8. Prolin-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion mit Aldehyden als Dreikomponenten-Eintopfreaktion.

Stereo- und Chemoselektivität ($k_{\text{Mannich}} > k_{\text{Aldol}}$). Bei Reaktionen mit elektronenreichen Arylaldehyden als Acceptoren konnte die Katalysatormenge reduziert werden.

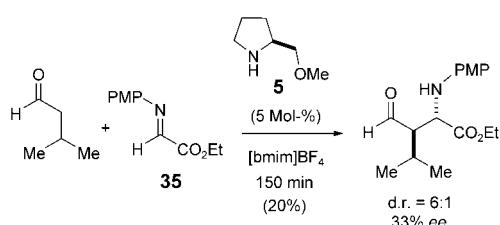
Diese Reaktionen eignen sich hervorragend für Tandemprozesse, und vielfältige derartige Umsetzungen wurden beschrieben. Schema 9 zeigt ein Beispiel für eine Tandem-



Schema 9. Asymmetrische Tandemsequenz aus einer Mannich- und Michael-Reaktion, katalysiert durch L-Prolin. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Michael-Mannich-Reaktion: Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Addition von Methylvinylketon an das β-Carbolin **36** führt zu der tetracyclischen Vorstufe **37** für die Synthese von Yohimbin und Deserpidin.^[45] In einigen Fällen verbesserte die Zugabe von 50–100 Äquivalenten Wasser die Selektivität, ein weiterer Zusatz von Wasser verlangsamt die Reaktion allerdings erheblich.

Prolin-katalysierte Mannich-Reaktionen verlaufen interessanterweise mit entgegengesetzten Diastereo- und Enantioselektivitäten wie die entsprechenden Aldolreaktionen.^[22a] Meist werden die *syn*-Addukte als Hauptisomere erhalten. Eine *anti*-Addition beobachtet man dagegen bei der Reaktion von *N*-PMP-geschütztem α-Iminoethylglyoxylat (**35**) mit Aldehyden in Gegenwart des Katalysators (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SMP, **5**; siehe Beispiel in Schema 10).^[46]



Schema 10. Synthese des anti-Produkts durch eine SMP-katalysierte Mannich-Reaktion im ionischen Lösungsmittel $[bmim]BF_4$.
 $bmim = 1\text{-Butyl-3-methylimidazolium}$.

Aldol- und Mannich-Reaktionen haben ähnliche Energieprofile. Verschiedene Modelle sind vorgeschlagen worden, um die Stereoselektivität dieser Umwandlungen zu erklären. Laut kinetischen und stereochemischen Befunden ist bei der intramolekularen wie auch bei der intermolekularen Aldoladdition nur ein Prolinmolekül am Übergangszustand beteiligt.^[22c] Frühere Untersuchungen gingen von der Bildung eines sechsgliedrigen Rings mit Sesselkonformation gemäß dem Zimmerman-Traxler-Modell aus, heute ist jedoch bekannt, dass nicht nur die Konformation des Sechsringes ausschlaggebend ist: Im bevorzugten Übergangszustand der Aldolreaktion sollte sich die Carboxyfunktion in *anti*-Stellung bezüglich der entstehenden C-C-Bindung befinden, während die Carbonylfunktion des Aldehyds in pseudoäquatorialer Position die konfigurationsbestimmende Protonenübertragung von der Carboxyfunktion des Prolins auf das Alkoxid erleichtern sollte (Abbildung 2 und 4).^[22] Bei der Aldolreak-

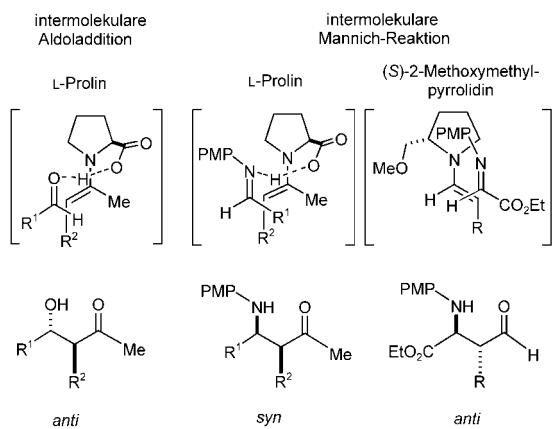


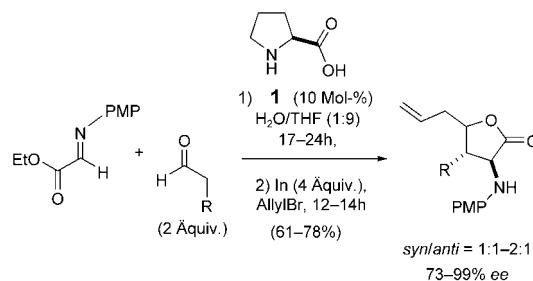
Abbildung 4. Vorgeschlagene Übergangszustände (oben) und Produkte (unten) von Aldol- und Mannich-Reaktionen.

tion kann sich der Substituent des Aldehyds in pseudoäquatorialer Stellung befinden. Da für das Imin die *E*-Konfiguration energetisch günstiger ist als die *Z*-Konfiguration, muss der Substituent in der Mannich-Reaktion hingegen eine pseudoaxiale Anordnung einnehmen. Dieser Unterschied erklärt die entgegengesetzten Selektivitäten von Prolin-katalysierten Mannich- und Aldolreaktionen.

Eine detaillierte Studie hat gezeigt, dass Katalysatoren, die sich von Prolin durch Einführung zusätzlicher Heteroatome oder Entfernen der Carboxyfunktion ableiten, weniger effizient sind als die Stammverbindung.^[47]

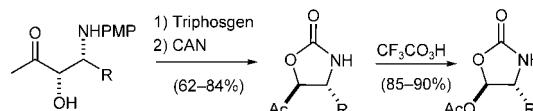
Ein Nachteil von Prolin- wie auch SMP-katalysierten Mannich-Reaktionen sind die langen Reaktionszeiten. Diese werden erheblich (um den Faktor 4–50) verkürzt, wenn anstelle gängiger organischer Lösungsmitteln ionische Flüssigkeiten wie $[bmim]BF_4$ oder $[bmim]PF_6$ eingesetzt werden.^[48,49] Dabei genügt bereits 1 Mol-% Katalysator, um annehmbare Reaktionszeiten (etwa 2 Stunden) zu erzielen. Bei ähnlichen Enantioselektivitäten erhält man zudem oft höhere Ausbeuten als bei Reaktionen in organischen Lösungsmittel. Die höheren Reaktionsgeschwindigkeiten könnten auf die Aktivierung des Imin-Elektrophils durch das ionische Lösungsmittel zurückzuführen sein.

Mannich-Reaktionen konnten mit Hydrocyanierungen,^[50] Allylierungen^[51] oder konjugierten Additionen^[52] zu Dominoreaktionen kombiniert werden. Aus einfachen Ausgangsmaterialien wurden auf diese Weise komplexe Strukturen mit definierten Stereozentren aufgebaut (Schema 11).



Schema 11. Asymmetrische Eintopfsynthese von allylsubstituierten Aminosäurederivaten.

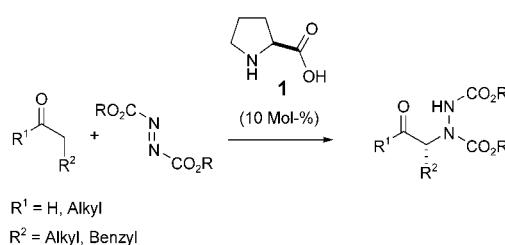
Die Umwandlung der Primärprodukte in synthetisch wertvolle Zwischenprodukte war ebenfalls Gegenstand vieler Untersuchungen. Schema 12 zeigt eine kurze Sequenz mit Baeyer-Villiger-Oxidation, bei der fast keine Racemisierung auftritt; als Produkte entstehen mit hohen Enantiomerenüberschüssen polyfunktionelle (Acyloxy)oxazolidinone, die leicht in 4-Alkyl-2-oxazolidinone oder geschützte β -Aminoalkohole umgewandelt werden können.^[53]



Schema 12. Umwandlung von Mannich-Addukten in 5-Acetoxy-oxazolidin-2-one.

2.1.1.3. α -Aminierungen^[54]

Die elektrophile Addition von substituierten Azodicarbonylaten an reaktive Enamine, die *in situ* aus Aldehyden^[55a,b] oder Ketonen^[55c] und einer katalytischen Menge chiraler sekundärer Amine hergestellt werden, liefert chirale α -Hydrazino-Carbonylverbindungen (Schema 13).^[55] Diese Reaktion öffnet einen Zugang zu α -Aminosäuren und α -Aminoalkoholen. Unsymmetrische Ketone reagierten bei dieser Aminierung regioselektiv auf der höher substituierten Seite.

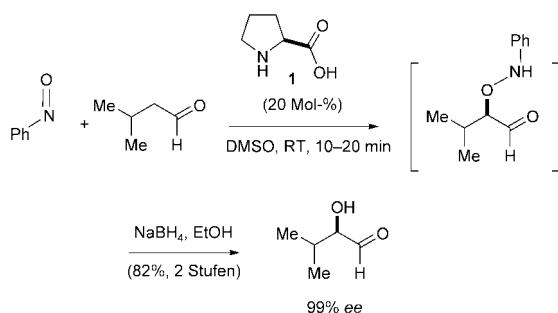


Schema 13. Prolin-katalysierte α -Aminierung von Aldehyden und Ketonen.

Die Reaktion kann auch genutzt werden, um mit α -substituierten Aldehyden als Donoren enantiomerenangereichte tertiäre Amine herzustellen.^[56] Sowohl L-Prolin (**1**) als auch die strukturell ähnliche L-Azetidincarbonsäure (**8**) katalysieren diese Umwandlung; Prolin lieferte dabei höhere Enantioselektivitäten.

2.1.1.4. α -Aminoxylierungen von Aldehyden und Ketonen

Wie in Abschnitt 2.1.1.1 angesprochen, eignen sich Aldehyde nur schlecht als Donoren in Enaminreaktionen, da sie eine konkurrierende Selbstkondensation eingehen. Bei α -Hydroxylierungen kann diese unerwünschte Reaktion zurückgedrängt werden, indem Nitrosobenzol als Acceptor verwendet wird (Schema 14).^[57] Die höhere Reaktivität von



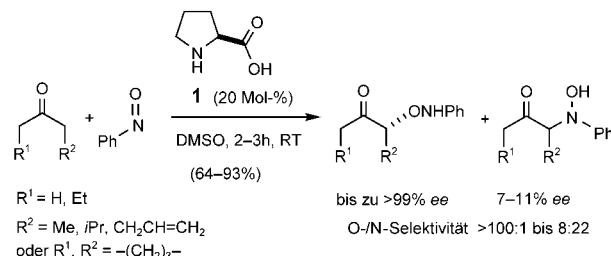
Schema 14. L-Prolin-katalysierte Aminoxylierung von Aldehyden.

Nitrosobenzol vermindert drastisch die Tendenz zur Selbstaldolisierung, und es können fast äquimolare Mengen des Aldehyds eingesetzt werden. Die Reaktionen laufen verglichen mit anderen Prolin-katalysierten Umsetzungen außergewöhnlich schnell ab.

Der O-selektive Angriff des Enamins ist eine weitere interessante Facette der Umwandlung: Nitroso-Aldolreaktionen verlaufen im Gegensatz dazu über einen selektiven Angriff am N-Atom.^[58] Der Nitrosoaldehyd konnte durch eine Dominosequenz mit einer Indium-vermittelten Allylierung abgefangen werden, die *syn*- oder *anti*-1,2-Diole in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten ergab.^[59]

Ausgezeichnete Chemo- und Regioselektivitäten sowie hohe Enantiomerüberschüsse ($ee > 99\%$) wurden bei der direkten α -Aminoxylierung von cyclischen und acyclischen Ketonen erzielt.^[60] Bei Ketonen mit zwei Enolformen ist eine

doppelte Aminoxylierung möglich; dieser doppelte Angriff lässt sich durch langsame Zugabe der Nitroso-Elektrophile jedoch gezielt umgehen (Schema 15).



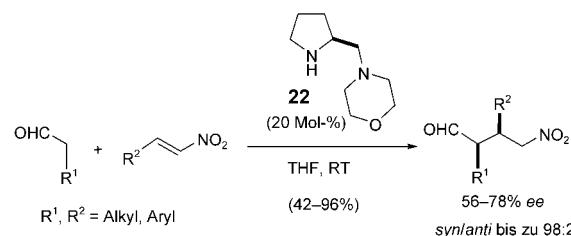
Schema 15. Prolin-katalysierte α -Aminoxylierung von Ketonen.

Höhere Ausbeuten und Selektivitäten wurden bei langsamer Zugabe von Nitrosobenzol zu einer Lösung des Ketons in DMF erhalten.^[61] So konnten die Homodimerisierung von PhNO und die doppelte Aminoxylierung des Ketons vermieden werden, und bei Ausbeuten von 96 % wurden Enantioselektivitäten von über 99 % erzielt.

Ein ähnlicher Enaminmechanismus wie für Aldol- und Mannich-Reaktionen (siehe Abschnitt 2.1.1.2), liefert eine ideale Erklärung für die Stereoselektivität der Reaktion.^[22, 64d]

2.1.1.5. Asymmetrische konjugierte Additionen^[62, 63]

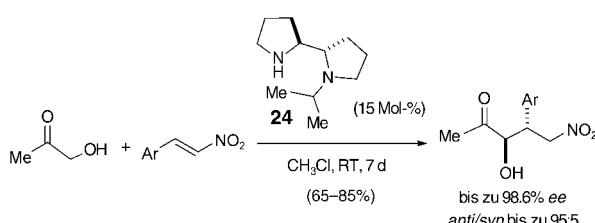
Im Unterschied zu Aldolreaktionen gelingen Prolin-katalysierte konjugierte Additionen von enolisierbaren Carboonylverbindungen an aktivierte Olefine lediglich mit bescheidenen Enantioselektivitäten.^[64] Höhere Enantioselektivitäten konnten mit dem strukturell eng verwandten Katalysator (*S*)-2-(Morpholinomethyl)pyrrolidin (**22**) erzielt werden, der bei der *syn*-selektiven Addition von Ketonen und Aldehyden an *trans*- β -Nitrostyrol untersucht wurde (Schema 16).^[65]



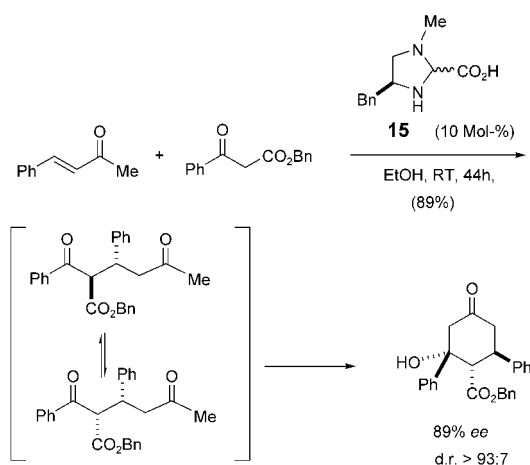
Schema 16. (*S*)-2-(Morpholinomethyl)pyrrolidin-katalysierte Michael-Addition von Aldehyden an Nitroolefine.

Interessanterweise vermittelt *N*-Isopropyl-2,2'-bipyrrolidin (*i*PPB, **24**) eine *anti*-selektive Michael-Addition. Die Umkehrung der Diastereoselektivität bei Reaktionen mit α -Hydroxyaceton kann mit einer *Z*-Enamin-Zwischenstufe erklärt werden, die durch die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen der OH-Gruppe und dem tertiären Stickstoffatom des Katalysators begünstigt wird (Schema 17).^[66]

Zum Vergleich zeigt Schema 18 die konjugierte Addition unter elektrophiler Aktivierung durch die strukturell ähnliche Imidazolidin-2-carbonsäure **15** (siehe Abschnitt 2.2.1.1).



Schema 17. (*S,S*)-*N*-(2-Propyl)-2,2'-bipyrrolidin(iPBP)-katalysierte asymmetrische Addition eines Hydroxyketons an β -Nitrostyrole.

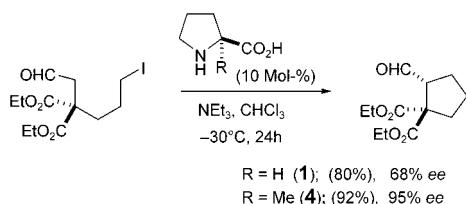


Schema 18. Domino-Michael-Aldol-Reaktion von β -Ketoestern mit α,β -ungesättigten Ketonen.

Im Sinne einer Dominoreaktion kann bei geeigneten Substraten eine intramolekulare Aldolreaktion (mit nucleophiler Aktivierung) folgen, die vom gleichen Katalysator unterstützt wird.^[67] Die Reaktion liefert Cyclohexanone mit drei oder vier benachbarten Stereozentren mit hohen Enantiomeren- und Diastereomerenüberschüssen (Schema 18). Diese Umwandlung scheint allgemein anwendbar zu sein: Aus β -Aryl- oder β -Heteroaryl- β -ketopropionsäureestern und α,β -ungesättigten Ketonen erhält man wertvolle Bausteine für die Synthese komplexer Verbindungen.

2.1.1.6. *S_N2*-Alkylierungen

Kürzlich ist eine effiziente intramolekulare Alkylierung von Iodaldehyden beschrieben worden, die durch Proline-Derivate katalysiert wird.^[68] Die besten Ergebnisse wurden mit (*S*)- α -Methylprolin erzielt, das sowohl schneller als auch enantioselektiver reagiert als *L*-Prolin (Schema 19). Der

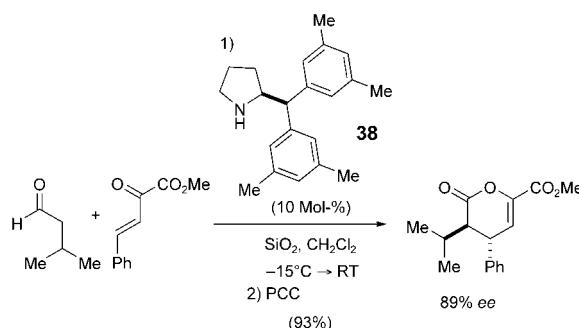


Schema 19. Direkte asymmetrische intramolekulare α -Alkylierung von Aldehyden: Einfluss der β -geminalen Substitution.

Mechanismus des enantiodifferenzierenden Schritts wurde zwar nicht vollständig aufgeklärt, für die Selektivität des wirksamsten Katalysators wurde aber eine Erklärung vorgeschlagen: Die α -Disubstitution führt demnach dazu, dass zur Minimierung der 1,3-Allylspannung das Gleichgewicht zugunsten der *anti*-Form des Enamins verschoben wird.

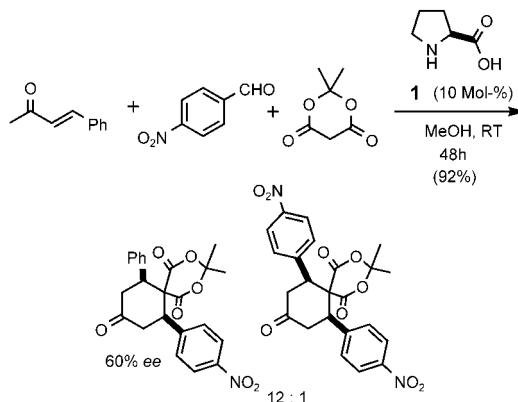
2.1.1.7. [4+2]-Additionen

Organokatalytische chirale [4+2]-Additionen mit inversem Elektronenbedarf haben ähnliche Reaktionsprofile wie die wenig selektiven konjugierten Additionen. Trotzdem sind die Ausbeuten und die Enantiomerenüberschüsse (bis zu 94% ee) bei den [4+2]-Additionen normalerweise hoch. Chirale sekundäre Amine liefern mit Aldehyden elektronenreiche Enamine, die anschließend als Dienophile mit Enonen reagieren (Schema 20).^[69] Für eine katalytische Reaktionsführung ist die Zugabe einer geringen Menge Kieselgel erforderlich, das die Umwandlung des Halbaminals zum Acetal unter Freisetzung des Katalysators unterstützt.



Schema 20. Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

Durch Enaminkatalyse können auch aus α,β -ungesättigten Ketonen in situ Dienkomponenten erzeugt werden, die mit Nitroalkenen reagieren^[70] oder als eine von drei Komponenten in einer Knoevenagel/Diels-Alder-Sequenz eingesetzt werden (Schema 21).^[71] Diese Dominoreaktion liefert hoch substituierte Spiro[5,5]undeca-1,5,9-trione mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten.

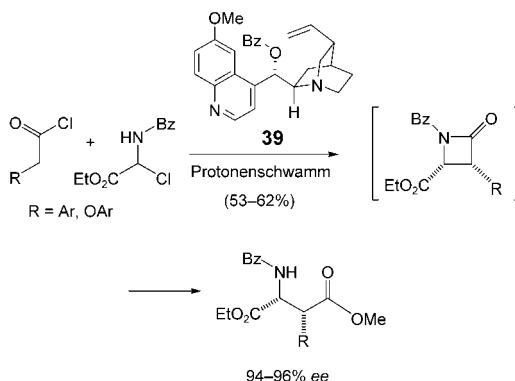


Schema 21. Die asymmetrische Knoevenagel/Diels-Alder-Dominoreaktion mit drei Komponenten.

2.1.2. [2+2]-Cycloadditionen

Der Mechanismus von [2+2]-Cycloadditionen mit chiralen tertiären Aminen als Katalysatoren ähnelt demjenigen von Ammoniumylid-Reaktionen (Abschnitt 2.1.5).^[3a]

Die effizientesten chiralen Katalysatoren für die Dimerisierung von Ketenen und verwandte Cycloadditionen zwischen Ketenen und C=O- oder C=N-Verbindungen sind Cinchona-Alkaloide. Für die Ketenbildung aus Acylchloriden stehen nicht nur lösliche Basen wie „Protonenschwamm“ oder 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorin (BEMP) zur Verfügung, sondern auch feste Basen wie K₂CO₃,^[72] NaH,^[73] NaHCO₃^[74] oder polymergebundenes BEMP.^[75] Besonders wenn Protonenschwamm oder Hünig-Base in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, können Nebenreaktionen gegenüber der [2+2]-Cycloaddition bevorzugt sein.^[76] Die Dimerisierung gelingt ohne Epimerisierung der neu gebildeten Stereozentren, wenn das Ketenreagens nicht auf pyrolytischem Wege erzeugt wird oder wenn O-funktionalisierte Derivate wie O-Bz-, O-nPr- oder O-Trimethylsilyl(TMS)-Chinin oder -Chindin eingesetzt werden (Schema 22).^[77]



Schema 22. Benzoylchinin-katalysierte asymmetrische Eintopfsynthese von β-Aminosäure-Derivaten. Bz = Benzoyl.

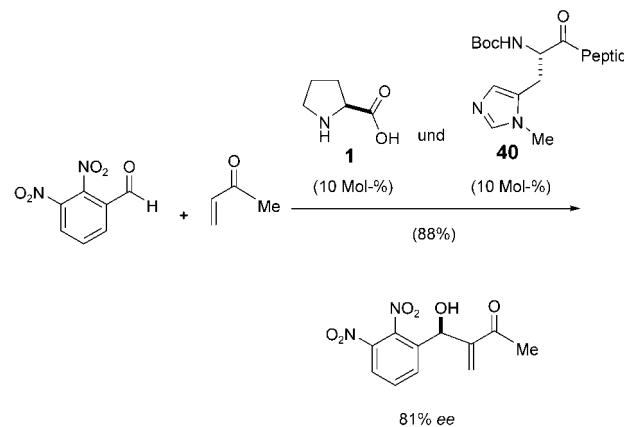
Aldehyde reagieren mit Ketenen hoch selektiv und mit guten Ausbeuten zu den entsprechenden β-Lactonen.^[78] Dieses Verfahren wurde auch auf die Addition von Ketenen an Imine zu β-Lactamen ausgedehnt.^[78c] Ein Beispiel dafür ist die Herstellung von β-substituierten Asparaginsäurederivaten durch enantioselektive [2+2]-Cycloaddition mit einem Cinchona-Alkaloid als Katalysator in einer Eintopfreaktion (Schema 22). Bei dieser Variante übernimmt der chirale nucleophile Katalysator Benzoylchinin vier verschiedene Aufgaben: 1) Die katalytische Dehydrohalogenierung des Säurechlorids zur Bildung des Ketens, 2) die Dehydrohalogenierung des α-Chloramins zur Bildung des Imins, 3) die Vermittlung der Cycloaddition zu den β-Lactam-Zwischenstufen und schließlich 4) die Ringöffnung zur Bildung der Asparaginsäurederivate. Alle Schritte beruhen auf der Übertragung von Protonen vom nucleophilen Katalysator auf einen nicht nucleophilen Protonenschwamm und natürlich auf der Nucleophilie der Chininderivate.

