

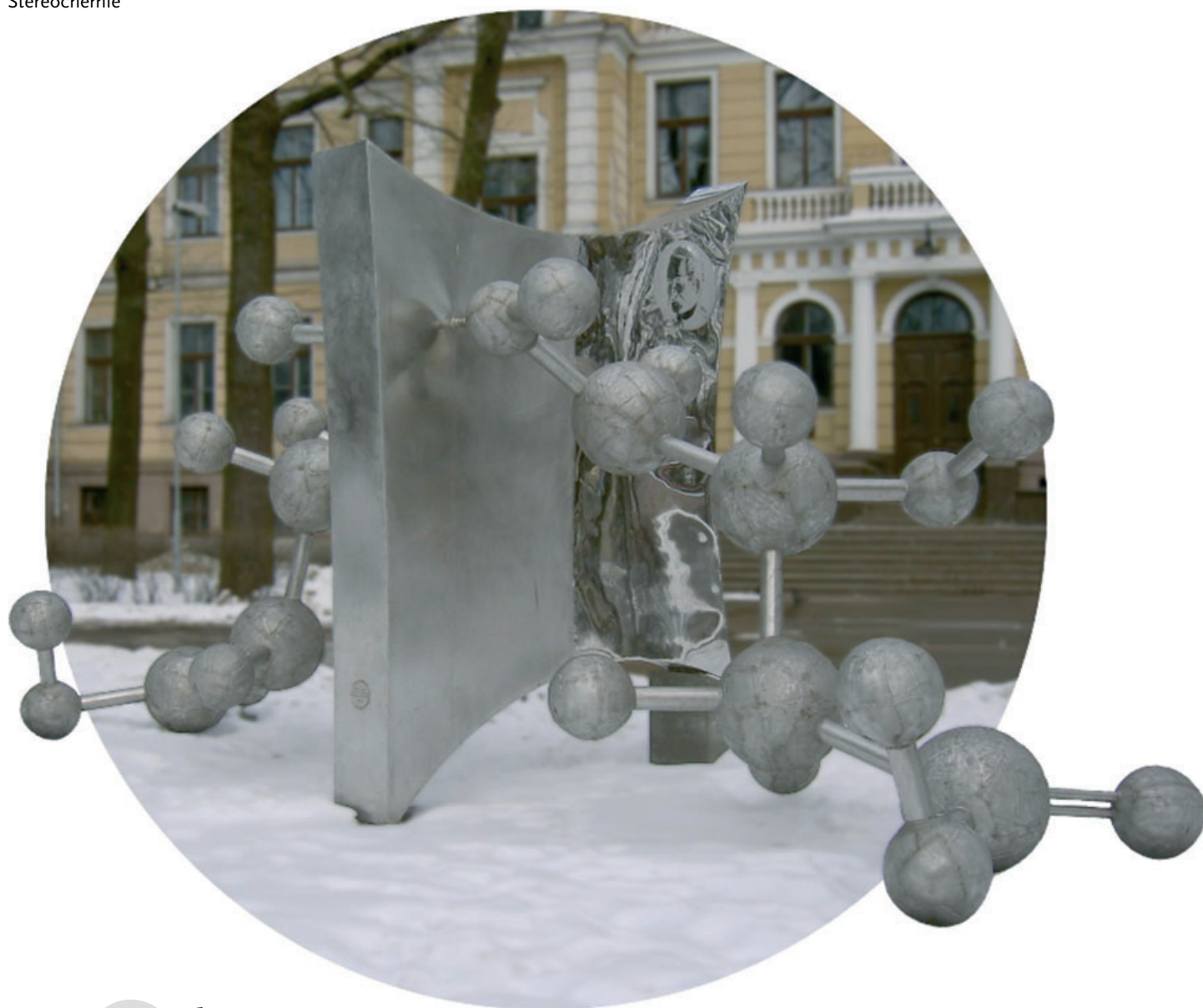
Enantiomerentrennung

# Effizienz in der nichtenzymatischen kinetischen Racematspaltung

*Edwin Vedejs\* und Mara Jure\**

**Stichwörter:**

Diastereoselektivität · Enantiomeren-  
trennung · Enantioselektivität ·  
Kinetische Racematspaltung ·  
Stereochemie



**Angewandte**  
Chemie

**D**as im Vortitel gezeigte Walden-Denkmal auf dem Campus der Technischen Universität Riga ist sicher eines der wenigen öffentlichen Monumente, die Schlüsselereignisse aus der Anfangszeit der stereo-kontrollierten Synthese thematisieren und vielleicht das einzige, das die „molekulare Sprache“ der organischen Chemie gebraucht. Die ersten nichtenzymatischen kinetischen Racematspaltungen wurden, ebenso wie die ursprünglichen Varianten der Walden-Umkehr, in den 1890er Jahren untersucht – also noch in der ersten Forschergeneration nach Entdeckung der tetraedrischen Natur des Kohlenstoffs. Aus diesen frühen Arbeiten ist abzulesen, dass die Prinzipien und die Bedeutung enantiokontrollierter Synthesen bereits gut verstanden waren. Was noch fehlte war eine verlässliche und schnelle Methode zur Quantifizierung der Ergebnisse und zur Optimierung der Experimente. Viele Jahrzehnte sollten vergehen, bis das Problem mit Einführung von HPLC- und GLPC-Testreihen auf chiralen Trägern gelöst wurde. Das Walden-Denkmal lädt den Vorübergehenden zur spielerischen Betrachtung ein – auf ähnliche Weise, wie auch die kinetische Racematspaltung zum Experimentieren einlädt. Dieser Aufsatz verfolgt den Verlauf der Geschichte angefangen von den ersten Entdeckungen über die faszinierenden historischen Meilensteine und konzeptionellen Entwicklungen und schließt mit einem Blick auf moderne Techniken zur Effizienzmaximierung.

## 1. Einleitung

Unter den zahlreichen synthetischen Methoden, die heute zur Herstellung chiraler Substanzen mit hohen Enantiomerenüberschüssen (*ee*-Werten) bekannt sind, ist die kinetische Racematspaltung (KR; kinetic resolution) die älteste (zur geschichtlichen Entwicklung siehe Abschnitt 2). Die KR ist unter den verfügbaren Methoden insofern einzigartig, als sie Proben mit Enantiomerenreinheiten jenseits der Bestimmungsgrenzen