Für eine kontinuierliche Variante der β-Lactamsynthese wurde ein Reaktorsystem entwickelt.^[79] Die einzelnen Schritte laufen in einer Folge von Säulen ab, die die entsprechenden festphasengebundenen Reagenzien enthalten. Durch diese Trennung der Reaktionsschritte (Erzeugung des reaktiven Ketens, Erzeugung des Imins, Cycloaddition) und die Kombination mit einem abschließenden Reinigungsschritt konnte das β-Lactam rein erhalten werden.

2.1.3. Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion^[80]

Nucleophile Amine oder Phosphane katalysieren die Addition von Aldehyden an elektronenarme Alkene,^[81] die zu funktionalisierten Allylalkoholen als wertvollen Synthesebausteinen führt. Dabei gelten die organokatalytischen Reaktionen als weniger enantioselektiv und langsamer als Verfahren mit Metallkatalysatoren. Mit wenigen Ausnahmen liegen die Enantiomerenüberschüsse unter 50 % ee, sodass hier reichliche Möglichkeiten für Verbesserungen bestehen.^[82] Bisher wurden meist Cinchona-Alkaloide als Organokatalysatoren eingesetzt. Eine direkte Korrelation zwischen dem pK_a-Wert und der Aktivität der Chinuclidin-Katalysatoren konnte nachgewiesen werden: Mit steigendem pK_a-Wert nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit zu.^[83] Protonendonatoren wie Methanol, Triethanolamin, Formamid und Wasser beschleunigen die Reaktion als Additive zusätzlich.

Obwohl Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren weiterhin eine wichtige Rolle für asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen spielen, bieten Peptidkatalysatoren inzwischen Alternativen. Ein interessanter Fortschritt besteht im Einsatz einer Kombination aus nucleophilem Katalysator (Cinchona-Alkaloid oder Peptid **40**) und Prolin oder prolinhaltigen Oligopeptiden als Co-Katalysatoren in einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit Methylvinylketon (Schema 23).^[84,85]

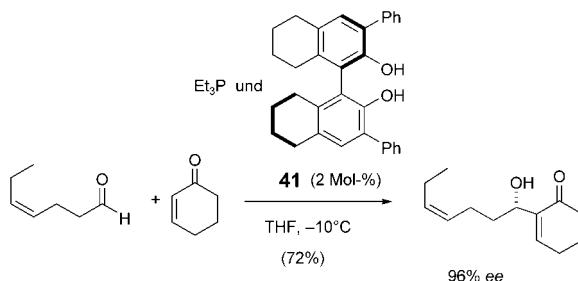


Schema 23. Synergetische Wirkung eines Peptidkatalysators und L-Prolin bei der enantioselektiven Baylis-Hillman-Reaktion.

Der Co-Katalysator beschleunigt die Reaktion und verbessert die Enantiomerenüberschüsse; im Fall von L-Prolin zeigte sich jedoch, dass der Einfluss der Konfiguration des Additivs gering ist.^[84b,85] Nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen dem nucleophilen Katalysator und dem Co-Kataly-

sator wurden als Erklärung für die synergetische Wirkung vorgeschlagen.

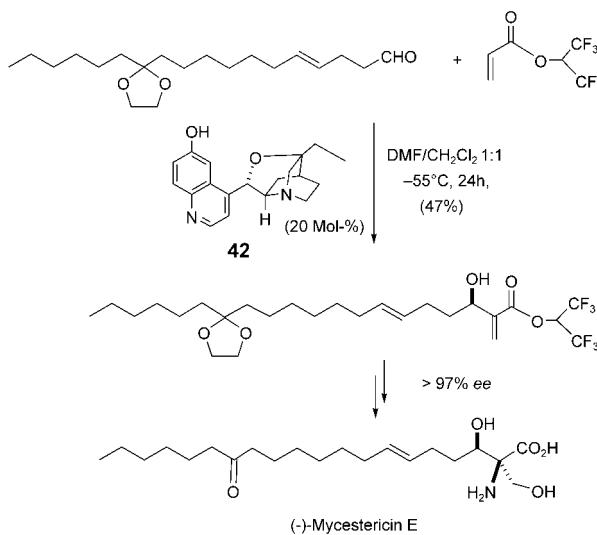
Auch Systeme aus chiralen Brønsted-Säuren wie **41** und achiralen Trialkylphosphananen können bei der enantioselektiven Addition von Aldehyden an cyclische Enone verwendet werden (Schema 24).^[86] Die Brønsted-Säure unterstützt ver-



Schema 24. In Gegenwart einer chiralen Brønsted-Säure führt die asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit achiralen Phosphankatalysatoren zu einem chiralen Produkt.

mutlich die Addition an das konjugierte System. Auch während der enantioselektivitätsbestimmenden Addition des Enolats an den Aldehyd bleibt die Brønsted-Säure über eine Wasserstoffbrücke an das Enolat gebunden.

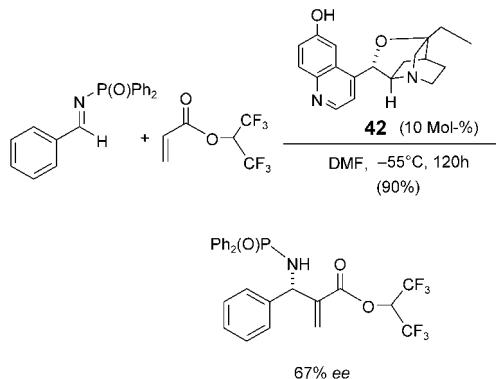
Die asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion wurde bei der Synthese von (–)-Mycestericin,^[87] einem starken Immunsuppressor, und von Epopromycin B,^[88] einem Inhibitor der Zellwandsynthese in Pflanzen, angewandt (Schema 25). Beiden Synthesen gemeinsam ist die



Schema 25. Asymmetrische Synthese von (–)-Mycestericin E.

Verwendung des β-Isocupreidin-Organokatalysators **42** sowie der Einsatz von Hexafluoracrylat, das sich in früheren Untersuchungen als deutlich reaktiver erwiesen hatte als der entsprechende Methylester.

Aktivierte Imine können auch als Akzeptoren in der β-Isocupreidin-katalysierten Morita-Baylis-Hillman-Reaktion dienen (Schema 26).^[89] β-Isocupreidin ist hierbei wesentlich effizienter als das entsprechende Chinidinderivat. Bei der beschriebenen Reaktion erhält man hauptsächlich das *S*-Addukt, mit Aldehyden entsteht hingegen das *R*-Addukt.^[89a]



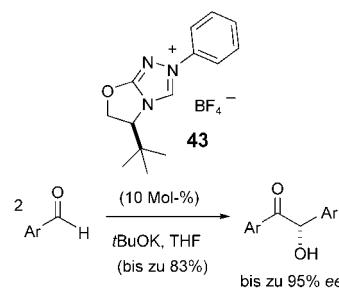
Schema 26. Die β-Isocupreidin-katalysierte Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eines aktivierten Imins mit einem Acrylat.

2.1.4. Asymmetrische Synthesen mit Carben-Katalysatoren

2.1.4.1. Die Benzoinkondensation^[90]

Die Umpolung von Aldehyden für eine asymmetrische Addition an einen anderen Aldehyd oder ein Imin wird durch Heteroazoliumsalze als Nucleophile in Kombination mit einer Base vermittelt.

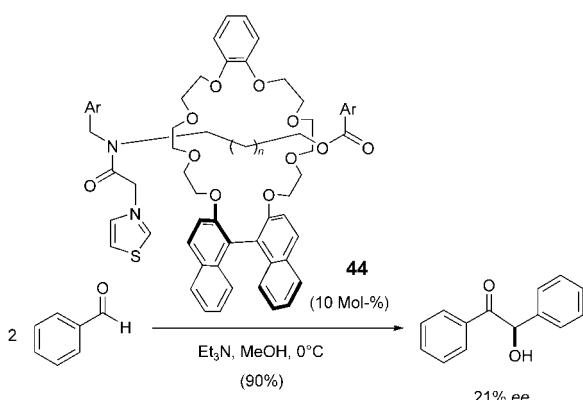
Die asymmetrische Benzoinkondensation von Arylaldehyden ist mit dem von **43** abgeleiteten Wanzlick-Carben-Katalysator durchgeführt worden (Schema 27).^[91] Die starre



Schema 27. Chirale Benzoinkondensation mit dem Triazoliumsalz **43** als Katalysator.

bicyclische Struktur des Katalysators und die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylgruppe sind entscheidend für die hohen Enantiomerenüberschüsse (53–95 % ee).

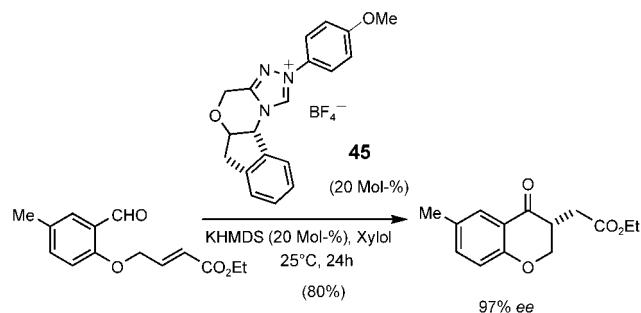
Die asymmetrische Benzoinkondensation kann auch von einem Rotaxan-Katalysatorsystem unterstützt werden (Schema 28).^[92] Die Besonderheit dieses Systems ist das Zusammenspiel einer Achse, die das katalytische Zentrum enthält, mit einem Ring, auf dem sich das chirale Templat befindet. Dieses System ist zwar wenig effizient, seine Originalität regt jedoch zu weiteren Untersuchungen an.



Schema 28. Chirale Benzoinkondensation mit einem Rotaxankatalysator. Ar = 3,5-Di-*tert*-butylphenyl.

2.1.4.2. Die Stetter-Reaktion

Die intramolekulare 1,4-Addition eines Aldehyd-Nucleophils an einen konventionellen Michael-Acceptor (Stetter-Reaktion) wird durch das strukturell verwandte chirale Triazoliumsalz **45** katalysiert (Schema 29).^[93] Die Indano-



Schema 29. Chirale Stetter-Reaktion mit dem Tetrazoliumsalz **45** als Katalysator. KHMDS = Kalium-hexamethyldisilazid.

gruppe des effizientesten Katalysators geht auf ein bei Merck entwickeltes Aminoindanol zurück, das sowohl für chirale Derivatisierungen und Trennungen als auch als Ligand in asymmetrischen Synthesen verwendet wurde. Die Reaktion bewährte sich bei der Synthese von Chromanen (bis zu 97 % ee).^[93] Durch die Funktionalisierung des Phenylsubstituenten am Stickstoffatom wurden die elektronischen Eigenschaften des Katalysators optimiert. KHMDS war als Base am besten geeignet, Xylool erwies sich als das beste Lösungsmittel für die Reaktion.

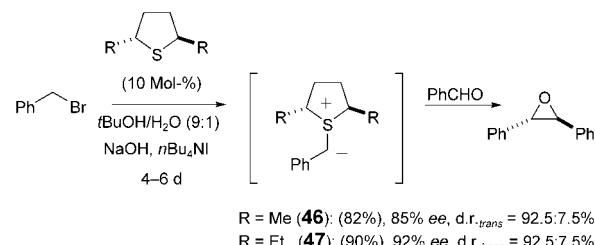
2.1.5. Asymmetrische Reaktionen mit Ylidintermediaten

Ylide können durch Alkylierung von chiralen Dialkylsulfiden oder Trialkylaminen mit Halogenverbindungen wie Benzylbromid oder durch Carbentransfer hergestellt werden. Um effiziente Umsätze zu erzielen, werden die Reaktionen unter Phasentransferbedingungen durchgeführt; dabei ist der chirale Katalysator nicht mit dem Phasentransferkatalysator identisch.

2.1.5.1. Epoxidierungen

Schwefelylide reagieren mit Aldehyden bevorzugt zu den *trans*-Isomeren der Epoxide. Während sich die asymmetrische Epoxidierung mit stöchiometrischem Zusatz von Schwefelyliden als Synthesemethode in der Organischen Chemie etabliert hat,^[94] treten bei der katalytischen Variante Schwierigkeiten auf: Probleme bereitet nicht nur die Substratkompabilität, sondern auch die Kontrolle der absoluten und der relativen Konfiguration, die in diesen Systemen gegenläufige Abhängigkeiten zeigen. Diese Tendenzen können mit der Stabilität der Ylidintermediate erklärt werden.^[95] Hohe *trans*-Diastereoselektivität bei geringer Enantioselektivität wurde für Reaktionen beobachtet, in denen die Betain-Intermediate reversibel gebildet wurden. Dagegen traten bei nicht reversibler Betainbildung geringe Diastereoselektivitäten und hohe Enantioselektivitäten auf. Das Lösungsmittel und das Gegenion haben große Auswirkungen auf die Stereoselektivität der Reaktionen: Die Enantioselektivität nahm zu, wenn protische Lösungsmittelgemische und Lithiumsalze verwendet wurden. Dieser Befund wird durch die nicht reversible Bildung des *anti*-Betains erklärt, dessen Ladung in protischem Medium durch Solvatisierung stabilisiert wird. Umgekehrt kann die Diastereoselektivität durch Arbeiten in einem aprotischen Solvens verbessert werden, das Alkoxide schlecht solvatisiert.

Mit einem chiralen Sulfoniumion, das aus einem *C*₂-symmetrischen Thiolan und Benzylbromid erhalten wurde, konnten Arylaldehyde in Oxirane umgewandelt werden (Schema 30).^[96] Am besten verlief die Reaktion mit

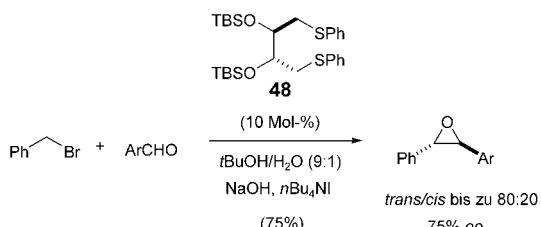


Schema 30. Asymmetrische Epoxidierung von Arylaldehyden mit *C*₂-symmetrischen Sulfoniumkatalysatoren.

10 Mol-% des chiralen Sulfids **46** bei Raumtemperatur mit einer Aldehydkonzentration von 0.5 M; nach 4 Tagen erhält man das Produkt in 82 % Ausbeute mit 85 % ee und d.r. = 92:8. Diethylthiolan **47** lieferte eine höhere Selektivität bei geringeren Reaktionsgeschwindigkeiten.

Das *C*₂-symmetrische chirale Sulfid **48** (Schema 31) kann in großen Mengen aus Weinsäure hergestellt werden.^[97] Der *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-geschützte Katalysator mit Arylsubstituenten war am effizientesten; das beste Ergebnis wurde mit *trans*-Zimtaldehyd erzielt (75 % Ausbeute, 75 % ee und d.r. = 80:20).

Wenn auch die grundlegenden Merkmale der Epoxidierung bekannt sind (das Ylid addiert an die Carbonylfunktion, bevor durch Eliminierung des Sulfids das Epoxid entsteht),

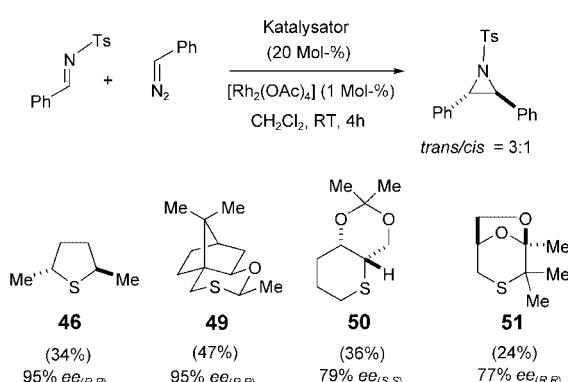


Schema 31. Asymmetrische Epoxidierung von Aldehyden mit dem von Weinsäure abgeleiteten *C*₂-symmetrischen Phenylthio-Katalysator **48**.

bleiben die Details dieser Reaktion unklar. Die Bildung des Betains wurde daher auch theoretisch untersucht.^[98]

2.1.5.2. Aziridin-Synthesen

Phenyldiazomethan sowie die stabileren Diazoester und Diazoacetamide sind zur Bildung von Aziridinen in Gegenwart verschiedener Sulfid-Katalysatoren (**46**, **49–51**; Schema 32) mit aktivierten Arylaldiminen umgesetzt

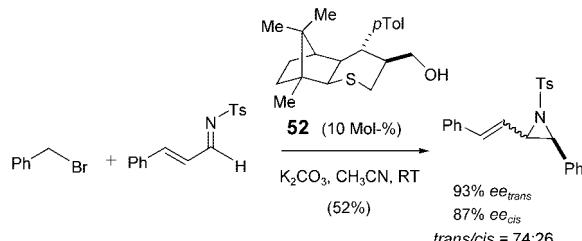


Schema 32. Sulfidkatalysatoren bei der Aziridierung von aktivierten Benzaldiminen mit Phenyl Diazomethan.

worden.^[99] Dabei wurde eine Umkehrung der Diastereoselektivität beobachtet: Mit dem Diazoester entsteht bevorzugt das *cis*-Aziridin, Phenyl Diazomethan liefert hingegen vorwiegend das *trans*-Isomer.

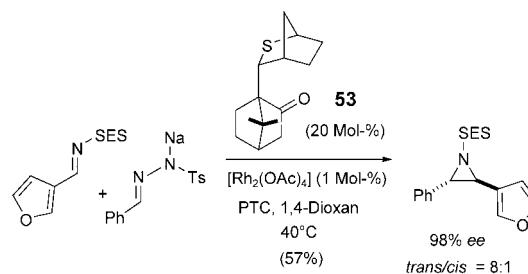
Eine katalytische Menge des von Campher abgeleiteten Sulfids **52** vermittelt die asymmetrische Synthese eines Aziridins aus Cinnamyliden-*N*-tosylamin und Benzylbromid mit K₂CO₃ als fester Base.^[100] Erhitzen unter Rückfluss in Acetonitril führt nicht zu einem deutlichen Rückgang der Enantioselektivität (Schema 33).

Die von Schwefelylidien katalysierte asymmetrische Synthese von *trans*-Aziridinen aus Iminen und Tosylhydraziden^[101] wurde bei der Synthese der Taxol-Seitenkette genutzt.^[102] In der Folge kann das *trans*-Aziridin regio- und stereoselektiv in ein *trans*-Oxazolin umgewandelt werden, das durch Ringöffnung die Seitenkette liefert. *N*-Trimethylsilylethansulfonyl(SES)-Imine, die unter den Bedingungen der katalytischen Aziridierung stabiler sind als *N*-Carbonylimine, wurden in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit dem Salz des Tosylhydrazons, [Rh₂(OAc)₄] und



Schema 33. Enantioselektive Aziridierung von Cinnamyliden-*N*-tosylamin mit Benzylbromid. Der chirale Sulfidkatalysator ist von Campher abgeleitet.

20 Mol-% des chiralen Sulfids **53** umgesetzt (Schema 34). Das Aziridin entstand in 57% Ausbeute mit einem *trans/cis*-Diastereomerenverhältnis von 8:1 (98% ee für das *trans*-

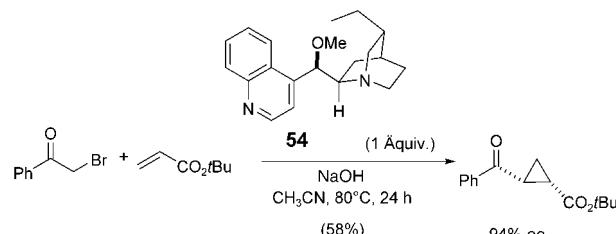


Schema 34. Die asymmetrische Aziridierung mit einem Schwefelylid als Katalysator in der Synthese der Seitenkette von Taxol. SES = 2-(Trimethylsilyl)ethansulfonyl.

Produkt). Die hohe Selektivität der Aziridinsynthese folgt möglicherweise aus mehreren günstigen Schlüsselfaktoren: der Bildung eines einzigen Diastereomers des Sulfoniumylids, der guten Kontrolle sowohl der Konformation des Ylids als auch der Seitenselektivität der Reaktion sowie der irreversiblen Bildung des Betain-Intermediats.

2.1.5.3. Cyclopropanierungen

Einer neuen Anwendung von Organokatalysatoren begegnet man in einer asymmetrischen Cyclopropanierung, die über ein Ammoniumylid-Intermediate verläuft.^[103] Mit dem Cinchona-Alkaloid-Katalysator **54** erhält man diastereoselektiv das *trans*-Produkt (Schema 35). Der Katalysezyklus ist



Schema 35. Bei der asymmetrischen intermolekularen Cyclopropanierung bildet sich aus dem Katalysator **54** und dem Alkylbromid ein intermediäres Ammoniumylid.

wenig effizient, und für die Cyclopropanierung von *tert*-Butylacrylat durch Phenacylbromid ist eine stöchiometrische Menge des Katalysators erforderlich. Intramolekulare Reaktionen laufen bereits unter katalytischen Bedingungen ab.

2.1.6. Acyltransferreaktionen: Desymmetrisierung und kinetische Racematspaltung^[104]

Die Art der Wechselwirkung (kovalent oder ionisch) zwischen der zu übertragenden Acylgruppe und dem Katalysator im Übergangszustand ist noch nicht geklärt. Es ist möglich, dass beide Fälle in verschiedenen Systemen realisiert sind.^[104a]

Sowohl die Desymmetrisierung von cyclischen Anhydri- den durch selektive Ringöffnung mit Alkoholen, Aminen oder anderen Nucleophilen als auch die kinetische Racematspaltung durch Acylierung sowie für die asymmetrische Desymmetrisierung maßgeschneidert worden (Abbildung 5 und 6 und Schema 43). Bei diesen Umsetzungen haben Organokatalysatoren gegenüber chiralen Lewis-Säure-Metallkatalysatoren den Vorteil, dass sie nicht zur Racemisierung führen.^[105]

Eine Vielzahl von chiralen nucleophilen Katalysatoren wie 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP), Prolin, Oligopeptiden und Phosphanen sind für die kinetische Racematspaltung durch Acylierung sowie für die asymmetrische Desymmetrisierung maßgeschneidert worden (Abbildung 5 und 6 und Schema 43). Bei diesen Umsetzungen haben Organokatalysatoren gegenüber chiralen Lewis-Säure-Metallkatalysatoren den Vorteil, dass sie nicht zur Racemisierung führen.^[105]

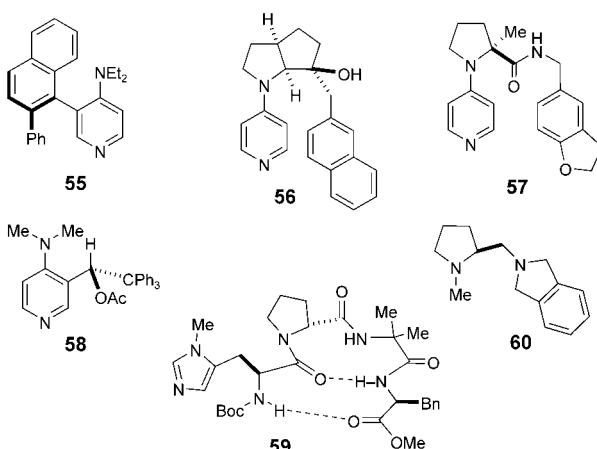


Abbildung 5. Ausgewählte stickstoffhaltige chirale Acyltransferkatalysatoren.

2.1.6.1. Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren

Die ersten Systeme für die asymmetrische Acylierung waren Derivate von natürlichen Cinchona-Alkaloiden. Mit diesen Katalysatoren konnte bereits eine bemerkenswerte Desymmetrisierung von *meso*-Anhydri- den erzielt werden. Komplexere Katalysatoren mit zwei Cinchona-Alkaloid-Einheiten, z.B. (DHQD)₂AQN (**61b**) und (DHQ)₂AQN (**62b**; Abbildung 6), die als Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung entwickelt worden waren, wirken hoch aktiv

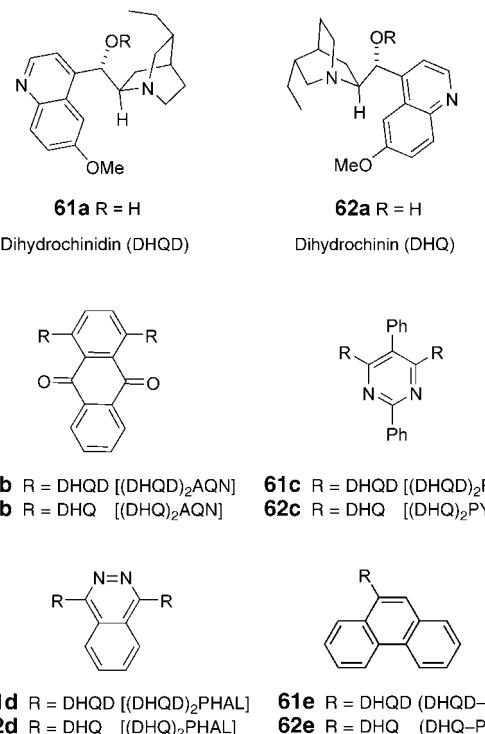
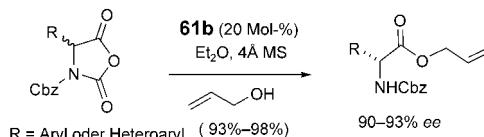


Abbildung 6. C₂-symmetrische Cinchona-Alkaloid-Derivate als Acyltransferkatalysatoren. DHQD: Dihydrochinidyl, DHQ: Dihydrochinaly.

und selektiv in Desymmetrisierungen.^[106] Im Unterschied zu Reaktionen mit anderen Katalysatoren müssen keine stöchiometrischen Mengen an Base zugesetzt werden; der protonierte Katalysator ist bei den Acyltransferreaktionen also in gleichem Maße aktiv.

Über die Katalyse der dynamischen kinetischen Racematspaltung von Dioxolandionen,^[106b] Bernsteinsäureanhydrid-Derivaten^[106d] und *N*-geschützten cyclischen Anhydri- den von α -Aminosäuren^[106a,c] durch **61b** mit hohen Enantioselektivitäten wurde berichtet. 10–20 Mol-% **61b** bewirken die Alkoholyse eines cyclischen Anhydrids in Ether bei 10 °C (Schema 36). Der Katalysator unterstützt dabei einerseits die

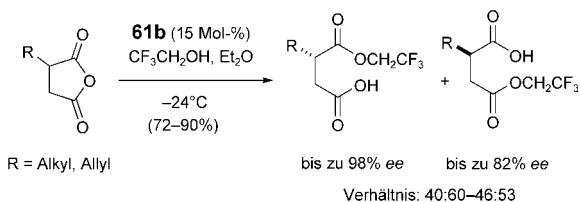


Schema 36. Dynamische kinetische Racematspaltung von Benzylbenzylcarbonyl(Cbz)-geschützten α -Aminosäure-N-carboxyanhydriden.

Racemisierung und andererseits die enantioselektive Ringöffnung durch Alkoholyse.^[106a,b] Verläuft die Racemisierung schneller als die Alkoholyse ($k_{\text{Racemisierung}} \gg k_{\text{Alkoholyse}}$), so liegen die Ausbeuten über 50 %.

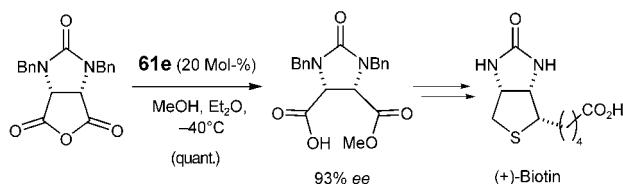
Cinchona-Alkalioide sind bereits früher als Katalysatoren für die Desymmetrisierung von cyclischen Anhydri- den zu chiralen Monoestern (bis zu 76 % ee) bekannt geworden. Bessere Ausbeuten und Selektivitäten wurden mit dimeren Cinchona-Alkaloiden wie **61b** erzielt,^[106e] wobei Monoester

in 70–90 % Ausbeute mit bis zu 98 % *ee* erhalten wurden (Schema 37).^[106d] Ab-initio-Rechnungen lassen vermuten, dass die Selektivität des Cinchona-Alkaloids eher durch das Dipolmoment bestimmt wird als durch Wasserstoffbrücken.



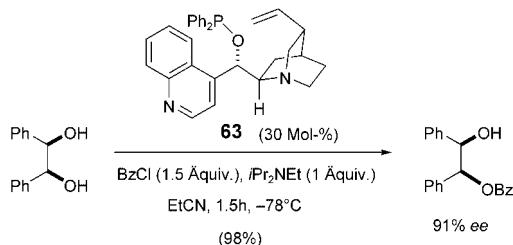
Schema 37. Parallele kinetische Racematspaltung von 2-Alkyl-substituierten Bernsteinsäureanhydriden.

Ein Schlüsselschritt bei der Synthese von (+)-Biotin war die katalytische enantioselektive Desymmetrisierung eines cyclischen *meso*-Anhydrids (Schema 38).^[107] Bei dieser Umsetzung wurde mit DHQD-PHN (61e) das beste Ergebnis erzielt.



Schema 38. Asymmetrische Synthese von (+)-Biotin durch Desymmetrisierung eines *meso*-Anhydrids mit dem Cinchona-Alkaloid-Katalysator DHQD-PHN (61e).

Das von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete chirale Phosphinit 63 wirkt bei der Acylierung kooperativ, indem es das Acylierungsreagens aktiviert und ein Proton abfängt (Schema 39).^[108] Der Katalysator vermittelt die Desymmetrisierung von Diolen: Mit Benzoylchlorid als Acylierungsreagens wurde das einfach acyierte Hydrobenzoin in quantitativer Ausbeute und mit 91 % *ee* erhalten.



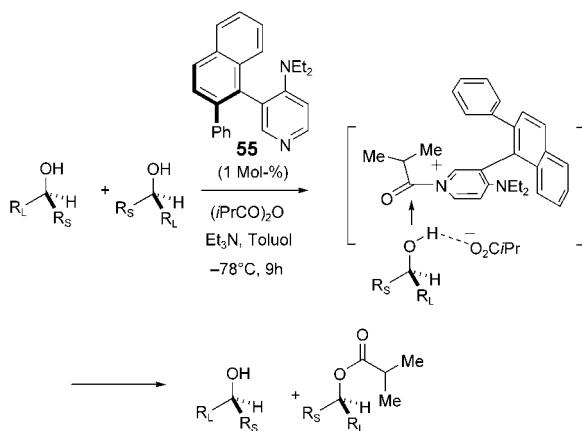
Schema 39. Desymmetrisierung eines *meso*-1,2-Diols durch das chirale Phosphinit 63 mit Cinchona-Alkaloidgerüst.

2.1.6.2. DMAP-Derivate^[109]

Das Substitutionsmuster von chiralen DMAP-Derivaten ist ein Schlüsselfaktor sowohl für die Stereokontrolle als auch für die Reaktivität der Katalysatoren.^[110–115] 2-Substituierte

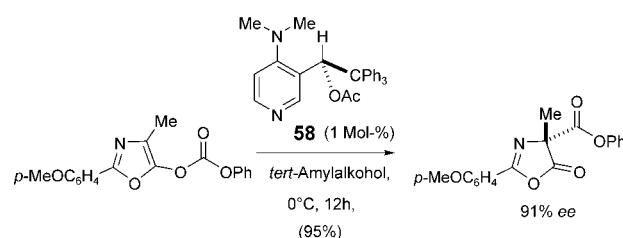
DMAP-Derivate ermöglichen zwar eine beeindruckende stereochemische Induktion, der Substituent an der 2-Position verringert jedoch den Umsatz der Katalyse. Als aktiver Analoga sind chirale atropisomere Biaryl-DMAPs^[110] und andersartig substituierte DMAP-Analoga mit chiralen Amino- oder Acyloxygruppen entwickelt worden.^[110–115]

Herstellung und Enantiomerentrennung dieser Katalysatoren erfordern meist viele Stufen. Eine bemerkenswerte Ausnahme stellt das axial-chirale atropisomere Biaryl-4-aminoypyridin 55 dar, das in nur drei Stufen enantiomerenrein erhalten wird.^[110a] Die Chiralitätsübertragung vom Acylpyridinium-Addukt des Katalysators auf die Substrate wird sterischen Wechselwirkungen sowie π - π -Wechselwirkungen zugeschrieben (Schema 40).



Schema 40. Kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen mithilfe eines atropisomeren Pyridinkatalysators.
R_S = kleiner Substituent, R_L = großer Substituent.

Bei einer neuen Klasse chiraler Pyridinderivate ist die konformative Beweglichkeit des reaktiven Acylpyridinium-Intermediats eingeschränkt.^[115] Diese Katalysatoren lieferten bei der Steglich-Umlagerung von Enolcarbonaten hoch enantioselektiv und mit ausgezeichneten Umsätzen die entsprechenden Azlactone mit quartären Kohlenstoffstereozentren (Schema 41).



Schema 41. Asymmetrische Steglich-Umlagerung mit dem nucleophilen Pyridinkatalysator 58.

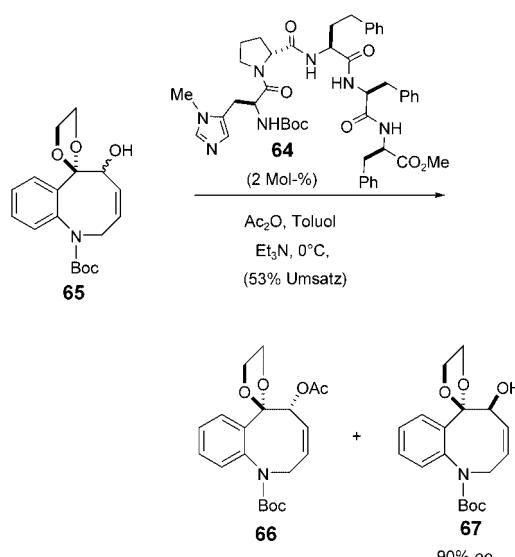
2.1.6.3. Prolinderivate

Im Unterschied zu den meisten Pyridinkatalysatoren sind Prolinkatalysatoren leicht zugänglich.^[113,114] In den letzten Stufen der Synthesen können verschiedene Substituenten

gezielt eingeführt werden. Allerdings sind die Katalysatoren dieser Klasse nicht generell anwendbar. Mit *N*-4-Pyridyl- α -methylprolin-Derivaten wie **57** (Abbildung 5) gelingt eine effiziente kinetische Racematspaltung von Ethanolaminen,^[113] während von Prolin abgeleitete Diamine wie **60** ausschließlich Benzoylierungen katalysieren.

2.1.6.4. Oligopeptide^[116]

Oligopeptide wie **64** mit N-terminalen Histidin gruppen haben sich bereits bei Acyltransferreaktionen bewährt. Ein neues Beispiel, die Synthese eines Mitosan-Gerüsts, verdeutlicht die Anwendungsbreite und die Bedeutung dieser Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung (Schema 42).^[116f]



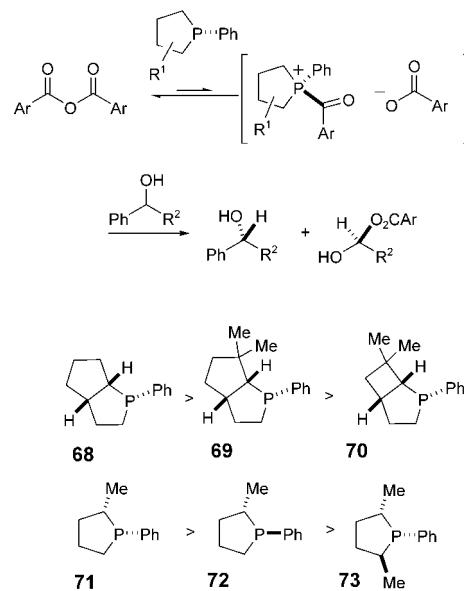
Schema 42. Kinetische Racematspaltung der Verbindung **65** mit Mitosan-Gerüst.

2.1.6.5. Phosphorverbindungen als Katalysatoren^[117]

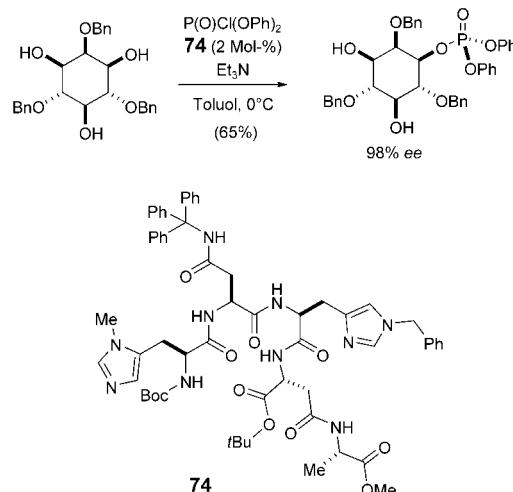
Phosphane können Enzyme als effiziente Katalysatoren beim Acyltransfer auf Benzyl- oder Allylalkohole ersetzen.^[118] Die bicyclischen Katalysatoren (**68–70**) reagierten mit um zwei Größenordnungen höheren Geschwindigkeiten als die monocyclischen Phospholane (**71–73**; Schema 43).^[118e,f] Diese erhöhte Reaktivität wird dadurch erklärt, dass die *P*-Phenyl-Gruppe den Grundzustand der bicyclischen Verbindungen destabilisiert und eine Konformation erzwingt, die derjenigen des Übergangszustands stärker ähnelt.

2.1.6.6. Asymmetrische Phosphorylierungen^[119]

Bei der asymmetrischen Phosphorylierung mit dem kurzkettigen Peptidkatalysator **74** gelang nicht nur die kinetische Differenzierung zweier enantiotoper Stereozentren eines Myoinositolderivats, sondern auch eine regioselektive Umwandlung des Substrats (Schema 44).^[120] Solche „künstlichen Kinasen“ wurden durch Screening einer Bibliothek von 39 Peptiden erhalten. Je nach Peptidstruktur konnten jedes der



Schema 43. Vergleich von mono- und bicyclischen Phospholanen als Katalysatoren für den Acyltransfer.



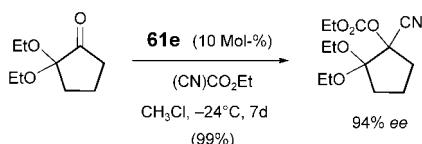
Schema 44. Asymmetrische Phosphorylierung mit dem kurzkettigen Oligopeptid **74** als Katalysator.

Stereoisomere von Inositol selektiv hergestellt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass mit nicht enantiomerenreinen Peptiden eine hohe Enantioselektivität im Sinne von Enantiodivergenz erzielt werden kann.^[21] Der Einbau von Histidinderivaten mit Einschränkungen bezüglich des Diederwinkels erwies sich als entscheidend für die Optimierung des Katalysators. 2 Mol-% des Peptids genügten bereits, um bei der asymmetrischen Phosphorylierung einer Hydroxygruppe von Myoinositol 65 % Ausbeute und > 98 % ee zu erzielen. Diese Methode bietet einen direkten Zugang zu Myoinositol-1-phosphat (Schema 44).

2.1.6.7. Cyanierungen: Aktivierung durch Lewis-Basen

Modifizierte Cinchona-Alkaloide wie DHQD-PHN (**61e**) oder $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (**61b**, Abbildung 6) katalysieren die

Addition von Ethylcyanformiat an Carbonylgruppen unter Bildung von tertiären Cyanhydrincarbonaten (Schema 45).^[121] Erwähnenswert ist vor allem die Enantioselektivität dieser Umsetzungen: Mit cyclischen Ketonen wurden über 90 % ee erzielt.



Schema 45. Asymmetrische Cyanierung von Ketonen mit dem modifizierten Cinchona-Alkaloid **61e** als Katalysator. Die absolute Konfiguration des Produkts wurde nicht bestimmt.

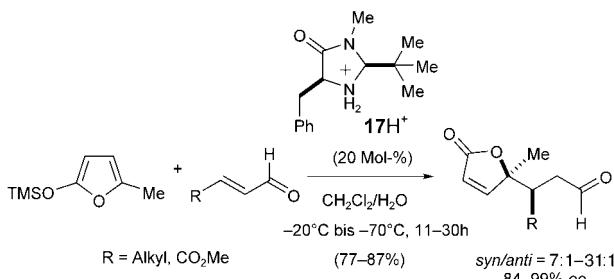
2.2. Elektrophile Katalysatoren: Aktivierung des Acceptors

In organokatalytischen Reaktionen kann die Aktivierung durch Lewis-Säuren entweder über die Bildung eines Iminiumions oder durch Bildung von Ionenpaaren erreicht werden (siehe unten). Im ersten Fall entsteht durch Kondensation einer Carbonylverbindung mit einem sekundären Amin ein Iminiumion, dessen LUMO-Energie durch Konjugation mit dem π -System einer Doppelbindung oder eines aromatischen Rings abgesenkt sein kann. Analog zu typischen Lewis-Säuren mit Metallzentren wird so eine Aktivierung erzielt, die bei Cycloadditionen oder Alkylierungen von elektronenreichen Arylringen mit stabilisierten Carbanionen (von Malonaten oder Nitroverbindungen) genutzt werden kann. Da der chirale Aminkatalysator bei diesen Reaktionen häufig in Form eines Salzes eingesetzt wird, kann die asymmetrische Katalyse durch Protonen als alternativer Mechanismus jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2.2.1. 1,4-Additionen

2.2.1.1. Reaktionen mit Enolaten oder Enolatäquivalenten

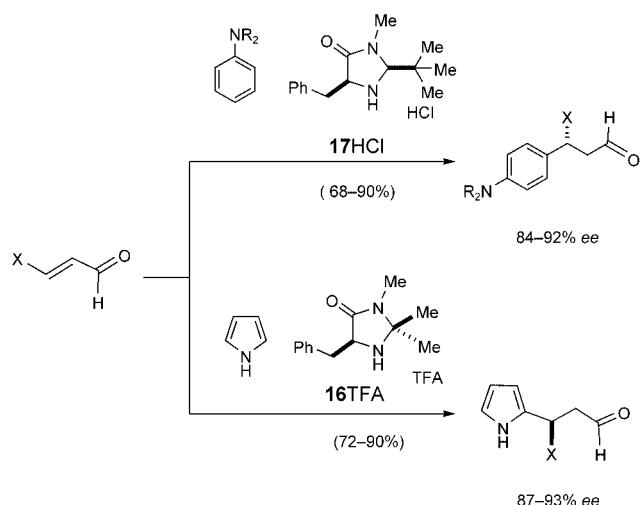
Kationen wie **17H⁺**, das durch Protonierung des chiralen Imidazolidinons **17** durch 2,4-Dinitrobenzoësäure entsteht, katalysieren die Addition von Silylenolethern an α,β -ungesättigte Aldehyde (Schema 46).^[146] Die Chemoselektivität der Umsetzung ist bemerkenswert: Hier entstehen die 1,4-Additionsprodukte, während bei Reaktionen mit metallhaltigen Lewis-Säure-Katalysatoren 1,2-Additionen vorherrschen.



Schema 46. Addition von Silylenolethern an α,β -ungesättigte Aldehyde in Gegenwart von chiralen Imidazolidinonkatalysatoren.

Auf diese Weise gelingt die Synthese von enantiomerenangereicherten Butenolen unter katalytischen Bedingungen. Die Umsetzung eines 2-Silyloxyfurans mit ungesättigten Aldehyden liefert selektiv die *syn*-Addukte mit 84–99 % ee (Schema 46). Das *anti*-Isomer kann durch den Wechsel von Lösungsmittel und Co-Katalysator erhalten werden. Ein protisches Co-Solvans wie Wasser oder Alkohol ist unerlässlich, um hohe Ausbeuten zu erzielen. Der Einfluss dieses Additivs wurde dem Abfangen eines Silylkations zugeschrieben, das durch Bildung von (TMS)₂O den Katalyzyklus unterbricht. Diese Transformation wurde bei der Synthese von Spiculisporinsäure eingesetzt.^[146]

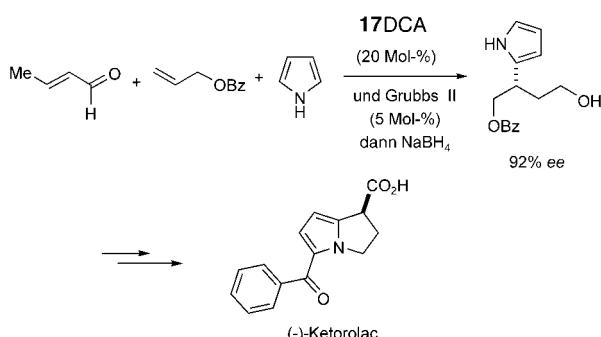
Die Erniedrigung der LUMO-Energie durch die Bildung eines mit einer Doppelbindung konjugierten Oniumions kann genutzt werden,^[147] um α,β -ungesättigte Aldehyde mit elektronenreichen Nucleophilen wie Pyrrolen, Indolen und Arenen zu alkylieren (Schema 47). Formal erfolgt dabei eine 1,4-Addition des Aryl- oder Heteroaryl rings an die α,β -ungesättigten Aldehyde.



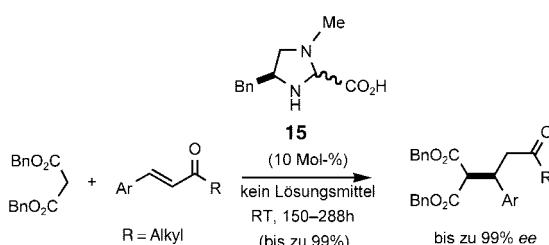
Schema 47. Enantioselektive 1,4-Addition von elektronenreichen Nucleophilen an α,β -ungesättigte Aldehyde mit chiralen Imidazolidinonkatalysatoren.

Diese Strategie wurde bei der Synthese von (–)-Ketorolac, einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff, in einer Tandemreaktion mit einer rutheniumkatalysierten gekreuzten Methathese kombiniert (Schema 48).^[148]

Die 1,4-Addition von Malonaten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist mit dem Imidazolin-Katalysator **15** durchgeführt worden (Schema 49).^[149] Um eine akzeptable Geschwindigkeit zu erzielen, wurden die Reaktionen ohne Lösungsmittel ausgeführt (Dauer 150–288 Stunden). Das Substitutionsmuster des Malonsäureesters hat einen starken Einfluss auf Ausbeute und Selektivität der Reaktion. Die besten Ergebnisse wurden mit Dibenzylmalonat erzielt, das daher mit vielen ungesättigten cyclischen oder acyclischen Ketonen umgesetzt wurde. Sterisch nicht gehinderte Enone ergaben die höchsten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis zu 99 % ee). Die konjugierte Addition von Nitroalkanen an ungesättigte Enone folgt einem ähnlichen Reaktionsverlauf.^[150]

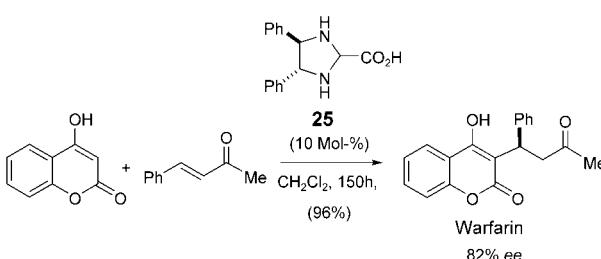


Scheme 48. Tandemsequenz aus Olefinmetathese und asymmetrischer Michael-Addition bei der Synthese von (–)-Ketorolac. DCA = Dichlor-essigsäure.



Scheme 49. Enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an Enone in Gegenwart chiraler Imidazolidinkatalysatoren.

Auch das chirale, von Diphenylethyldiamin abgeleitete Imidazolidin **25** hat sich als effizienter Katalysator für die Michael-Addition cyclischer 1,3-Dicarbonylverbindungen an α,β -ungesättigte Ketone erwiesen. Eine elegante Anwendung ist die Synthese des Antikoagulans Warfarin (Coumadin) und seiner Analoga (Schema 50).^[151] Diese Reaktion ist im Kilo-



Scheme 50. Enantioselektive einstufige Synthese von Warfarin.

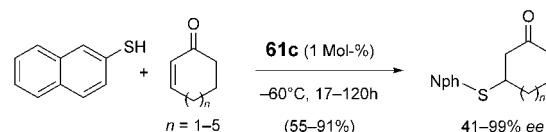
gramm-Maßstab durchführbar, ohne dass Abstriche bei Ausbeute oder Enantioselektivität gemacht werden müssten. Die Produkte fallen zwar nur mit 82 % ee an, schon eine einzige Umkristallisation aus Wasser/Aceton liefert aber enantiomerisches Warfarin ($>99.9\%$ ee). Bemerkenswerterweise erhält man bei der gleichen Reaktion mit L-Prolin als Katalysator nur ein racemisches Gemisch.

Die Reaktion kann entweder über die beschriebenen Iminium-Zwischenstufen (Abschnitt 2.1.1.1) oder über Aminal-Zwischenstufen ablaufen. Zwar konnte noch keine Zwischenstufe strukturell charakterisiert werden, aber die

Ergebnisse von Rechnungen sprechen für den zweiten Reaktionsweg, da auf diese Weise das Substrat besser abgeschirmt wird.

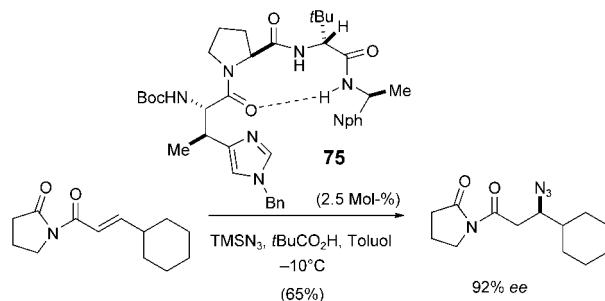
2.2.1.2. Heteroatomzentrierte 1,4-Additionen

Bereits 1 Mol-% $(DHQD)_2PYR$ (**61c**) katalysiert die asymmetrische Addition von 2-Thionaphthal an ein breites Spektrum von cyclischen Enonen mit über 90 % ee (Schema 51).^[152]



Scheme 51. Asymmetrische 1,4-Addition von 2-Thionaphthal an cyclische Ketone unter Katalyse durch das dimere Cinchona-Alkaloid $(DHQD)_2PYR$ (**61c**). Nph = β -Naphthyl.

Kurzkettige Peptidkatalysatoren wie **75** mit Histidin- oder modifizierten Histidinresten und einer ausgeprägten β -Schleifen-Struktur vermitteln mit einer L-Pro-D-tert-Leu-Sequenz (Einfluss von Prolin!) die konjugierte Addition von Azidionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.^[153] Diese Oligopeptide wurden schon früher bei asymmetrischen Acylierungen eingesetzt.^[154] Sowohl die Sekundärstruktur als auch die Aminbase sind erforderlich für die Aktivität des Katalysators, dessen Imidazolring als katalytisches Zentrum wirkt. Eine konformative Einschränkung durch Funktionalisierung an der β -Position des Histidinbausteins (zur Einschränkung des Diederwinkels) verbesserte die Selektivität der Azidierung (Schema 52).



Scheme 52. Asymmetrische 1,4-Addition von Azid an ein Enon; als Katalysator dient das kurzkettige Oligopeptid **75**. Nph = α -Naphthyl.

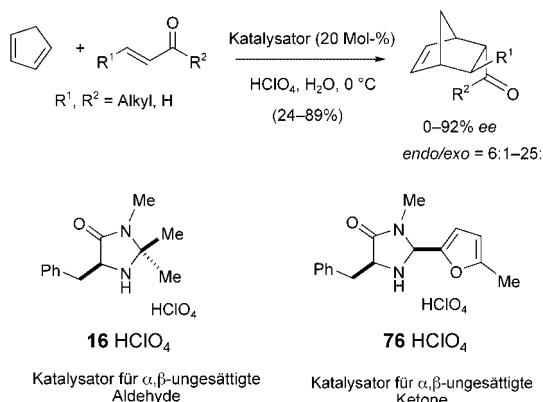
2.2.2. Cycloadditionen

2.2.2.1. [4+2]-Cycloadditionen

Die Katalyse von [4+2]-Cycloadditionen mit chiralen sekundären Aminen beruht auf der reversiblen Bildung von Iminium-Intermediaten aus dem ungesättigten Aldehyd und dem Katalysator. Die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition folgt aus der Erniedrigung der HOMO-Energie des Iminiums durch Konjugation mit

der Doppelbindung.^[155] Die besten Katalysatoren für diese Umsetzung sind die Ammoniumsalze chiraler Imidazolidine und Pyrrolidine.

Die bereits für α,β -ungesättigte Aldehyde beschriebene [4+2]-Cycloaddition ist kürzlich auf α,β -ungesättigte Ketone ausgedehnt worden.^[156, 157] Ein Salz des chiralen Aminkatalysators **16** führte zwar zu geringen Ausbeuten ohne jegliche Enantioselektivität, das Ammoniumsalz des Katalysators **76** erwies sich als erfolgreich für ein breites Spektrum von cyclischen und acyclischen Enonen. Die Ausbeuten liegen zwischen 24 und 89 % bei bis zu 92 % ee (Schema 53).



Schema 53. Asymmetrische [4+2]-Cycloaddition von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen mit chiralen Imidazolidinonkatalysatoren.

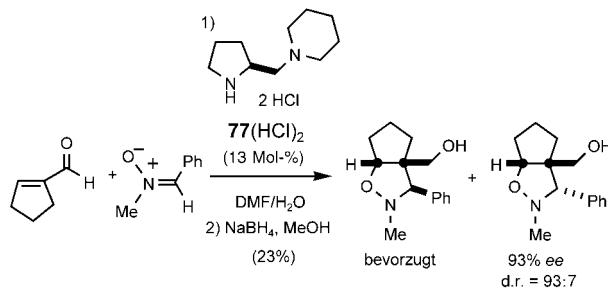
Auch an Polymeren^[158a] oder Kieselgel^[158b] immobilisierte Katalysatoren wurden als Alternativen für asymmetrische [4+2]-Cycloadditionen geprüft. Ein von Tyrosin abgeleitetes Imidazolidin-4-on wurde an eine modifizierte Polyethylen-glycol-Matrix gebunden und in situ in einen löslichen Katalysator umgewandelt. Dieses Polymer katalysierte die asymmetrische [4+2]-Cycloaddition von Acrolein an 1,3-Cyclohexadien und 2,3-Dimethyl-1,3-butadien.^[158a] Die Wiederverwendung des Katalysators (bis zu vier Zyklen) führte zu einem geringfügigem Rückgang der Ausbeute und der Enantioselektivität.

2.2.2.2. [3+2]-Cycloadditionen

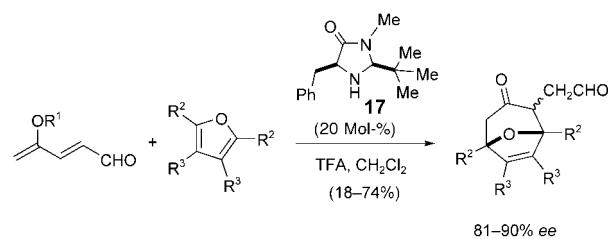
Der Anwendungsbereich des chiralen Organokatalysators **77** bei 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde um die Kondensation von acyclischen Nitronen mit cyclischen Aldehyden erweitert (Schema 54).^[159] Die maximalen Ausbeuten lagen zwischen 70 und 80 % (d.r. bis zu 97:3 und bis zu 93 % ee).

2.2.2.3. [4+3]-Cycloadditionen

Das chirale Imidazolidin **17** katalysiert die Addition von Silyloxpentadienalen an substituierte Furane. Als Reaktionsprodukt wird *endo*-selektiv ein siebgengliedriges Cycloaddukt gebildet (Schema 55).^[160] Der Ablauf der Reaktion ist noch nicht im Detail bekannt, die Entstehung des Produkts kann jedoch dadurch erklärt werden, dass eine Allylkation-Grenzstruktur des entstehenden Iminiumions beteiligt ist.



Schema 54. 1,3-Dipolare Cycloaddition eines acyclischen Nitrons an einen cyclischen Aldehyd in Gegenwart eines chiralen Organokatalysators.



Schema 55. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition von Silyloxpentadienalen und substituierten Furanen. $R^1 = SiR_3$, $R^2 = Alkyl$, $R^3 = H$. TFA = Trifluoressigsäure.

2.2.3 Oxidationen

2.2.3.1. Epoxidierungen

2.2.3.1.1. Chirale Dioxirane^[161, 162]

Dioxirane, die aus chiralen Ketonen mit Oxone ($KHSO_5$) in situ erzeugt werden, haben sich bei der asymmetrischen Oxidation vieler Olefine als hoch enantioselektiv erwiesen (Abbildung 7).

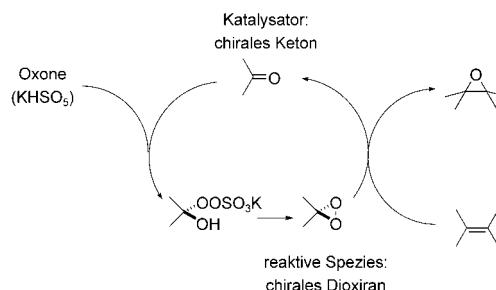


Abbildung 7. Der Katalysezyklus der asymmetrischen Oxidation mit Oxone in Gegenwart chiraler Ketone.

Besonders effiziente Katalysatoren für die Oxidation von E-konfigurierten und trisubstituierten Olefinen sind die von Fructose abgeleiteten Ketone **78–80** (Abbildung 8).^[163] Bei langsamem Epoxidierungen konkurriert häufig der Abbau des Katalysators (vermutlich durch Baeyer-Villiger-Oxidation). Stabilität und Reaktivität des Katalysators können durch die Verminderung der Elektronendichte an der Carbonylgruppe verbessert werden, z.B. durch Einführung von starker elek-

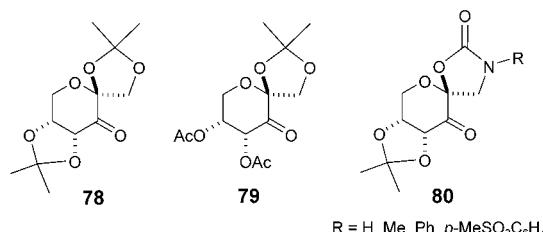


Abbildung 8. Aus Zuckern können Ketone wie **78**, **79** und **80** als Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen hergestellt werden.

tronenziehenden Acetylgruppen in **79** anstelle der Isopropylideneinheit in **78**.^[163] Dank dieser Modifikation eignet sich **79** für die Epoxidierung von *E*-Zimtsäureestern. Die Oxidation von *E*-konfigurierten aliphatischen α,β -ungesättigten Estern ist jedoch auch mit diesem Katalysator nicht möglich.^[164]

Eine weitere Verbesserung bringt der Austausch des Spiroketalrings gegen einen *N*-Aryl-substituierten Oxazolidinonring.^[165] Der Katalysator **80** liefert hohe Enantioselektivitäten bei der Epoxidierung von *Z*-Olefinen und Styrolen.^[166] Die Substituenten am Stickstoffatom des Ketonkatalysators beeinflussen die Enantioselektivität der Epoxidierung spürbar.^[166] Vermutlich ist dieser Einfluss für Styrol eher elektronischer als sterischer Natur: Elektronenziehende Substituenten an der *N*-Arylgruppe des Katalysators verstärken die Anziehung zwischen der Arylgruppe des Substrats und der *N*-Arylgruppe.

Als Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung wurden auch viele natürliche und synthetische Ketone getestet. Gute Alternativen zu den Fructosederivaten boten dabei Binaphthylketone und Tropinone,^[167] die ebenso wie Dehydrocholsäure und das synthetische bicyclische Keton **81** (Schema 56) hoch effizient und enantioselektiv reagierten.^[167–169]

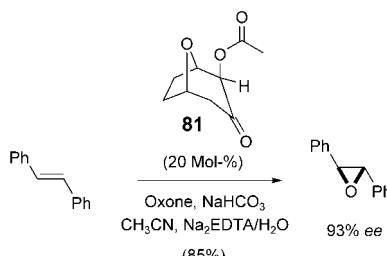
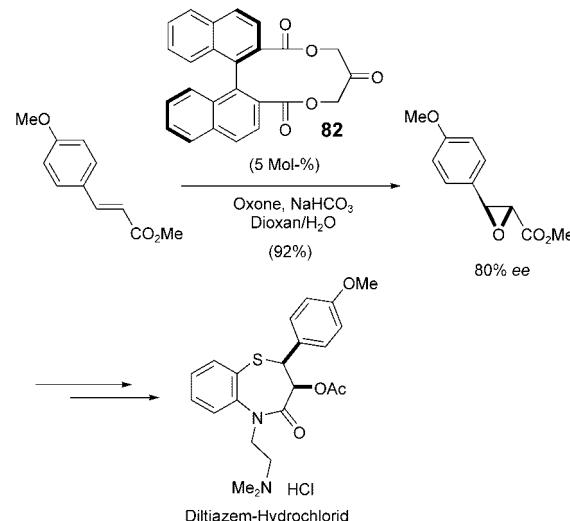


Abbildung 56. Asymmetrische Epoxidierung von Stilben mit dem chiralen Organokatalysator **81**.

Die Synthese des potenteren Calciumantagonisten Diltiazem verdeutlicht die Anwendungsbreite der Reaktion.^[170] Für die Herstellung eines Schlüsselintermediats mit hoher Ausbeute erwies sich das Binaphthyllderivat **82** als wirksamster Katalysator (Schema 57). Wegen der mäßigen Enantioselektivität der Epoxidierung war eine Umkristallisation erforderlich, um das Schlüsselintermediat in enantiomerenreiner Form zu erhalten.



Schema 57. Die asymmetrische Epoxidierung eines α,β -ungesättigten Esters mit dem chiralen Organokatalysator **82** in der Synthese von Diltiazem.

Die chiralen Fluorketone **83** und **84** wurden mit dem Oxidans Oxone in asymmetrischen Epoxidierungen kombiniert (Abbildung 9).^[171] Der stereoelektronische Einfluss der

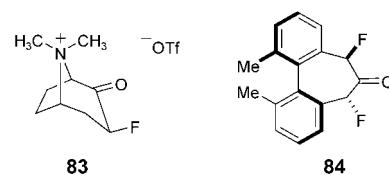


Abbildung 9. Zwei α -Fluorketone als Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen.

α -Fluorsubstituenten erhöht die Reaktivität der Carbonylgruppe erheblich. Das Tropinonderivat **83** erwies sich als sehr reaktiv, ergab aber nur bescheidene Enantioselektivitäten. Mit dem Biphenylketon **84** wurden in den meisten Untersuchungen mäßige Umsätze erzielt, die Enantioselektivitäten waren aber höher als mit **83**.

Das chirale fluorierte Binaphthylketon **85** lieferte bessere Ergebnisse (Schema 58).^[172]

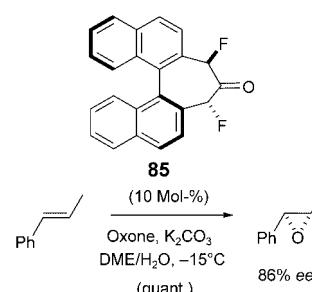


Abbildung 58. Asymmetrische Epoxidierung von *trans*- β -Methylstyrol mit einem chiralen fluorierten Binaphthylkatalysator.

2.2.3.1.2. Chirale Oxaziridine

Oxaziridiniumsalze sind weitaus seltener bei Oxidationen eingesetzt worden als chirale Ketone. Die Oxaziridine, die meist in wasserhaltigem Acetonitril mit Oxone aus den Iminiumsalzen erzeugt werden, sind wirksame Sauerstoffüberträger. Mit diesen Reagentien erhält man zwar typischerweise 60–70% Ausbeute an Epoxid, aber die Enantiomerenüberschüsse übersteigen 60% nicht. In den wirksamsten Katalysatoren **86–89** (Abbildung 10) befinden sich die Stereozentren in der Nähe des Reaktionszentrums.^[173]

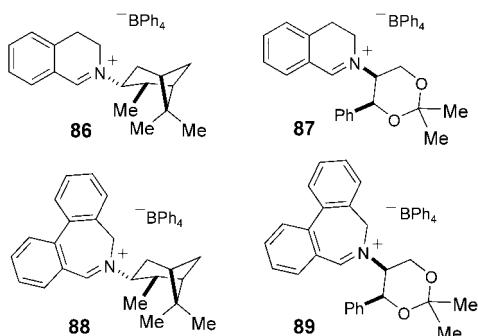


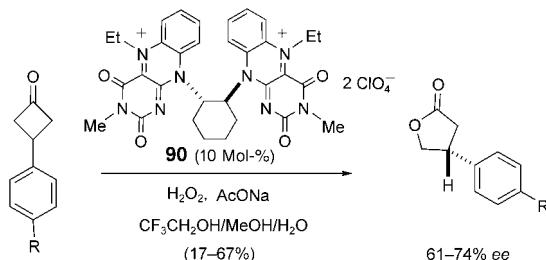
Abbildung 10. Iminiumkatalysatoren für die katalytische asymmetrische Epoxidierung von Alkenen.

Bei diesen Umsetzungen ist die Bildung von diastereomeren Oxaziridiniumsalzen aus den Iminiumverbindungen entscheidend. Jedes Diastereomer überträgt das Sauerstoffatom mit unterschiedlicher Stereokontrolle auf eine der prochiralen Seiten des Alkens.

Die Iminiumsalze können auch *in situ* durch Kondensation eines chiralen Amins mit einem Aldehyd generiert werden.^[174] Diese Methode hat den Vorteil einer höheren Flexibilität bezüglich der Katalysatorstruktur.

2.2.3.2. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidationen

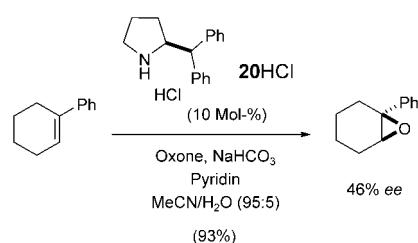
Für die asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation sind chirale Ketone als Katalysatoren ungeeignet, da sie sich unter diesen Reaktionsbedingungen zersetzen. Der planar-chirale Flavin-Katalysator **90** wurde als Alternative für die Oxidation von Cyclobutanonen zu Lactonen entwickelt (Schema 59).^[175] Das Lösungsmittel hat einen beachtlichen Einfluss auf die Enantioselektivität: Mit protischen Solventien wurden die besten Ergebnisse erzielt.



Schema 59. Die asymmetrische Baeyer-Villiger-Oxidation von 3-Arylcyclobutanonen mit einem Flavinkatalysator.

2.2.3.2.1. Aminkatalysatoren

Alkene können unter Phasentransferbedingungen epoxidiert werden. Dazu werden ein chiraler Aminkatalysator und Oxone in einem Zweiphasensystem aus Pyridin/Acetonitril und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingesetzt.^[176] Bei der Oxidation von 1-Phenylcyclohexen mit dem Katalysator (*S*)-2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin (**20**) wurde ein Enantiomerenüberschuss von 46% ee erzielt (Schema 60). Der Reaktionsmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Da sekundäre Ammoniumsalze reak-



Schema 60. Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen mit Oxone unter Phasentransferbedingungen in Gegenwart des Aminkatalysators **20**-HCl.

tiver sind als tertiäre, und diese wiederum eine höhere Reaktivität aufweisen als quartäre Ammoniumsalze, kann das protonierte Amin nicht nur als Phasentransferkatalysator dienen. Als aktives Oxidans wurde das Peroxsulfat des chiralen Amins postuliert: Das Ammoniumion aktiviert das Peroxymonosulfat, indem es durch Bildung von Wasserstoffbrücken eine elektrophilere Spezies erzeugt. Frühere Probleme bei der Reproduzierbarkeit konnten durch den Einsatz des protonierten Amins (**20**-HCl) beseitigt werden. Auf diese Weise ist der Katalysator unter den Reaktionsbedingungen vor Oxidation geschützt.

2.2.3.2.2. Peptide^[177]

Über den Mechanismus der Oxidation von Enonen mit freien oder polymergebundenen Peptiden als Katalysatoren (Julià-Colonna-Reaktion) ist noch wenig bekannt. Die Gruppe in direkter Nachbarschaft zum N-Terminus scheint eine wichtige Rolle für die Stereoselektivität der Reaktion zu spielen. Auch Polypeptide mit β-Aminosäuren (anstelle von α-Aminosäuren) sind getestet worden. Dabei haben sich Poly-β-leucine als wirksame Katalysatoren für die Epoxidierung von Chalkonen und ihren Analoga erwiesen (bis zu 70% ee).

3. Reaktionen mit nicht kovalent gebundenen Aktivierungskomplexen

Eine wachsende Zahl von asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen wird durch Wechselwirkungen von schwachen Lewis-Säuren mit schwachen Lewis-Basen beschleunigt. Diese schwachen Wechselwirkungen wurden selten für die Unterstützung von chemischen Reaktionen

genutzt. Die Erklärung des Mechanismus ist oft schwierig, und wir verstehen bisher kaum, welche Schlüsselstrukturen die Selektivität dieser Reaktionen bestimmen.

3.1. Chirale Protonenkatalyse

Das Proton ist sicher die wichtigste Lewis-Säure. Es bildet Wasserstoffbrücken, die anhand der Art der Wechselwirkungen in zwei Klassen unterteilt werden können: polar-kovalent ($\text{RX}-\text{H}$) oder polar-ionisch ($\text{RX}^+\text{H}\cdots\text{Y}^-$). Im ersten Fall ist das Proton an die konjugierte Base assoziiert, und dieser Teil des Katalysators trägt die chirale Information. Im zweiten Fall ist das Anion achiral, und das Proton ist an einen chiralen Liganden (meist ein Amin) gebunden. Die polar-kovalente Protonenkatalyse entwickelt sich rasch zu einer wertvollen Methode für die asymmetrischen Synthese.

Die Katalyse mit einem polar-ionischen Katalysator ist noch jünger und schwerer zu beschreiben. Chemisch gesehen erschien es bis vor kurzem unsinnig, eine asymmetrische Katalyse mit einer ionischen Wasserstoffbrücke als Katalysator zu entwickeln. Dafür gab es zwei Hauptgründe: Wegen der radialen Symmetrie des 1s-Orbital sollten keine stereochemisch diskreten Protonenkomplexe existieren. Außerdem war für die verglichen mit Lewis-Säure-Katalysen wenig selektive Protonenkatalyse zu erwarten, dass eine mögliche Katalyse durch einen chiralen Protonenkomplex wegen der achiralen Katalyse durch ein protoniertes Solvensmolekül unterdrückt würde.

Obwohl die Vorgehensweise beim Design von chiralen Protonenkatalysatoren für diese Katalysearten grundverschieden ist, werden sie gemeinsam besprochen, da beide Reaktionstypen über nichtkovalente Aktivierungskomplexe verlaufen.

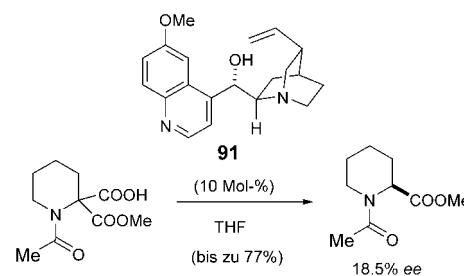
3.1.1. Enantioselektive katalytische Protonierungen^[178]

Der Mechanismus der enantioselektiven Protonierung eines prostereogenen Enols ist noch nicht im Detail aufgeklärt, obwohl diese Umsetzung auf den ersten Blick einfach erscheint. Wir sind der Ansicht, dass die meisten Katalysen organometallische Reaktionen sind, bei denen das chirale organische Molekül als Ligand dient. Daher beschreiben wir diese Prozesse in diesem Aufsatz nicht.

Die enantioselektive Decarboxylierung und Reprotonierung eines Malonats ist ein Beispiel für eine metallfreie asymmetrische Protonierung. Für Enzyme und Mikroorganismen ist diese Umsetzung seit langem bekannt, in der Synthesechemie wurde sie aber bisher wenig beachtet.^[179] Während Reaktionen mit stöchiometrischen Mengen an Cinchona-Alkaloiden wie **91** als chiralen Protonenüberträger zu guten Ergebnisse führten, lieferten katalytische Varianten nur bescheidene Enantiomerenüberschüsse (Schema 61).^[180]

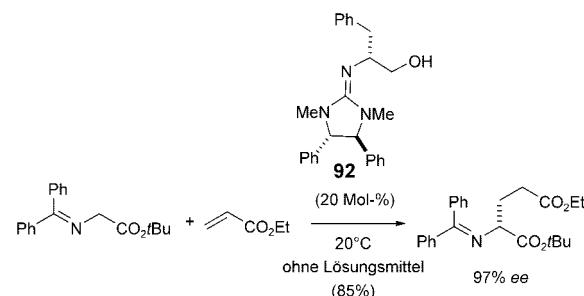
3.1.2. Enantioselektive katalytische Deprotonierungen^[181]

In der asymmetrischen Synthese werden als chirale Brønsted-Base-Katalysatoren vorwiegend metallhaltige Verbin-



Schema 61. Enantioselektive Decarboxylierung/Reprotozonierung von α -Aminomalonaten.

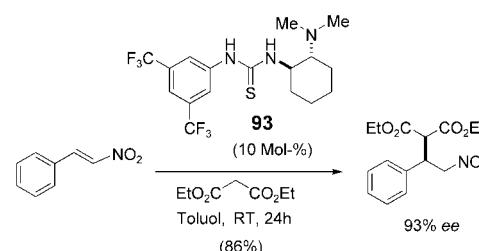
dungen wie chirale Lithiumamide und Magnesiumdiamide eingesetzt. Als Alternative sind kürzlich metallfreie Superbasen entwickelt worden. In Gegenwart von 20 Mol-% des Guanidin-Katalysators **92** gelingen asymmetrische Michael-Additionen mit hohen Enantiomerenüberschüssen (Schema 62).^[182]



Schema 62. Asymmetrische Michael-Addition einer Glycinimin mit Acrylat in Gegenwart eines modifizierten Guanidinkatalysators.

3.1.3. 1,4-Additionen an aktivierte Olefine

Der difunktionelle Thioharnstoff-Katalysator **93** (Schema 63) unterstützt wirksam die enantioselektive Michael-Addition von Malonaten an Nitroolefine.^[183] Die basische,

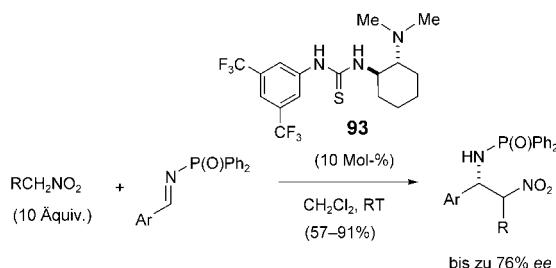


Schema 63. Enantioselektive 1,4-Addition von Diethylmalonat an β -Nitrostyrol mit dem difunktionellen Thioharnstoff-Katalysator **93**.

nucleophile Aminogruppe des Katalysators und das Thioharnstoff-Reaktionszentrum wirken synergetisch. Die tertiäre Aminofunktion beschleunigt die Reaktion erheblich, hat aber nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivität. Um dieses Verhalten zu erklären, bedarf es weiterer mechanistischer Untersuchungen.

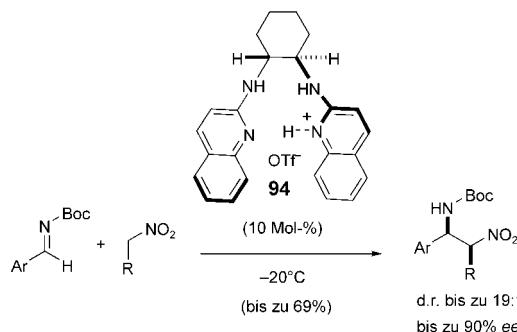
3.1.4. Die Aza-Henry-Reaktion

Das difunktionelle Thioharnstoffderivat **93** katalysiert auch die Reaktion von Nitroalkanen mit aktivierten Iminen zu β -Nitroaminen (Schema 64).^[184] Nur eine Kombination aus einem Thioharnstoffderivat und einem Amin zeigt bei dieser Reaktion einen synergetischen Effekt.



Schema 64. Aza-Henry-Reaktion mit dem difunktionellen Organokatalysator **93**.

Eine äquimolare Mischung aus einem Chinolin-Diamidin-Liganden und HOTf enthält die chirale Brønsted-Säure **94**, die die Addition von Nitroalkanen an Boc-aktivierte Aldamine bei -20°C erheblich beschleunigt (Schema 65);^[185] die

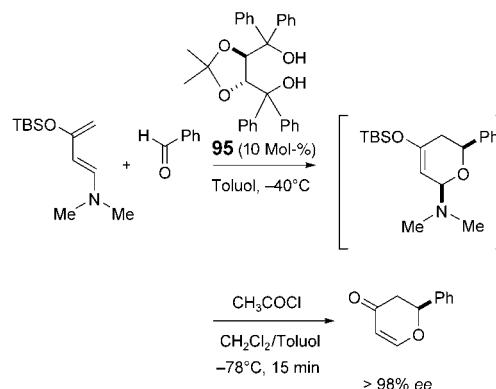


Schema 65. Asymmetrische protonenkatalysierte Aza-Henry-Reaktion.

Enantioselektivitäten und Ausbeuten sind am besten für Umsetzungen mit Aldimin, die elektronenziehende Gruppen tragen. Die hohe Diastereoselektivität der Reaktionen mit Nitromethanderivaten als Nucleophilen verdient ebenfalls Erwähnung.

3.1.5. [4+2]-Cycloadditionen

Katalytische Mengen Taddol (**95**) vermitteln die Hetero-Diels-Alder-Reaktionen einer Vielzahl von Aldehyden und Dienen (Schema 66).^[186] Dabei entsteht ein einziges Diastereomer des Cycloaddukts mit $ee > 98\%$. Arylaldehyde eignen sich besonders gut als Dienophile für diese Hetero-Diels-Alder-Reaktion.



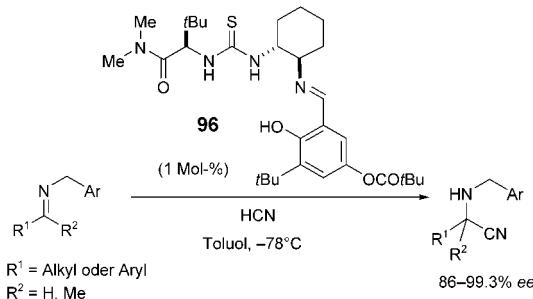
Schema 66. Taddol-katalysierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

3.1.6. Hydrocyanierungen von Iminen

3.1.6.1. Die asymmetrische Strecker-Reaktion

Chirale peptidartige Harnstoffkatalysatoren sind ausgiebig untersucht worden.^[187] Überraschenderweise kann diese Katalysatorklasse sowohl für asymmetrische Cyanierungen von Aldimin und Methylketimin als auch für asymmetrische Mannich-Reaktionen von *N*-Boc-Aldimin mit Silylketenacetalen eingesetzt werden.^[188]

Bibliotheken von Oligopeptidkatalysatoren sind durch Parallelsynthese erzeugt und in Hydrocyanierungen von *N*-Benzyl- und *N*-Allylaldimin und -ketimin getestet worden.^[189] Die Optimierung führte zu einem Katalysator **96** mit einer einzigen Aminosäureeinheit (Schema 67), der bei der asymmetrischen Addition eines Silylketenacetals an *N*-Boc-Benzaldimin $94\% ee$ erzielte.^[188b]



Schema 67. Der oligopeptidartige Thioharnstoffkatalysator **96** für die asymmetrische Strecker-Reaktion. Die absolute Konfiguration des Produkts wurde nicht bestimmt.

Die Reaktion hat eine bemerkenswerte Anwendungsbreite: Für alle untersuchten Aldimin lieferte der Katalysator Enantioselektivitäten über 95 %. Dabei reagierten Substrate mit Arylsubstituenten ebenso wie Verbindungen mit sperrigen (*tert*-Butyl) oder kleinen (*n*-Pentyl) aliphatischen Substituenten; auch Ketimine konnten eingesetzt werden.

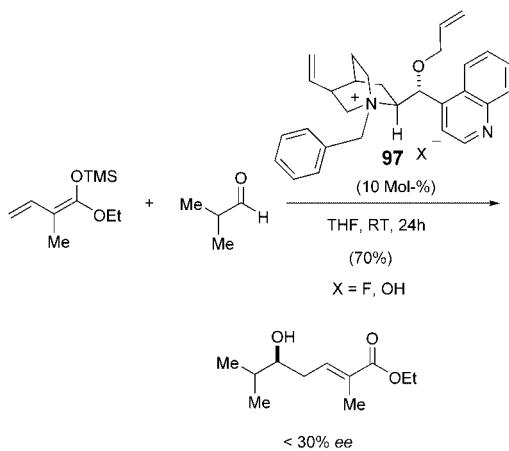
Die Wirkungsweise der Katalysatoren bei der Strecker-Reaktion ist untersucht worden.^[189a] Ausgehend von den

Ergebnissen des Screenings umfangreicher, durch Parallelsynthese hergestellter Katalysatorbibliotheken wurde ein Mechanismus vorgeschlagen. Diesem Modell zufolge entsteht der Imin-Katalysator-Komplex reversibel durch Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Stickstoffatom des Z-konfigurierten Imins und den aciden Harnstoffprotonen. Diese Hypothese wird durch die Michaelis-Menten-Kinetik der Umsetzung belegt, die eine Abhängigkeit erster Ordnung sowohl für den Katalysator als auch für HCN aufweist und eine Sättigungskinetik für das Iminsubstrat anzeigen. Die Wechselwirkung des Imin-Katalysator-Komplexes ist stärker als die klassische Wasserstoffbrücke im Katalysator-Produkt-Komplex, was die hohen Ausbeuten erklärt. Eine Untersuchung der Struktur des Übergangszustands zeigt, welche Faktoren für die hohe Enantioselektivität der Reaktion entscheidend sind: Die Substituenten zu beiden Seiten der Imingruppe sollten unterschiedliche sterische Ansprüche haben, der N-Substituent sollte die Bildung des Z-Imins bevorzugen, und die Addition von HCN sollte von der Diaminocyclohexanseite des Katalysators erfolgen.

3.2. Ammoniumionen als chirale Template in homogenkatalytischen Reaktionen

3.2.1. Die Mukaiyama-Aldolreaktion

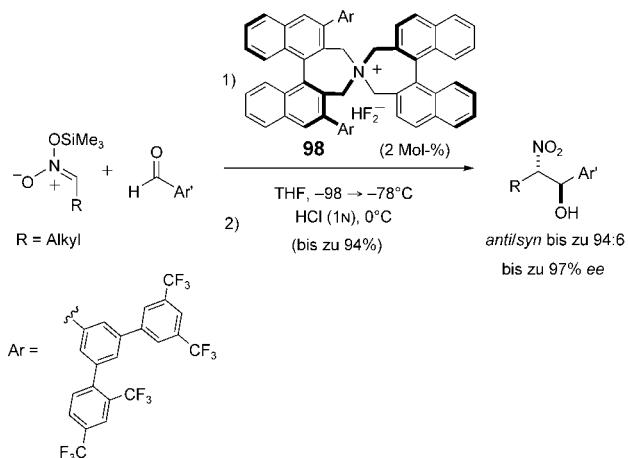
Das chirale Ammoniumfluorid **97** ($X=F$) ist als Katalysator für die asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion nur mäßig effizient (Schema 68).^[190] Die Reaktion mit dem entsprechenden Ammoniumhydroxid **97** ($X=OH$) verlief erstaunlicherweise mit quantitativer Ausbeute, allerdings wurden weniger als 30% ee erhalten.



Schema 68. Die asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

3.2.2. Nitroaldolreaktionen von Silylnitronaten

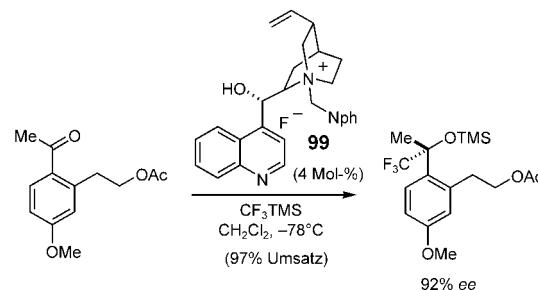
Die chiralen Ammoniumfluoride **98** sind für die asymmetrische Nitroaldolreaktion von Silylnitronaten mit Arylaminen maßgeschneidert worden.^[191] Hohe Enantio- und anti-Diastereoselektivitäten wurden mit einem 3,3'-substituierten Katalysator mit sperrigen Arylsubstituenten beobachtet (Schema 69).



Schema 69. Asymmetrische Nitroaldolreaktion von Silylnitronaten mit Arylaldehyden.

3.2.3. Trifluormethylierungen von Ketonen

Der Cinchonin-Katalysator **99** wurde bei der enantioselektiven Anlagerung des Trifluormethylanions an Arylketone eingesetzt (Schema 70).^[192] Die Reaktion läuft in homogener



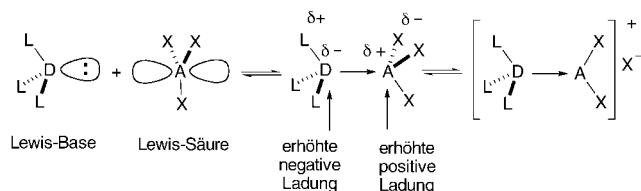
Schema 70. Enantioselektive nucleophile Addition eines Trifluormethylanions an ein Keton mit dem Cinchonin-Katalysator **99**.

Phase ab, die Reaktionsparameter sind jedoch Werten für eine Phasentransferreaktion vergleichbar. Das Trifluormethylanion wird durch Aktivierung von CF_3TMS mit dem Fluorid-Gegenion des Katalysators erzeugt. Mit dem abgebildeten Katalysator mit einer freien Hydroxyfunktion verlief die Reaktion in Schema 70 in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Einführung einer Schutzgruppe an der freien OH-Gruppe verminderte die Reaktivität des Cinchonin-Katalysators deutlich.

3.3. Die Aktivierung von Lewis-Säuren mit Lewis-Basen^[122]

Das Konzept der Aktivierung einer Lewis-Säure durch eine Lewis-Base widerspricht im ersten Moment der chemischen Intuition, denn die Reaktion zwischen einer Donor- und einer Acceptoreinheit sollte weniger die Polarisierung der Elektronendichte innerhalb eines Moleküls bewirken als vielmehr deren Ausgleich. Unter bestimmten Voraussetzungen kann aber eine Ladungstrennung gelingen, die in einer

Verringerung der Elektronendichte an einem bestimmten Zentralatom resultiert. Dieses Phänomen wird auch als ligandenbeschleunigte Katalyse bezeichnet. Dabei wird die Acidität des aktiven Zentrums durch die Komplexierung mit einer Base spürbar erhöht.^[123]



Diesem Prinzip folgt die Aktivierung durch Siliciumhalogenide in Gegenwart katalytischer Mengen chiraler Basen wie HMPA- oder Pyridin-N-oxid-Derivaten, Trialkylaminen oder Sulfoxiden. Schwache Lewis-Säuren wie SiCl_4 oder RSiCl_3 liefern bei der Koordination dieser Basen hypervalente Silylkationen mit chiraler Umgebung, die stark Lewis-sauer wirken. Ein wichtiger Vorteil dieses Prozesses ist, dass der Zusatz einer schwachen achiralen Lewis-Säure im Überschuss nicht zu nicht-stereoselektiven Konkurrenzreaktionen führt, welche die Enantioselektivität verschlechtern. Diese doppelte Aktivierung (Bindung der Lewis-Base an das Nucleophil und Bildung eines reaktiven hyperkoordinierten Siliciumzentrums, an das das Elektrophil koordiniert) führt zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und ausgezeichneter Übertragung stereochemischer Information als Folge des engen Kontakts im Übergangszustand. Der Katalysezyklus wird durch die nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen der chiralen Lewis-Base und dem Chlorsilylsubstrat möglich.

3.3.1. Allylierungen und Propargylierungen

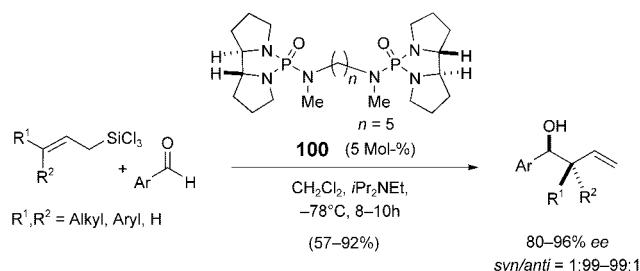
Die Allylierung von Aldehyden mit Allyltrialkylsilanen in Gegenwart chiraler Lewis-Säuren (Sakurai-Hosomi-Reaktion) hat die asymmetrische Synthese beeinflusst.^[124] Die komplementäre Aktivierung mit chiralen Lewis-Basen ist weniger üblich. Die Substrate bei dieser Reaktion sind Halogensilylderivate, als Katalysatoren fungieren enantiomerenreine Phosphoramido-Derivate, Tartrate, 2-Pyridinyl-oxazoline, Formamide, Harnstoffderivate oder axial-chirale Di(heteroallyl)- N,N' -dioxide.

3.3.1.1. Chirale Phosphoramide

Chirale HMPA-Derivate können Allyltrimethylsilan nicht aktivieren, Allyl- oder Propargylzinnverbindungen sind hingegen geeignete Substrate.^[125] Mit Allyltrichlorsilan gelingt die Allylierung von Aryl- und Heteroarylaldehyden. Bei Versuchen, diese Reaktion auch mit aliphatischen Aldehyden durchzuführen, lieferten chirale zweizähnige Phosphoramido-Derivate unterschiedliche Ergebnisse; dabei haben sich Imidodiphosphortetraamide als Katalysatoren bei der Allylierung von Arylaldehyden bewährt.^[126]

Eine systematische Untersuchung von dimeren Phosphoramiden ergab, dass Katalysatoren mit Pentamethylenbrücken die höchsten Enantiomerenüberschüsse erzielen.^[127] Die Op-

timierung führte zum dimeren Phosphoramid-Katalysator **100** mit 2,2'-Dipyrrrolidin-Substituenten, der die Addition von Allyltrichlorsilan, (*E*)- oder (*Z*)-2-Butenyltrichlorsilan an ungesättigte Aldehyde mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten katalysiert (Schema 71).^[128]



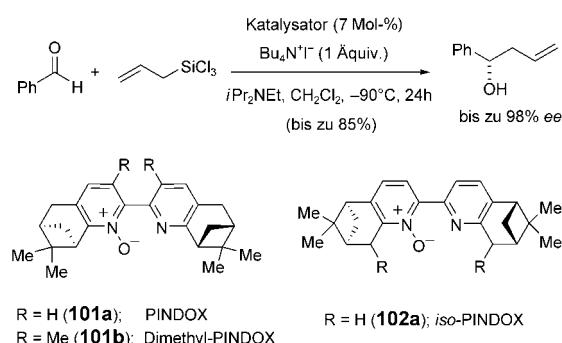
Schema 71. Asymmetrische Allylierung von Arylaldehyden mit dimeren Phosphoramid-Katalysatoren.

Dieses Verfahren wurde auch auf die Synthese von Produkten mit quartären Kohlenstoffstereozentren angewendet ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl, Aryl}$).^[128, 129] Die Bedeutung der Methode zeigt sich darin, dass die Reaktion bei der Synthese des Serotonin-Antagonisten LX426965 Anwendung fand.^[129]

3.3.1.2. Chirale Pyridin-N-oxide

Die guten Donoreigenschaften von Amin-N-oxiden wurden bei organokatalytischen Reaktionen in einer chiralen Umgebung genutzt. Namentlich chirale 2,2'-Bipyridin-N-oxide und *N,N'*-dioxide unterstützen ein breites Spektrum asymmetrischer Reaktionen.

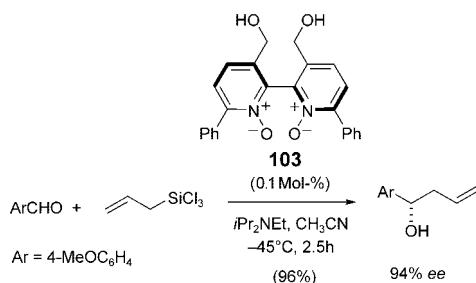
Die hohe Enantioselektivität der Allylierung mit Allyltrialkylsilanen kann auf sterische und π - π -Wechselwirkungen zwischen dem Bipyridin-N-oxid-Katalysator und dem Substrat zurückzuführen sein.^[130] Die besten Ergebnisse erzielten von (*–*)- β -Pinen (PINDOX, Dimethyl-PINDOX, **101**) und einem von (*–*)-Pinocarvon abgeleiteten Pyridin-N-oxid (*iso*-PINDOX, **102**; Schema 72).^[131] Beide Katalysatorklassen ergaben auch bei der Crotylierung mit *E*- und *Z*-Crotyltrichlorsilanen gute Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse, wobei *iso*-PINDOX-Derivate bessere Ausbeuten lieferten. Eine Analyse des Mechanismus legt nahe, dass



Schema 72. Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd mit chiralen 2,2'-Bipyridin-N-oxiden als Katalysatoren.

das *N*-Oxid die Trichlorsilylfunktion aktiviert, während das zweite Stickstoffatom den Komplex durch Chelatisierung stabilisiert, wodurch ein enger Übergangszustand mit Sesselkonformation entsteht.^[130a,d] Je nach Struktur von Katalysator und Substrat wurden auch π - π - oder C-H/ π -Wechselwirkungen herangezogen, um Stabilisierungseffekte und den engen Übergangszustand zu erklären. Das Lösungsmittel beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit ebenfalls.

Eine Aktivität in der asymmetrischen Katalyse wurde für das symmetrische zweizähnige 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid **103** bei der Allylierung von elektronenreichen aromatischen Aldehyden beobachtet (bis zu 98 % ee; Schema 73).^[132,133]



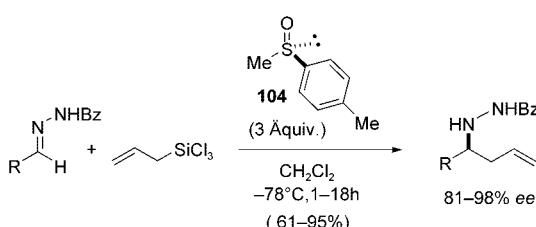
Schema 73. Asymmetrische Allylierung von Arylaldehyden mit dem chiralen 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid **103** als Katalysator.

Die Selektivität des Katalysators kann durch Variation der Substituenten am Pyridinring angepasst werden; die Phenyl-derivate **103** waren am selektivsten. Dieses Ergebnis ist mit einer π -Stapel-Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem Katalysator im Übergangszustand des stereodifferenzierenden Schritts erklärt worden.

3.3.1.3. Chirale Sulfoxide

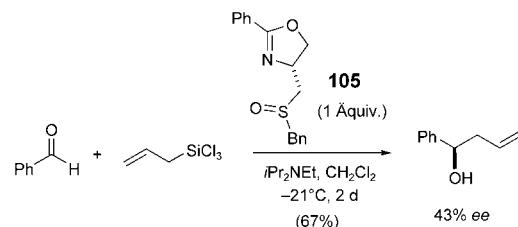
Anders als P(O)- oder N(O)-Lewis-Basen, die eine Reihe von Reaktionen ausgezeichnet katalysieren, sind chirale Sulfoxide selten verwendet worden. Die Umsatzzahlen sind generell gering, und annehmbare Ausbeuten wurden nur mit einem Überschuss an Sulfoxid erzielt. Bei der Allylierung von *N*-Acylhydrazenen wurden hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten erzielt, indem Allyltrichlorsilan und der chirale Sulfoxidkatalysator **104** verwendet wurden (Schema 74).^[134,135]

Sulfoxide wie **105** von Oxazolinen auf Cystein-Basis haben ihre Wirksamkeit als zweizähnige Liganden für Metallkatalysatoren bei der enantioselektiven Cyanhydrin-Syn-



Schema 74. Allylierung von Hydrazonen in Gegenwart von chiralen Sulfoxiden als Katalysatoren.

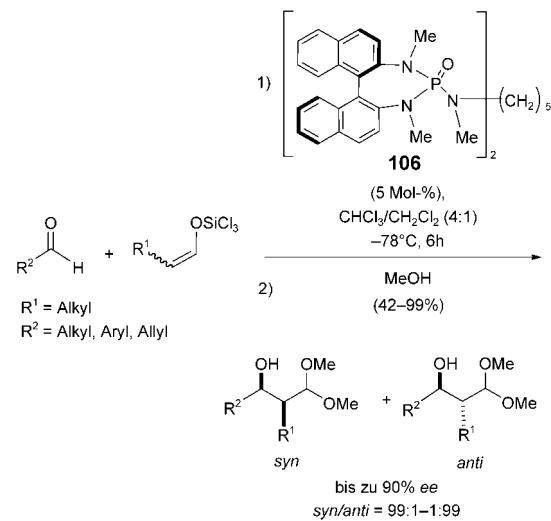
these bewiesen,^[136] sie katalysierten aber auch als metallfreie Systeme die Allylierung von Aldehyden durch Allyltrichlorsilan mit mäßigen Enantioselektivitäten (Schema 75).^[137] Die Umsatzzahlen sind dabei so gering, dass stöchiometrische Mengen des Katalysators benötigt werden.



Schema 75. Enantioselektive Allylierung von Benzaldehyd mit Allyl-trichlorsilan, katalysiert durch das chirale Sulfoxid **105**.

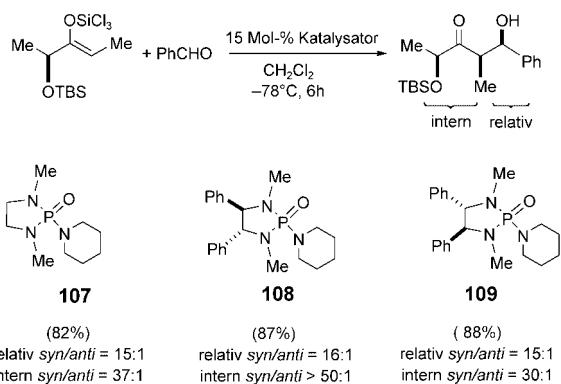
3.3.2. Aldolreaktionen^[25]

Dimere Phosphoramido katalysieren auch die gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden.^[138] Die Trichlorsilylenolate von Aldehyden liefern mit einer Vielzahl von aromatischen oder α,β -ungesättigten Aldehyden gekreuzte Aldolprodukte mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten (Schema 76). Die Reaktion läuft wie die Allylierung über einen geschlossenen sesselförmigen Übergangszustand, in dem ein sechsfach koordiniertes Siliciumzentrum vorliegt.



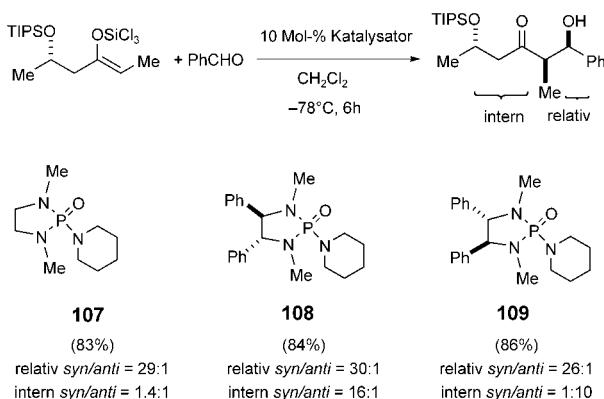
Schema 76. Enantioselektive Aldolreaktion von Silylenolaten, die von dem chiralen dimeren Phosphorimid **106** katalysiert wird.

Mit chiralen Phosphoramiden als Katalysatoren entstehen aus α -oxygenierten chiralen Ketonenolaten hoch diastereoselektiv die 1,4-syn-Produkte.^[139] Die Reaktion ist substratkontrolliert: Sie verläuft in Gegenwart des achiralen Katalysators **107** mit hervorragender interner und relativer Stereokontrolle; der chirale Katalysator **108** ergibt nur ge ringfügig bessere Diastereoselektivitäten (Schema 77).



Schema 77. Einfluss der Substratstruktur auf die Diastereoselektivität der Phosphoramid-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion mit Silylenolaten.

Der Einfluss der chiralen Silyloxysubstituenten nimmt mit wachsendem Abstand zum Reaktionszentrum ab. Bei Substraten mit einem β -Silyloxy-Stereogen bestimmt daher der chirale Katalysator die Diastereoselektivität der Addition des Enolats eines chiralen Ketons an Benzaldehyd (Schema 78).^[140] Dabei spielen die weiter entfernten Stereo-

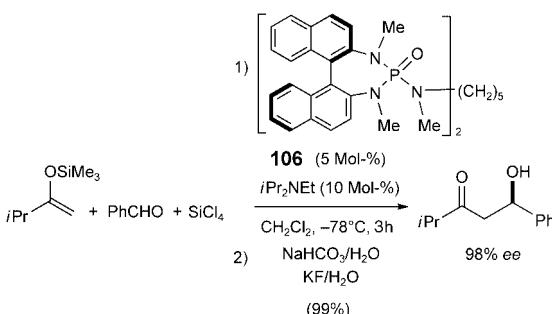


Schema 78. Der Einfluss entfernter Substituenten auf die Diastereoselektivität von asymmetrischen Aldolreaktionen mit Silylenolaten, die von chiralen Phosphoramiden katalysiert werden.

zentren eine geringe Rolle, und die interne Diastereoselektivität wird vorrangig durch den Katalysator gesteuert. Dieses Ergebnis kann mit Borenolat-Reaktionen verglichen werden, bei denen eine 1,5-*anti*-Stereoinduktion auftritt.

Untersuchungen an Substraten mit kleinen, nichtchelatisierenden Substituenten (wie Methyl) in der Nähe der reaktiven Zentren zeigten, dass die Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren vorrangig durch den Katalysator bestimmt wird.^[141]

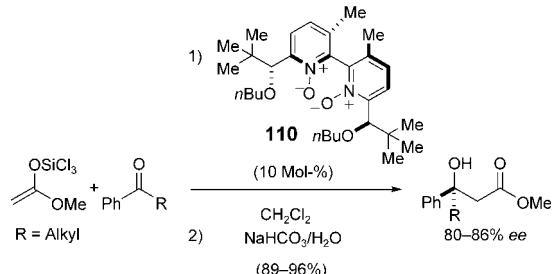
Hohe Selektivitäten wurden bei der Addition von *exo*-Trimethylsilyl(TMS)-Enolaten an Arylaldehyde mit dem dimeren Phosphoramid **106** als Katalysator erzielt (Schema 79).^[142] Die Protonierung des TMS-Enolethers, die zu einer verringerten Umsetzung führt, konnte durch den Zusatz geringer Mengen einer Aminbase unterdrückt



Schema 79. Enantioselektive Aldolreaktion von Benzaldehyd mit *exo*-TMS-Enolaten in Gegenwart eines chiralen dimeren Phosphoramids.

werden. So erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute und bemerkenswert selektiv die gewünschten β -Hydroxyketone. Aliphatische Aldehyde reagieren unter diesen Bedingungen nicht.

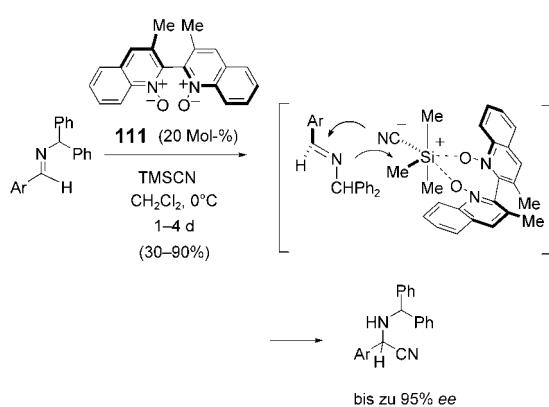
Die enantioselektive Aldoladdition von Enolaten an Ketonacceptoren ist hier ebenso problematisch wie bei der Aminkatalyse. Die Entwicklung einer solchen stereodifferenzierenden Reaktion wird sowohl durch die geringere Reaktivität des Ketons als auch durch die kleineren Unterschiede zwischen den Substituenten erschwert. Die Addition von Trichlorsilylketenacetalen an Ketone mit einem chiralen N-Oxid als Katalysator ist kürzlich beschrieben worden.^[143] Arylketone ergeben gute Enantioselektivitäten (80–86 % ee), mit aliphatischen Ketonen wurden nur 20–41 % ee erreicht (Schema 80).



Schema 80. Asymmetrische Addition von Trichlorsilyl(methyl)ketenacetaten an Arylketone in Gegenwart des chiralen 2,2'-Bipyridin-N,N'-dioxid-Derivats **110**.

3.3.3. Nucleophile Katalysatoren für die Hydrocyanierung von Iminen

Axial-chirale Bichinolin-*N,N'*-dioxide sind zur Katalyse der asymmetrischen Strecker-Reaktion von Aryl- oder Heteroarylaldiminen und Trimethylsilylcyanid eingesetzt worden (Schema 81).^[144] Elektronenziehende Substituenten am Arylring verbesserten sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität der Reaktion. Ein Modell für den Übergangszustand sieht vor, dass durch die Koordination des Katalysators Bichinolin-*N,N'*-dioxid an TMSCN ein hypervalentes Siliciumzentrum entsteht. Die Sechsachskoordination am Silicium erhöht die Nucleophilie des Cyanoganden, der mit dem

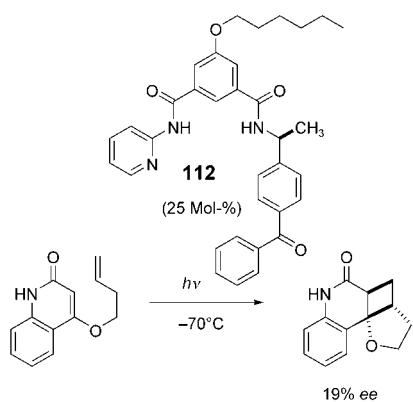


Schema 81. Enantioselektive Strecker-Reaktion von Aldimin und Trimethylsilylcyanid mit dem chiralen 2,2'-Bipyridin-N,N'-Dioxid-Katalysator **111**.

Aldimin reagiert, während das Stickstoffatom des Aldimins an das Siliciumatom koordiniert ist.

3.4. Chirale Photorezeptoren als Katalysatoren

Bisher war die präparative Anwendung für enantioselektive Umsetzungen auf Photoreaktionen beschränkt, bei denen der Chiralitätstransfer durch eine stöchiometrische Menge eines chiralen Hilfsreagens oder Gasts,^[193] einschließlich Chlathraten und chiral modifizierten Zeolithen, erzielt wurde. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass auch geringere Mengen (bis zu 25 Mol-%) des photosensibilisierenden Rezeptors **112** eine Photocycloaddition in quantitativer Ausbeute und mit 19 % *ee* vermitteln (Schema 82).^[194] In diesem



Schema 82. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition eines Enon-Olefins mit dem chiralen molekularen Rezeptor **112**.

System sorgt der synthetische Rezeptor einerseits für eine definierte chirale Umgebung nach der Bindung an das Templat, andererseits bietet er einen selektiven Energietransfer zum Substrat über einen Triplet-Exciplex. Dieser Transfer ist dann wirksam, wenn die Lebensdauer des Exciplex mit der Geschwindigkeit der Cyclisierung vergleichbar ist.

4. Enantioselektive Phasentransferreaktionen^[195]

Die Phasentransferkatalyse ist eine attraktive Alternative für organische Reaktionen, die über geladene Intermediate verlaufen. Die Reaktionen werden gewöhnlich in Zweiphasen- oder Dreiphasensystemen ausgeführt. Meist werden Gemische aus Wasser und einem apolaren Lösungsmittel verwendet, die während der Reaktion kräftig gerührt werden. Als Basen zur Erzeugung des reaktiven Enolats dienen K₂CO₃ oder Cs₂CO₃. Die Rolle des Katalysators ist vergleichbar mit einem Ionentransporter. Chirale Katalysatoren wirken zudem als Template, die den Angriff des Reagens dirigieren.

Ursprünglich wurden die Phasentransferreaktionen mit Cinchona-Alkaloiden durchgeführt. Vor kurzem konnten die Enantioselektivitäten dieser Prozesse erheblich verbessert werden, indem die Katalysatoren, die Reagentien und die Reaktionsbedingungen optimiert wurden. Trotz beachtlicher Fortschritte bereiten die geringe Reaktivität, besonders bei niedrigen Temperaturen, und die mangelnde Substratbreite immer noch Probleme. Daher hält die Suche nach effizienten Katalysatoren an: Weitere von Naturstoffen abgeleitete und synthetische (meist C₂-symmetrische) Katalysatoren werden entwickelt. Wegen des leichten Zugangs zu Phasentransferkatalysatoren und der milden Reaktionsbedingungen sind Phasentransferreaktionen für die Hochschulforschung und für industrielle Anwendungen gleichermaßen reizvoll.

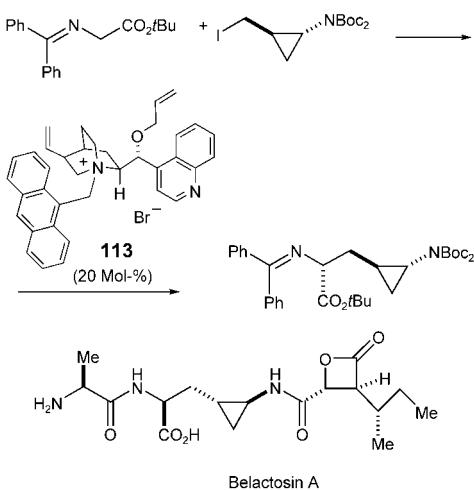
4.1. Cinchona-Alkaloide als Phasentransferkatalysatoren

Cinchona-Alkalioide waren die ersten wirksamen Phasentransferkatalysatoren für die asymmetrische Katalyse, und auch die meisten neuen Arbeiten beschäftigen sich mit dieser Klasse von Katalysatoren. Unter diesen Umständen überrascht es, dass weder die elektronischen noch die sterischen Faktoren für die Enantioselektivität dieser Katalysatorklasse vollständig aufgeklärt sind. Durch die Bestimmung der Struktur einiger Salze von Cinchona-Alkaloiden in Lösung gelang zwar ein wichtiger Schritt hin zu einem Verständnis des Mechanismus,^[196] die Entwicklung der Katalysatoren stützte sich aber meist auf empirische Beobachtungen. Schon früh wurde erkannt, dass den Substituenten am Sauerstoff- und am Stickstoffatom des Chinuclidin-Systems der Cinchona-Alkalioide eine Schlüsselrolle zukommt.^[197,198] Der Einfluss des Substitutionsmusters der sekundären Hydroxygruppe ist umstritten. Dass eine sperrige Gruppe am quartären Stickstoffatom die Enantioselektivität erhöht, wird dagegen allgemein akzeptiert.

Diese Beobachtung war die Grundlage der Synthese zahlreicher *N*-Benzyl- und *N*-Anthracenylmethyl-Derivate (Katalysatoren der zweiten und dritten Generation). Bei Alkylierungen sind meist die *O*-Allyl-*N*-Anthracenylmethyl-Katalysatoren (dritte Generation) am wirksamsten.^[199,200] Diese Verbindungen können durch eine mehrstufige Synthese oder einfacher *in situ* hergestellt werden.^[201] Das Eintopfverfahren ist besonders auf das automatisierte Katalysator-Screening zugeschnitten. Die Katalysatoren eignen sich für Alkylierungen mit Glycin-Schiff-Basen und für konjugierte

Additionen von Nitroalkanen und Malonaten.^[201] Die Selektivität des Katalysators kann verbessert werden, indem die Vinylseitenkette durch eine Ethylgruppe ersetzt wird. Das Substitutionsmuster des Glycinderivats hat eine große Auswirkung auf die Stereoselektivität der Alkylierung. Während *N*-Benzyl- und *N*-Diphenylmethyl- routinemäßig als Schutzgruppen für die Aminofunktion von Glycin eingesetzt werden, wurden Diphenylmethylester als geschützte Carboxyfunktionen erst in jüngster Zeit als Alternative zu den *tert*-Butylestern eingeführt.^[202]

Phasentransferalkylierungen werden zunehmend bei mehrstufigen Synthesen angewendet. Ein Schlüsselintermediat bei der Synthese des *ent*-Fragments des vielversprechenden Antitumorwirkstoffs Belactosin A wurde durch asymmetrische Phasentransferkatalyse erhalten.^[203] Während das abgebildete Enantiomer des (Aminocyclopropyl)alanin-Derivats mit dem Cinchonidiniumbromid **113** hergestellt wurde (66 % Ausbeute, d.r. = 97:3, Schema 83).

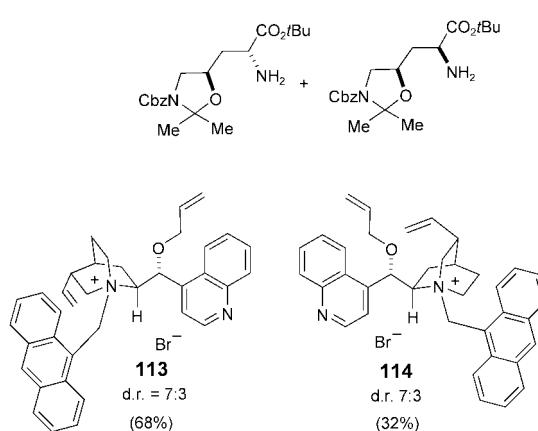
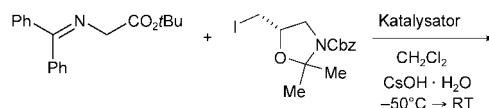


Schema 83. Synthese von Belactosin A unter Phasentransferbedingungen durch Alkylierung eines Glycinderivats.

Bei der Synthese des Antitumorwirkstoffs Bengamide wurde die Caprolactam-Untereinheit der Struktur durch eine ähnliche Strategie aufgebaut.^[204]

Wenn ein Reaktant ein Stereozentrum aufweist, ist es oft schwierig, die Selektivität der Alkylierung zu kontrollieren. So wurde bei der Synthese eines geschützten Hydroxyornithinderivats die Selektivität der Alkylierung vom Substrat bestimmt; Struktur und Konfiguration des Katalysators spielten keine Rolle (Schema 84).^[205] Mit dem achiralen Tetra-butylammoniumbromid wurden fast die gleichen Diastereo-selektivitäten beobachtet wie mit Cinchonidin- (**113**) oder Cinchonin-Katalysatoren (**114**). Zur Erhöhung der Katalysatoraktivität wurden dimere^[206] und trimere^[207] Cinchona-Alkaloide hergestellt und getestet (Abbildung 11).^[7b, 208]

Die Deprotonierung von Verbindungen mit aciden Protonen, gefolgt von einer asymmetrischen Phasentransferreaktion mit Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren, wurde in einigen Reaktionen eingesetzt: bei asymmetrische Deuterierungen, Hydroxylierungen,^[209] elektrophilen Fluorierungen,^[210]



Schema 84. Die asymmetrische Synthese von geschütztem Hydroxyornithin als Beispiel für eine substratkontrollierte stereoselektive Alkylierung.

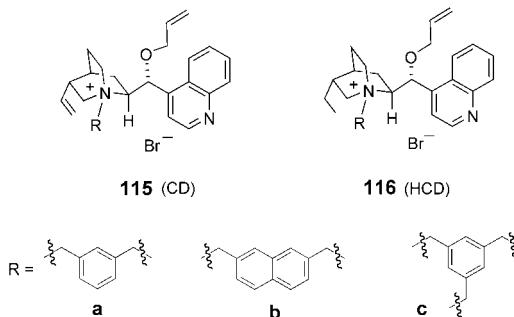
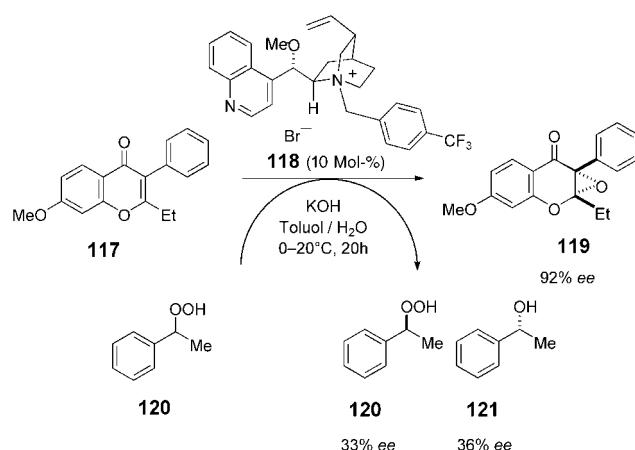


Abbildung 11. Dimere und trimere Cinchoniderivate als Phasentransferkatalysatoren. CD = Cinchonidinium, HCD = Hydrocinchonidinium.

Isomerisierungen von Alkinen zu chiralen Allenen^[212] und Darzens-Reaktionen.^[211] Die Produkte wurden jeweils mit bescheidenen bis guten Enantiomerenüberschüssen erhalten. Auch asymmetrische Alkylierungen in Micellen^[213] und an festem Träger sind beschrieben worden.^[214] Die Geschwindigkeit von Alkylierungen, Michael-Additionen und Epoxidierungen von Enonen unter Phasentransferbedingungen wurde durch Ultraschallbehandlung erhöht.^[215]

Ammoniumsalze von Cinchona-Alkaloiden katalysieren die asymmetrische Epoxidierung einer Vielzahl von Enonen. Dabei kommen sowohl anorganische Oxidationsmittel wie H_2O_2 ,^[216] Hypochlorite,^[217] Trichlorisocyanursäure^[218] oder Chlorate^[219] als auch organische Peroxide zum Einsatz.^[220] Wird das 1-Phenylhydroperoxid **120** bei der Epoxidierung des Isoflavons **117** als Oxidationsmittel verwendet, so eröffnet die Reaktion zugleich die Möglichkeit der kinetischen Racemat-trennung des Oxidationsmittels (allerdings nur mit bescheidener Enantioselektivität; Schema 85).^[220] Diese Enantiomeren-trennung ist vermutlich die Folge einer schwachen Wechselwirkung zwischen dem Phasentransferkatalysator **118** und dem Hydroperoxid.



Schema 85. Parallel zur asymmetrischen Epoxidierung des Isoflavons **117** erfolgt eine kinetische Enantiomerentrennung des Oxidationsmittels Cumylhydroperoxid (**120**).

4.2. C₂-symmetrische Phasentransferkatalysatoren

Katalysatoren für asymmetrische Phasentransferreaktionen können entweder aus chiralen Naturstoffen wie Weinsäure oder aus synthetischen Vorstufen wie enantiomerenreinem 1,1'-(2,2'-Binaphthol) hergestellt werden.^[221–228] Unter diesen Katalysatoren haben sich *N*-Spirobiaryle wie **122** und **123** mit bemerkenswerten Selektivitäten und Reaktivitäten für viele Reaktionen als optimal erwiesen (Abbildung 12).^[222]

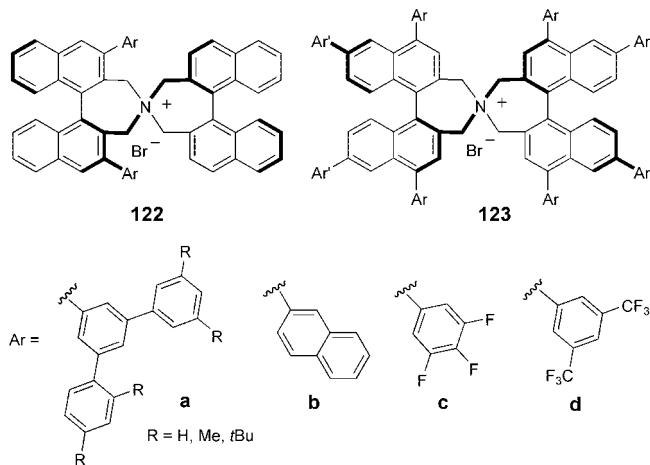


Abbildung 12. Einige *N*-Spirobiarylaminium-Phasentransferkatalysatoren.

Ein großer Vorteil dieser Verbindungsklasse gegenüber anderen synthetischen Katalysatoren besteht darin, dass eine Vielzahl von Analoga durch Modifikation der Strukturen leicht zugänglich ist.

Diese Katalysatoren sind bei der Alkylierung von Glycin-Schiff-Basen aktiver und häufig selektiver als Cinchona-Alkaloide; die fluorierten Katalysatoren **122c** und **122d** ergaben die besten Ergebnisse (bis zu 99% ee).^[223] Auch mit dem symmetrischen 4,4',6,6'-Binaphthyl-substituierten Katalysator **123** wurden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt (bis zu

97 % ee).^[224] Nicht nur Glycin-Schiff-Basen, sondern auch *N*-terminale Oligopeptide können so selektiv alkyliert werden.^[225]

Auch Katalysatoren wie **124**, in denen eine der chiralen Binaphthyleinheiten durch eine flexible achirale Biphenyleinheit ersetzt ist, sind untersucht worden (Abbildung 13).

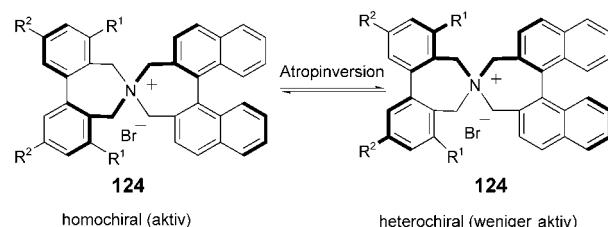
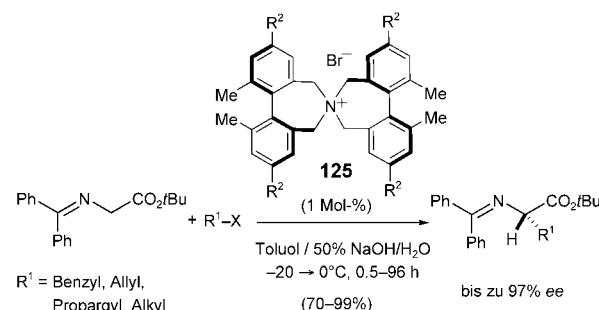


Abbildung 13. Homo- und heterochirale Konformationen des *N*-Spiroammonium-Katalysators **124** befinden sich im Gleichgewicht.

Das Design des Katalysators beruht auf dem Konzept der „induzierten Atropisomerie“.^[226] Die Chiralität der Binaphthylgruppe wird dadurch verstärkt, dass die Biphenyleinheit zwei interkonvertierende Konformationen einnehmen kann, wodurch der Katalysator entweder homo- oder heterochiral wird. Die Enantioselektivität des Katalysators steigt mit zunehmender sterischer Hinderung der achiralen Biphenyleinheit in der Nähe des quartären Stickstoffatoms.

Als Erweiterung dieser Arbeiten wurden auch symmetrische 4,6-disubstituierte atropisomere *N*-Spiro-Katalysatoren hergestellt (z.B. **125**; Schema 86).^[227] Diese Katalysatoren



Schema 86. Enantioselektive Alkylierung der Schiff-Base aus *tert*-Butylglycinat und Benzophenon mit dem *N*-Spirobiphenyl **125** als Phasentransferkatalysator. R² = 1,1-Dimethylbenzyl.

unterstützen die Alkylierung von Glycin-Schiff-Basen mit sterisch wenig anspruchsvollen Elektrophilen wie Allylbormid oder Propargylbromid, bei der hohe Enantioselektivitäten erreicht werden (bis zu 97 % ee).

Der nicht atropisomere Biarylkatalsator **126** kam bei der Alkylierung einer Glycin-Schiff-Base mit Alkylhalogeniden zum Einsatz (bis zu 97 % ee; Abbildung 14).^[228] Diese Systeme können durch die Einführung zusätzlicher chiraler Zentren weiter verbessert werden.

Von Weinsäure abgeleitete Katalysatoren haben sich als besonders wirksam für Phasentransferreaktionen erwiesen. Die Phasentransferkatalysatoren **127** und **128** mit zwei quartären Stickstoffatomen als reaktiven Zentren wurden bei

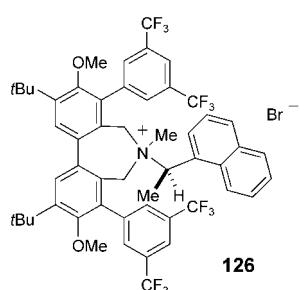


Abbildung 14. Ein asymmetrischer Phasentransferkatalysator mit Methylnaphthylammonium-Einheit.

asymmetrischen Alkylierungen und Michael-Additionen eingesetzt (Abbildung 15).^[229] Die besten Ergebnisse bei der asymmetrischen Alkylierung einer Glycin-Schiff-Base lieferte der unsymmetrische Katalysator **127** (92 % Ausbeute und

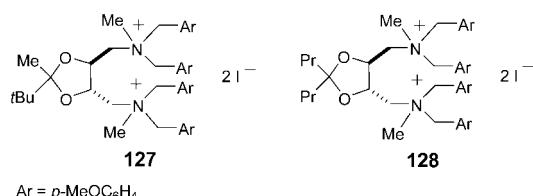


Abbildung 15. Von Weinsäure abgeleitete Diammonium-Phasentransferkatalysatoren.

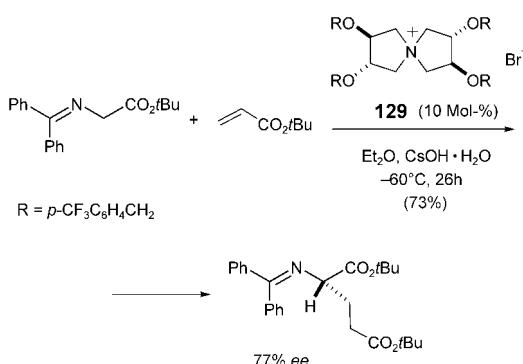
70% ee), während bei der Michael-Addition der Glycin-Schiff-Base an Methylacrylat ein C_2 -symmetrischer Katalysator (**128**) wirksamer war (64% ee). Bei der asymmetrischen Alkylierung und der Michael-Addition wurden zudem entgegengesetzte Stereoselektivitäten beobachtet. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Katalysator bei der Michael-Addition sowohl das Nucleophil als auch das Elektrophil aktiviert. Der Katalysator **127** ist bei der Synthese des Serinprotease-Inhibitors Aeruginosin 298-A eingesetzt worden.^[230]

Der von L-Weinsäure abgeleitete Spiroammonium-Katalysator **129** vermittelt die Michael-Addition einer Glycin-Schiff-Base mit *tert*-Butylacrylat unter Phasentransferbedingungen.^[231] Diethylether und *tert*-Butylmethylether sind die besten Lösungsmittel für diese Reaktion. Mit dem *p*-Trifluor-methylbenzyl-substituierten Katalysator wurden 73 % Ausbeute und 77 % ee erzielt (Schema 87).

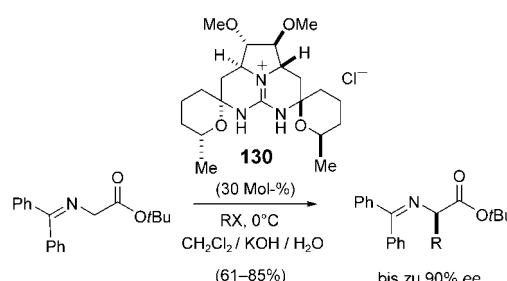
Die Struktur des C_2 -symmetrischen pentacyclischen Guanidinkatalysators **130** wurde durch den Naturstoff Ptilomycalin A inspiriert (Schema 88). Die Verbindung vermittelt effizient die enantioselektive Alkylierung einer Glycinester-Schiff-Base mit einer Vielzahl von Elektrophilen (61–84 % Ausbeute, bis zu 90 % ee).^[232]

4.3. Chirale Selektoren und Phasentransferkatalysatoren

Die Entwicklung von chiralen Selektoren ist ein neues Konzept zur kinetischen Racematspaltung.^[233] Als Phasen-

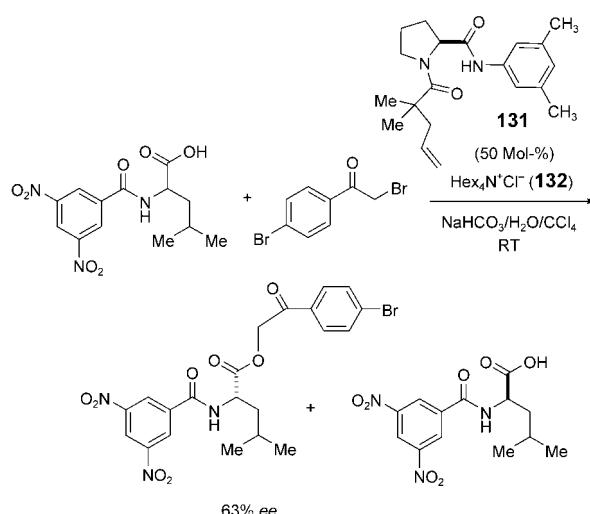


Schema 87. Die asymmetrische Michael-Reaktion unter Katalyse durch eine L-Tartrat-N-spiroammoniumverbindung.



Schema 88. Asymmetrische Alkylierung mit dem Guanidinderivat **130** als Phasentransferkatalysator

transferkatalysator transportiert Tetrahexylammoniumbromid beide Enantiomere einer polaren Verbindung (zum Beispiel eines Carboxylations) in die unpolare Phase, wo sie durch einen chiralen Selektor (typischerweise ein Prolinlderivat, z.B. *N*-Acyl-L-prolinanilid) in einer asymmetrischen Transformation (z.B. einer Veresterung) in ein enantiomerengereichertes Produkt umgewandelt werden (Schema 89). Im Unterschied zur traditionellen Phasentrans-



Schema 89. Enantioselektive Veresterung einer *N*-Acyl- α -aminosäure. Der Phasentransferkatalysator ist ein System aus den beiden Komponenten **131** und **132**.

ferkatalyse trägt bei diesem Verfahren also nicht der Phasentransferkatalysator die chirale Information, sondern eine zweite Verbindung, der chirale Selektor.

Das Konzept wurde für Acylierungen, nucleophile aromatische Substitutionen und für die enantioselektive Hydrolyse von Estern angewandt. Bei der Hydrolyse und der nucleophilen Substitution trifft man auf das gleiche Prinzip: Der chirale Selektor schützt ein Enantiomer durch nichtkovalente Wechselwirkungen vor der jeweiligen Reaktion.

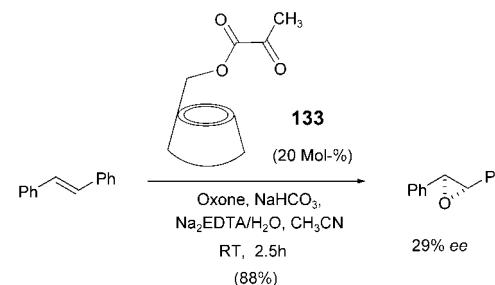
5. Asymmetrische Reaktionen in einer chiralen Cavität

Die Erkennung von Substraten anhand ihrer Molekülstruktur durch maßgeschneiderte molekulare Cavitäten, in denen in der Folge selektiv chemische Umsetzungen erfolgen, ist dem Prinzip der Enzymkatalyse nachempfunden. Das Verständnis der Mechanismen von Enzymkatalysen, namentlich die Theorie der Stabilisierung des Übergangszustands, hat der Entwicklung neuer Strukturen und Funktionen entscheidende Impulse gegeben. Dieses Konzept erklärt die Funktionsweise von Enzymen jedoch nur teilweise. Heute wissen wir, dass auch anderen Faktoren für die Reaktionsbeschleunigung durch Enzyme wichtig sind: elektrostatische Effekte, quantenmechanische Tunneleffekte, gekoppelte Proteinbewegungen, Wasserstoffbrücken mit niedriger Energiebarriere und Vorzugskonformationen, die Enzyme in die Lage versetzen, Reaktionen um das bis zu 10^{20} -fache zu beschleunigen.^[234] Das Imitieren von Enzymen durch katalytisch aktive Polymere hat aber auch eine Reihe von Nachteilen, die sich aus der Mikrostruktur des Katalysators (Zugänglichkeit, lokale Solvatation, Homogenität der katalytischen Zentren) oder seiner Rigidität ergeben. Wenn Reaktanten und Produkte ähnliche Strukturen haben, ist der Wirt-Gast-Komplex zu stabil, und es kommt zur Inhibierung durch das Produkt. Während Enzymkatalysatoren durch Konformationsänderungen die Freisetzung des Produkts unterstützen, verhindert die Rigidität von künstlichen Katalysatoren wirksame Umsätze. Daher ist es vielversprechend, eine Methode für die dynamische Ablösung des Produkts nach der Reaktion zu entwickeln.

5.1. Cyclodextrine und Calixarene in der katalytischen asymmetrischen Synthese

Cyclodextrine und Calixarene können mit einer Vielzahl von Gästen Einschluskomplexe bilden. Größe, Struktur und Polarität sind dabei die entscheidenden Kriterien. Trotzdem ist nur wenig über die enzymartige katalytische Aktivität dieser Verbindungen bekannt.^[235]

Schema 90 zeigt als Beispiel die asymmetrische Epoxidierung eines Alkens mit einem Cyclodextrin-substituierten Ketoester.^[236] Kovalent modifizierte Cyclodextrine imitieren in katalytischen Oxidationen die Funktion von Cytochrom P450.^[237] Die enantioselektive Epoxidierung von Styrolderivaten mit 20–100 Mol-% des Cyclodextrin-Ketoesters ergab bis zu 40 % ee. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeig-



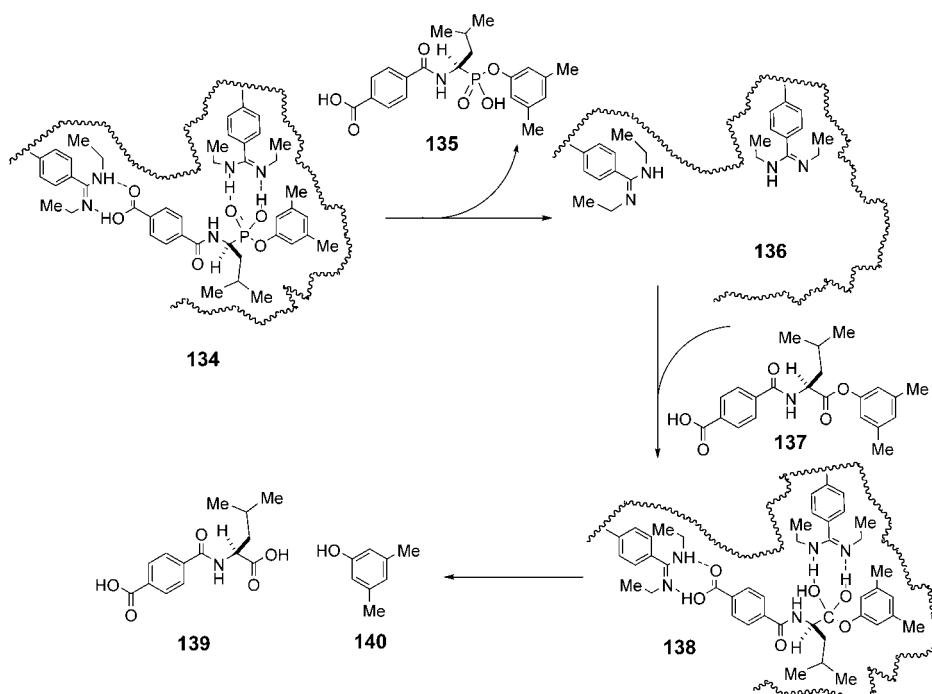
Schema 90. Die asymmetrische Epoxidierung von *trans*-Stilben mit Oxone wird durch den Cyclodextrin-Ketoester **133** katalysiert.

ten, dass die Reaktionen mit den untersuchten Substraten über Einschlussverbindungen verlaufen.^[216]

5.2. Molekulares Prägen^[238, 239]

Als molekulares Prägen bezeichnet man den Aufbau einer Struktur, meist eines Polymers, um ein molekulares Templat. Wird das Templat durch Extraktion entfernt, so entsteht eine Cavität, die durch ihre Form und die Anordnung funktioneller Gruppen charakterisiert ist. Dieses Reaktionszentrum kann eine Vielzahl von Funktionen erfüllen: Die Möglichkeiten reichen von der selektiven Bindung spezifischer Gäste (molekulare Erkennung) bis hin zur enzymanalogen Katalyse. Zusätzlich zu den traditionellen Anwendungen in der Chromatographie eröffneten sich neue Perspektiven in der Sensorik und der Katalyse. Schon bald war mit der katalytischen Esterhydrolyse ein erster Erfolg zu verbuchen. In Analogie zu proteolytischen Biopolymeren stand die „katalytische Triade“ Serin-Histidin-Asparaginsäure (als Carboxylat), deren Vorbild in der Serinprotease-Familie zu finden ist, beim Katalysatordesign Modell. L-Arginin mit einer Guanidinogruppe spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Katalyse der basischen Hydrolyse von Estern. Kürzlich wurden weitere Reaktionen untersucht, darunter auch C-C-Verknüpfungen. Dieser Fortschritt gelang dank neuer molekularer Prägetechniken, die die Qualität der Strukturen verbessert haben. Parallel dazu werden innovative Ansätze zur Strukturoptimierung von Rezeptoren verfolgt, die auf dynamischen kombinatorischen Bibliotheken beruhen.^[240] Obwohl formselektive Umwandlungen gleichbedeutend sind mit Enantiodiskriminierung, sind wirkliche asymmetrische Reaktionen mit geprägten Polymeren bislang die Seltenheit.^[241]

Um die katalytische Triade des aktiven Zentrums von Chymotrypsin nachzuahmen, wurden Imidazolringe, phenolische Hydroxygruppen und Carboxygruppen als katalytisch aktive Gruppen verwendet. Enantiomerenreine Phosphonsäuremonoester wie **135**, die als stabile Übergangszustandsanaloge hergestellt wurden, dienten als Template (Schema 91).^[242] Sie wurden durch definerte nichtkovalente Wechselwirkungen mit der Amidiniumeinheit der Bindungsstelle verknüpft. Nach der Polymerisierung und dem Entfernen des Templat wurde das Polymer **136** erhalten, das nichtaktivierte Aminosäurephenylester bemerkenswert substrat- und enantioselektiv hydrolysiert. Die Hydrolyse verließ



Schema 91. Substrat- und enantioselektive Hydrolyse von Aminosäurephenylestern. Der Katalysator wurde durch molekulares Prägen hergestellt.

80-mal schneller als mit einem Polymer, das zwar die gleichen funktionellen Gruppen enthielt, aber ohne das Templat hergestellt worden war. Noch erstaunlicher ist die relativ hohe Enantioselektivität beim Vergleich von L- und D-Substraten (katalytische Wirksamkeit = 1.65), die sich aus der selektiven Bindung und der selektiven Bildung des Übergangszustands ergibt.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Eine wachsende Zahl von asymmetrischen organischen Reaktionen kann durch katalytische Mengen chiraler organischer Verbindungen beschleunigt werden. Dieses Konzept hat sich erst in den letzten Jahren in der Organischen Chemie etabliert und erlebt heute ein Goldenes Zeitalter. Viele der besprochenen Reaktionen sind zwar stark substratabhängig, immer mehr Umsetzungen erfüllen aber die Anforderungen an etablierte asymmetrische Reaktionen. Trotz beachtlicher Fortschritte bei der Aufklärung von Übergangszuständen, beginnen wir erst zu verstehen, welche grundlegenden Faktoren die Reaktivität und Selektivität der Reaktionen beeinflussen, – von einem rationalen Katalysatordesign sind wir in den meisten Fällen noch weit entfernt. Die ständig steigende Zahl (nicht asymmetrischer) organokatalytischer Reaktionen liefert jedoch eine solide Grundlage für die Entwicklung weiterer enantioselektiver Reaktionen.^[243] Kreativität und Beharrlichkeit werden sicher die wichtigsten Triebkräfte der Forschung bleiben, aber auch die zunehmende Automatisierung wird sowohl die Entdeckung neuer Katalysatorstrukturen als auch die Auswahl der Reaktionen für Katalysatoren der nächsten Generationen erleichtern.

Wir danken den Professoren Carlos F. Barbas III, Eric N. Jacobsen, Pavel Kočovský, Ben List, Keiji Maruoka, Scott Miller und Alan C. Spivey für die kritische Durchsicht und Dr. Michael Gray für die Überarbeitung dieses Manuskripts.

Ein eingegangen am 19. Januar 2004

- [1] a) In vielen Fällen ist es schwer, eine Grenze zwischen organometallischer und organischer asymmetrischer Katalyse zu ziehen. Organometallische Reaktionen, an denen katalytische Mengen organischer Liganden beteiligt sind, betrachten wir nicht als organokatalytische Reaktionen. Welche Elemente in „organischen“ Verbindungen enthalten sein dürfen, kann willkürlich festgelegt werden. Das gilt besonders für metalloide Elemente: Beispielsweise wird Silicium allgemein nicht als Metall angesehen, Bor hingegen schon. Andererseits ist die Abwesenheit von Metallen kein absolutes Kriterium: So kann bei Phasentransferreaktionen ein Metallion (Na^+ , K^+ , Cs^+ , usw.) durch Assoziation mit der Base indirekt beteiligt sein. Daher wird bei organokatalytischen Reaktionen der postulierte primäre Katalysezyklus betrachtet, um die „Abwesenheit von Metallen“ festzustellen. b) Dieser Aufsatz beschäftigt sich mit enantioselektiven Reaktionen, die zwischen 2001 und 2004, seit unserer vorhergehenden Übersicht (Lit. [3a]), beschrieben wurden.
- [2] S. Pizzarello, A. L. Weber, *Science* **2004**, 303, 1151.
- [3] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Metal-Free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401–3430; d) „Special issue: Asymmetric Organocatalysis“, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487–631.
- [4] Übersichten zur enantioselektiven Katalyse, in denen organokatalytische Reaktionen angesprochen werden: a) H. Tye, P. J. Comina, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1729–1747; b) S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Zieger, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 869–929; c) P. McMorn, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 108–122; d) *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley, Weinheim, **2003**; e) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566–4583; f) „Special Feature:

- Asymmetric Catalysis“: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5311–5696 (Heft 15).
- [5] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [6] Der Begriff ist in Analogie zu pharmazeutischen Verbindungs klassen geprägt worden, die gegen verschiedene biologische Targets wirken.
- [7] a) K. Kacprzak, J. Gawronsky, *Synthesis* **2001**, 961–998; b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631.
- [8] a) Zum Konzept der „idealen Synthese“: P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, *19*, 765–769.
- [9] D. Gani, *Nature* **2001**, *414*, 703–705.
- [10] Übersicht: P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.
- [11] Siehe auch in a) T. Schuster, M. Kurz, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1697–1701; b) Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662–9663; c) L. R. Dominge, J. Andrés, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8662–8667.
- [12] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1445–1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407–1409; b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660–5667.
- [13] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, B. J. Tominack, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919–3922; b) P. Appukuttan, W. Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *4713*–4716.
- [14] D. Ma, Q. Cai, *Synthesis* **2004**, 128–130.
- [15] R. Zhang, F. Zhao, M. Sato, Y. Ikushima, *Chem. Commun.* **2003**, 1548–1549.
- [16] C. Chevrin, J. Le Bras, F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8099–8102.
- [17] a) H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246–5251; b) M. Shiba saki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256.
- [18] B. Westermann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 161–163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
- [19] a) B. List, *Synlett* **2001**, *11*, 1675–1686; b) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532; c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; d) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; e) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905; f) N. Gathergood, *Aust. J. Chem.* **2003**, *55*, 615; g) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- [20] Der Naturstoff wird vor allem aus Hühnerfedern extrahiert (Details in Lit. [28] und auf dem Titelbild von *Angew. Chem.* **2003**, *115*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* Heft 2).
- [21] Übersicht zur Enantiodivergenz: M. P. Sibi, M. Liu, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 719–755.
- [22] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249–1251; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; c) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; e) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283; f) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569; siehe auch: g) J. Kofoed, J. Nielsen, J. L. Reymond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445–2447.
- [23] T. P. Brady, S. H. Kim, K. Wen, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 757–760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 739–742.
- [24] Weitere Derivate: a) M. Nakadai, S. Saito, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167–8177; b) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263; c) F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 139–143; d) T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220–3221; e) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett* **2004**, 558–560.
- [25] a) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 884–886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 858–860; c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44; d) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75; e) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570–579.
- [26] Beispiele: S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2850.
- [27] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chènevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. RajanBabu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213. Wir danken Prof. T. V. RajanBabu, der uns auf diese Arbeiten aufmerksam gemacht hat.
- [28] Neue Ergebnisse: C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891–2894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785–2788.
- [29] a) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025; b) Y.-Y. Peng, Q.-P. Ding, Z. Li, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871–3875; ein PEG gebundener Katalysator: c) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533–542; d) M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171–173.
- [30] a) T.-P. Loh, L.-C. Feng, H.-Y. Yang, J.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8741–8743; b) P. Kotrusz, I. Kmentová, B. Gotov, S. Toma, E. Solcániová, *Chem. Commun.* **2002**, 2510–2511. c) Ein temperaturabhängiger dynamischer Solvenseffekt: G. Cainelli, P. Galetti, D. Giacomini, A. Gualandi, A. Quintavalla, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3548–3559.
- [31] a) Y. Sekiguchi, A. Sasaoka, A. Shimomoto, S. Fujioka, H. Kotsuki, *Synlett* **2003**, 1655–1658; siehe auch: b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11208–11209.
- [32] a) Q. Pan, B. Zou, Y. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1009–1012; siehe auch: b) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263; c) Gy. Szöllösi, G. London, L. Baláspiri, Cs. Somlai, M. Bartók, *Chirality* **2003**, *15*, S90–S96; d) H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986; e) T. D. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220–3221; f) Y.-Y. Peng, Q.-P. Ding, Z. Li, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871–3875; g) S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3379–3383; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317–3321.
- [33] a) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301–303; b) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591–9595; c) A. E. Asato, C. Watanabe, X.-Y. Li, R. S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3105–3108.
- [34] a) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201; b) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; c) A. Córdova, S.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867; siehe auch: d) N. Mase, F. Tanaka, C. F.

- Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *5*, 4369–4372; e) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2474–2477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420–2423; f) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, ASAP, DOI: 10.1021/o10485417.
- [35] A. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- [36] A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620–621.
- [37] A. Bøgevig, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Synlett* **2003**, 1915–1918.
- [38] G. S. Cortez, R. L. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945–7946; G. S. Cortez, S. H. Oh, D. Romo, *Synthesis* **2001**, 1731–1736.
- [39] a) H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1901–1902; b) J. Kofoed, J. Nielsen, J.-L. Reymond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445–2447.
- [40] A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112.
- [41] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [42] a) A. Córdova, *Synlett* **2003**, 1651–1654; b) A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, 1987–1997.
- [43] Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Uoshima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680.
- [44] a) W. Notz, F. Tanaka, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634; siehe auch: b) N. S. Chowdari, J. T. Suri, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507–2510; c) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4576–4578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476–4478.
- [45] T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyachi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301–4304.
- [46] A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749–7752.
- [47] W. Notz, F. Tanaka, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634.
- [48] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1906–1909.
- [49] Y. R. Jorapur, *Synlett* **2004**, 746–747.
- [50] S.-i. Watanabe, A. Córdova, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4519–4522.
- [51] A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923–1926.
- [52] B. List, C. Castello, *Synlett* **2001**, 1687–1689.
- [53] P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1903–1905.
- [54] Aktuelle Übersicht: R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978.
- [55] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657; b) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; c) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255; siehe auch: d) H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, ASAP, DOI: 10.1021/ja046258x; Übersicht: e) P. Merino, T. Tejero, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3055–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995–2997.
- [56] H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448–2449.
- [57] a) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293–8296; c) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809.
- [58] a) N. Momiyama, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3579–3582; b) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6498.
- [59] G. Zhong, *Chem. Commun.* **2004**, 606–607.
- [60] A. Bøgevig, H. Sunden, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109–1112.
- [61] Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115.
- [62] Übersichten: a) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; c) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061.
- [63] Verwandte Metallkomplex-katalysierte asymmetrische konjugierte Additionen: a) C. A. Luchaco-Cullis, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192–8193; b) T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879–887; c) A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5773–5778; d) A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263; e) A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79–80; f) D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105.
- [64] a) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559–2561; b) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26–28; c) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425; d) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; eine intramolekulare Addition: e) M. T. Hechavarria Fronseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4048–4050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960.
- [65] a) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740; siehe auch: c) T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558–9559.
- [66] a) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611–3614; b) D. Enders, A. Seki, *Synlett*, **2002**, 26–28; c) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559–2561.
- [67] a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272–1277; konjugierte Additionen an Alkinone: b) M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672–5673.
- [68] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 450–451.
- [69] K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1536–1539; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498–1501.
- [70] R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817–3820.
- [71] D. B. Ramcharay, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- [72] A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, J. Esterbrook, T. Lectka, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049–2051.
- [73] A. E. Taggi, H. Wack, A. M. Hafez, S. France, T. Lectka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 627–629.
- [74] M. H. Shah, S. France, T. Lectka, *Synlett* **2003**, 1937–1939.
- [75] a) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Lectka, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114–4119; b) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859; c) H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531–1532.
- [76] Übersicht über asymmetrische Reaktionen mit Ketenen: R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545–3565.

- [77] a) M. A. Calter, W. Liao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13127–13129; b) M. A. Calter, R. K. Orr, W. Song, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4745–4748.
- [78] a) A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. Dudding, T. Lectka, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8351–8356; b) T. Dudding, A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. R. Wagerle, T. Lectka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 387–390; c) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626–6635; d) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859; e) H. Wack, S. France, A. M. Hafez, W. J. Drury III, A. Weatherwax, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4531–4533; Übersicht: f) S. France, A. E. Taggi, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592–600.
- [79] a) A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10–19; b) A. M. Hafez, T. Dudding, T. R. Wagerle, M. H. Shah, A. E. Taggi, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5819–5825.
- [80] Neuere Übersichten: a) D. Basavaiah, A. J. Rao, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; b) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177–3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052.
- [81] a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, Deutsches Patent 2155113, **1972**; A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, US-A. 3743669, **1972**; [Chem. Abstr. **1972**, *77*, 34174q].
- [82] L. M. Walsh, C. L. Winn, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8219–8222.
- [83] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692–700.
- [84] a) M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1941–1947; b) M. Shi, J.-K. Jiang, C.-Q. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 127–130.
- [85] J. E. Imbriglio, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3741–3743.
- [86] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095.
- [87] Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2001**, 2030–2031.
- [88] Y. Iwabuchi, M. Sugihara, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867–7871.
- [89] a) S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103–3105; b) D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521–2524; c) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689–4692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507–4510.
- [90] J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1348–1350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1326–1328.
- [91] D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822–1824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745.
- [92] Y. Tachibana, N. Kihara, T. Takata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3438–3439.
- [93] a) M. S. Kerr, J. R. de Alanz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298–10299; b) M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876–8877.
- [94] a) A. Solladié-Cavallo, M. Roje, T. Isarno, V. Sunjic, V. Vinkovic, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1077–1080, zit. Lit. Eine theoretische Untersuchung zur asymmetrischen Epoxidierung von Schwefelyliden; b) M. A. Silva, B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2559–2562.
- [95] V. K. Aggarwal, J. Richardson, *Chem. Commun.* **2003**, 2644–2651.
- [96] J. Zanardi, C. Leriverend, D. Aubert, K. Julianne, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5620–5623.
- [97] M. Ishizaki, O. Hoshino, *Heterocycles* **2002**, *57*, 1399–1402.
- [98] V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5747–5756.
- [99] V. K. Aggarwal, M. Ferrara, C. J. O'Brien, A. Thompson, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1635–1643.
- [100] T. Saito, M. Sakai, D. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5451–5454.
- [101] 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.
- [102] V. K. Aggarwal, J.-L. Vasse, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987–3990.
- [103] a) C. D. Papageorgiou, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 852–855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 828–831; b) N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2735–2738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681–2684; siehe auch: c) C. D. Papageorgiou, M. A. Cubillo de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4741–4744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641–4644.
- [104] a) Übersicht zu asymmetrischen Acyltransferreaktionen: A. C. Spivey, A. Maddaford, A. Redgrave, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 3131–3134.
- [105] B. M. Trost, T. Mino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410–2411.
- [106] a) J. Hang, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3321–3324; b) L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870–2871; c) J. Hang, S.-K. Tian, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12696–12697; d) Y. Chen, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11302–11303; e) Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9542–9543.
- [107] C. Choi, S.-K. Tian, L. Deng, *Synthesis* **2001**, 1737–1741.
- [108] S. Mizuta, M. Sadamori, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3505–3507; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3383–3385.
- [109] Übersicht zu DMAP-Katalysatoren: R. Murugan, E. F. V. Scriven, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 21–27.
- [110] a) A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379–7385; b) C. Malardier-Jugroot, A. C. Spivey, M. A. Whitehead, *J. Mol. Struct.* **2003**, *623*, 263–276; c) A. C. Spivey, P. Charbonneau, T. Fekner, D. H. Hochmuth, A. Maddaford, C. Malardier-Jugroot, A. J. Redgrave, M. A. Whitehead, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7394–7401; d) A. C. Spivey, A. Maddaford, D. Leese, A. J. Redgrave, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1785–1794.
- [111] K.-S. Jeung, S.-H. Kim, H.-J. Park, K.-J. Chang, K. S. Kim, *Chem. Lett.* **2002**, 1114–1115.
- [112] a) A. Córdova, M. R. Tremblay, B. Clapham, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5645–5648; b) B. Clapham, C.-W. Cho, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 868–873.
- [113] a) G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844–3848; b) G. Priem, B. Pelotier, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, *Synlett* **2003**, 679–683; c) G. Priem, M. S. Anson, S. J. F. Macdonald, B. Pelotier, I. B. Campbell, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6001–6003.
- [114] a) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1545–1548; b) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fuji, *Chirality* **2003**, *15*, 71–76; c) T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose, H. Yoshida, Y. Nagaoka, K. Fuji, *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701.
- [115] S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368–13369.
- [116] a) N. Papaioannou, J. T. Blank, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2728–2734; b) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653–11656; c) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; d) B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125–10126; e) M. M. Vasbinder, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2824–2827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2824–2827; f) N. Papaioannou, C. A. Evans, J. T. Blank, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2879–2882; g) E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T.

- Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522–5527; h) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502; i) M. B. Fierman, D. J. O’Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6967–6971.
- [117] Neuere Übersichten: a) E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 4166–4205; b) O. Molt, T. Schrader, *Synthesis* **2002**, 2633–2670; c) D. H. Valentine, Jr., J. H. Hillhouse, *Synthesis* **2003**, 2437–2460; d) D. H. Valentine, Jr., J. H. Hillhouse, *Synthesis* **2003**, 317–334.
- [118] a) E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4166–4173; b) E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499–1505; c) ein Beispiel für ein Dreiphasensystem: E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2428–2429; d) E. Vedejs, J. A. MacKay, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 535–536; e) E. Vedejs, O. Daugulis, L. A. Harper, J. A. MacKay, D. R. Powell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5020–5027; f) E. Vedejs, O. Daugulis, N. Tuttle, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1389–1392.
- [119] Aktuelle Übersicht: B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2003**, 1781–1785.
- [120] a) B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125–10126; c) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653–11656.
- [121] S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195–6196.
- [122] Übersichten: a) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Commun.* **2003**, 167–170.
- [123] a) V. Gutmann, *The Donor–Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**; b) W. B. Jensen, *The Lewis Acid–Base Concepts*, Wiley, New York, **1980**, Kap. 4, S. 136–137.
- [124] A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200–206.
- [125] a) S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199–6200; b) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407.
- [126] J. Hellwig, T. Belser, J. F. K. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5417–5419.
- [127] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2208–2216.
- [128] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488–9489.
- [129] S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951–1953.
- [130] a) A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049; b) A. V. Malkov, M. Bell, M. Orsini, D. Pernazza, A. Massa, P. Herrmann, P. Meghani, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659–9668.
- [131] A. V. Malkov, L. Duškova, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3802–3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674–3677.
- [132] a) T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799–2801; b) T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329–6337.
- [133] Siehe auch: M. Nakajima, M. Saito, M. Uemura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827–8829, zit. Lit.
- [134] S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610–6611.
- [135] Allylierungen: a) A. Massa, A. V. Malkov, P. Kočovský, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7179–7181; b) A. Massa, A. V. Malkov, P. Kočovský, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9067.
- [136] G. J. Rowlands, *Synlett* **2003**, 236–290.
- [137] G. J. Rowlands, W. K. Barnes, *Chem. Commun.* **2003**, 2712–2713.
- [138] S. E. Denmark, S. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4895–4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.
- [139] S. E. Denmark, S. M. Pham, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2201–2204.
- [140] S. E. Denmark, S. Fujimori, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3477–3480.
- [141] S. E. Denmark, S. Fujimori, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3473–3476.
- [142] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303–2306.
- [143] S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233–4235.
- [144] a) B. Liu, X. Feng, F. Chen, G. Zhang, X. Chui, Y. Jiang, *Synlett* **2001**, 1551–1554; b) Z. Jiao, X. Feng, B. Liu, F. Chen, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818–3826.
- [145] S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610–6611.
- [146] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
- [147] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.
- [148] R. L. Pederson, I. M. Fellows, T. A. Ung, H. Ishihara, S. P. Hajela, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728–735.
- [149] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 685–689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661–665.
- [150] N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331–8338.
- [151] N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105–5107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955–4957.
- [152] P. McDaid, Y. Chen, L. Deng, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 348–350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 338–340.
- [153] D. J. Guerin, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134–2136, zit. Lit.
- [154] T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3781–3784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635–3638.
- [155] M. C. Kozlowski, M. Panda, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2061–2076.
- [156] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [157] Zu McMillans Organokatalysatoren ist eine Literaturübersicht verfügbar unter www.sigmapaudrich.com.
- [158] a) M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 149–152; b) S. A. Selkälä, J. Tois, P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 941–945.
- [159] S. Karlsson, H. E. Höglberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 923–926.
- [160] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059.
- [161] Übersichten: a) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859; b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979–2000; c) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497–505.
- [162] Weitere organometallische Systeme: T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474–9475.
- [163] H. Tian, X. She, Y. Shi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 715–718, zit. Lit.
- [164] X.-Y. Wu, X. She, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792–8793.
- [165] L. Shu, P. Wang, Y. Gan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293–296.
- [166] a) H. Tian, X. She, H. Yu, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2435–2446; b) H. Tian, X. She, J. Xu, Y. Shi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1929–1931.
- [167] a) A. Armstrong, W. O. Moss, J. R. Reeves, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2779–2781; b) A. Armstrong, G. Ahmed, B. Dominguez-Fernandez, B. R. Hayter, J. S. Wailes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610–8617.
- [168] O. Bortolini, M. Fogagnolo, G. Fantin, S. Maietti, A. Medici, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1113–1115.
- [169] K. Matsumoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 631–633.
- [170] M. Seki, T. Furutani, R. Imashiro, T. Kuroda, T. Yamanaka, N. Harada, H. Arakawa, M. Kusama, T. Hashiyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8201–8205.
- [171] S. E. Denmark, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479–3486.

- [172] C. J. Stearman, V. Behar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1943–1946.
- [173] a) P. C. Bulman Page, G. A. Rassias, D. Barros, D. Bethell, M. B. Schilling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3325–3334; b) P. C. Bulman Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, B. Buckley, D. Bethell, T. A. D. Smith, M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6926–6931; c) P. C. Bulman Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, D. Bethell, E. Merifield, *Synlett* **2002**, *4*, 580–582; d) P. C. Bulman Page, D. Barros, B. R. Buckley, A. Ardakani, B. A. Marples, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3595–3597; e) P. C. Bulman Page, B. R. Buckley, A. J. Blacker, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1543–1546.
- [174] M.-K. Wong, L.-M. Ho, Y.-S. Zheng, C.-Y. Ho, D. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2587–2590.
- [175] S.-I. Murahashi, S. Ono, Y. Imada, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2472–2474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2366–2368.
- [176] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596–7601.
- [177] Neuere Übersichten: a) C. Lauret, S. M. Roberts, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 47–51; b) S. Baars, K.-H. Drauz, H.-P. Krimmer, S. M. Roberts, J. Sander, J. Skidmore, G. Zanardi, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 509–513; siehe auch: c) P. A. Bentley, R. W. Flood, S. M. Roberts, J. Skidmore, C. B. Smith, J. A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 1616–1617; d) P. E. Coffey, K.-H. Drauz, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 2330–2331.
- [178] a) J. Eames, N. Weerasooriya, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1–24; eine verwandte Reaktion: b) Y. Hamashima, H. Somei, Y. Shimura, T. Tamura, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1861–1864.
- [179] Beispiele: a) O. Roy, M. Diekmann, A. Riahi, F. Hénin, J. Muzart, *Chem. Commun.* **2001**, 533–534; b) O. Roy, A. Riahi, F. Hénin, J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3986–3994; c) M. Baur, A. Riahi, F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2755–2761; siehe auch: d) K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 454–456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 440–442.
- [180] a) H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2119–2133; b) L. M.-A. Rogers, J. Rouden, L. Lecomte, M.-C. Lasne, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3047–3050.
- [181] Neuere Übersichten: a) J. Eames, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 393–401; b) J.-C. Palquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3301–3307; c) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 553–557.
- [182] T. Ishikawa, Y. Araki, T. Kumamoto, H. Seki, K. Fukuda, T. Isobe, *Chem. Commun.* **2001**, 245–246.
- [183] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [184] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627.
- [185] B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419.
- [186] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [187] Thioharnstoff-katalysierte Reaktionen: a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2817–2821; b) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; c) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414; Übersicht: d) C. Spino, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1796–1798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764–1766.
- [188] a) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965; b) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919–1922.
- [189] a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014; b) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197–200; c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.
- [190] G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293–4298.
- [191] T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054–2055.
- [192] S. Caron, Ng M. Do, P. Arpin, A. Larivée, *Synthesis* **2003**, 1693–1698.
- [193] Beispiele: T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107–1116, zit. Lit.
- [194] D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15–21.
- [195] Neuere Übersichten: a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028; b) C. Nájera, *Synlett* **2002**, 1388–1403; c) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3–15; d) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525; Metallhaltige Phasentransfersysteme: e) Y. N. Belokon, N. B. Bespalova, T. D. Churkina, I. Císařová, M. G. Ezernitskaya, S. R. Harutyunyan, R. Hrdina, H. B. Kagan, P. Kočovský, K. A. Kochetkov, O. V. Larionov, K. A. Lyssenko, M. North, M. Polášek, A. S. Peregudov, V. V. Prisyazhnyuk, Š. Vyskočil, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12860–12871; siehe auch: f) Š. Vyskočil, L. Meca, I. Tišlerová, I. Císařová, M. Polášek, S. R. Harutyunyan, Y. N. Belokon, R. M. J. Stead, L. Farrugia, S. C. Lockhart, W. L. Mitchell, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4633–4648.
- [196] C. Hofstetter, P. S. Wilkinson, T. C. Pochapsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8794–8800.
- [197] Neuere Untersuchungen: S.-s. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong II, Y. Park, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245–4248.
- [198] Siehe auch: B. Lygo, B. I. Andrews, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015–8018.
- [199] a) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6447–6453; b) B. Lygo, L. D. Humphreys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6677–6679.
- [200] Siehe auch: L. Ducry, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 981–1004.
- [201] a) D. Y. Kim, S. C. Huh, S. M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6299–6301; b) D. Y. Kim, S. C. Huh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8933–8938.
- [202] B. Lygo, B. Allbutt, *Synlett* **2004**, 326–328.
- [203] A. Armstrong, J. N. Scutt, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2331–2334.
- [204] a) R. K. Boeckman, Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2109–2112; b) R. K. Boeckman, Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4532–4560.
- [205] R. Lépine, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Synlett* **2003**, 1455–1458.
- [206] a) S.-s. Jew, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, H. Huh, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245; b) H.-g. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, M.-k. Park, Y.-J. Lee, M.-J. Kim, S.-s. Jew, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3162–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036–3038; c) H.-g. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, B.-s. Park, M.-J. Kim, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497–3500.
- [207] H.-g. Park, B.-s. Jeong, M.-s. Yoo, M.-k. Park, H. Huh, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645–4648.
- [208] S. Kim, J. Lee, T. Lee, H.-g. Park, D. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2703–2706.
- [209] M. Masui, A. Ando, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2835–2838.
- [210] D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545–547.
- [211] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407–1413.
- [212] M. Oku, S. Arai, K. Katayama, T. Shioiri, *Synlett* **2000**, 493–494.
- [213] T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1515–1517.
- [214] H. Yu, H. Koshima, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9209–9211.
- [215] a) T. Ooi, E. Tayama, K. Doda, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, 1500–1502; b) B. Török, K. Balazsik, K. Felföldi, M. Bartok, *Ultrason. Sonochem.* **2001**, *8*, 191–200.
- [216] a) S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623–1630.

- [217] D. Y. Kim, Y. J. Choi, H. Y. Park, C. U. Joung, K. O. Koh, J. Y. Mang, K.-Y. Jung, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 435–443.
- [218] J. Ye, Y. Wang, R. Liu, G. Zhang, Q. Zhang, J. Chen, X. Liang, *Chem. Commun.* **2003**, 2714–2715.
- [219] B. Lygo, D. C. M. To, *Chem. Commun.* **2002**, 2360–2361.
- [220] a) W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 121–125; b) W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, A. Levai, T. Patonay, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259–264.
- [221] Beispiele: N. Mase, T. Ohno, N. Hoshikawa, K. Ohishi, H. Morimoto, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4073–4075.
- [222] a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520; b) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228–5229; c) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4724–4726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542–4544; d) T. Ooi, M. Takahashi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7640–7641; e) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139–5151; f) T. Ooi, D. Sakai, M. Takeuchi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6048–6050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5868–5870; g) T. Ooi, T. Miki, M. Taniguchi, M. Shiraishi, M. Takeushi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4111–4113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796–3798.
- [223] a) K. Maruoka, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 95–99; Übersicht: b) T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526–533.
- [224] a) T. Hashimoto, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1599–1602; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3313–3316.
- [225] T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 599–602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 579–582.
- [226] T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621–1624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551–1554.
- [227] T. Ooi, Y. Kubota, K. Maruoka, *Synlett* **2003**, 1931–1933.
- [228] B. Lygo, B. Allbutt, S. R. James, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629–5632.
- [229] T. Shibuguchi, Y. Fukuta, Y. Akachi, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539–9543.
- [230] T. Ohshima, V. Gnanadesikan, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, T. Nemoto, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206–11207.
- [231] S. Arai, R. Tsuji, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535–9537.
- [232] T. Kita, A. Georgieva, Y. Hashimoto, T. Nakata, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2956–2958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832–2834.
- [233] a) S. E. Snyder, A. B. Shvets, W. H. Pirkle, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3605–3615; b) S. E. Snyder, W. H. Pirkle, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3283–3286; c) W. H. Pirkle, S. E. Snyder, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1821–1823.
- [234] a) M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, D. G. Truhlar, *Science* **2004**, *303*, 186–195; siehe auch: b) S. J. Benkovic, S. Hammes-Schiffer, *Science* **2003**, *301*, 1196–1202.
- [235] Neuere Übersicht: a) E. Engeldinger, D. Armsbach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147–4174; zu Calixarenen siehe: b) K. Goto, Y. Yano, E. Okada, C.-W. Liu, K. Yamamoto, R. Ueoka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 865–870, zit. Lit.
- [236] W.-K. Chan, W.-Y. Yu, C.-M. Che, M.-K. Wong, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6576–6582.
- [237] Neuere Ergebnisse: a) R. Breslow, J. Yang, J. Yan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 653–659; b) J. Yang, B. Gabriele, S. Belvedere, Y. Huang, R. Breslow, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057–5067, zit. Lit.
- [238] a) *Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers* (Hrsg.: R. A. Bartsch, M. Maeda), American Chemical Society, **1998**; b) *Molecularly Imprinted Polymers: Man-Made Mimics of Antibodies and their Application in Analytical Chemistry* (Hrsg.: B. Sellergren), Elsevier, Amsterdam, **2001**; c) *Molecularly Imprinted Materials – Sensors and Other Devices* (Hrsg.: K. J. Shea, M. Yan, M. J. Roberts, P. S. Cremer, R. M. Crooks), *Materials Res. Soc. Proc.* **2002**, *723*, Materials Research Society, **2002** (Symposia Held in San Francisco, California on April 2–5, 2002); d) M. Komiyama, T. Takeuchi, T. Mukawa, H. Asanuma, *Molecular Imprinting: From Fundamentals to Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; e) M. Sibrian-Vazquez, D. A. Spivak, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7827–7833.
- [239] Neuere Übersichten: a) C. Alexander, L. Davidson, W. Hayes, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2025–2056; b) G. Wulff, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1–28; c) W. B. Motherwell, M. J. Bingham, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4663–4686; d) B. Clapham, T. S. Reger, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4637–4662.
- [240] a) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 321–327; b) R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4801–4804; c) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* **2002**, *297*, 590–593; d) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 117–125; e) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952; f) G. R. L. Cousins, S. A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 270–279.
- [241] Beispiele: a) A. Biffis, G. Wulff, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1537–1540; b) J. M. Kim, K. D. Ahn, G. Wulff, *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 1105–1108; c) A. G. Strikovsky, D. Kasper, M. Grun, B. S. Green, J. Hradil, G. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6295–6296, zit. Lit.
- [242] M. Emgenbroich, G. Wulff, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4106–4117.
- [243] Beispiele: a) J.-C. Wang, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6035–6037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5855–5857; b) A. L. Williams, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1612–1613; c) W. Zhou, L. Liu, R. Breslow, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3560–3567; d) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 129–131; e) C. A. Evans, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12394–12395; f) X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4716–4717.
- [244] Dynamische kinetische Racematspaltung von Morita-Baylis-Hillman-Acetaten: C.-W. Cho, J.-R. Kong, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337–1339.
- [245] Halogenierungen: a) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109; b) M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2133–2137; c) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [246] Selenylierung: W. Wang, J. Wang, H. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2817–2820.
- [247] Aza-Friedel-Crafts-Alkylierung: D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, ASAP, DOI: 10.1021/ja04185sh.
- [248] Durch chirale Brønsted-Säuren katalysierte Mannich-artige Reaktion: T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [249] J. W. Evans, M. B. Fierman, S. J. Miller, J. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8134–8135.
- [250] Oxidation: A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914–8915.
- [251] Reduktionen von Ketimininen: a) A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253–2256; b) F. Iwasaki, O. Omonura, K. Mishima, T. Maki, Y. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2525–2528.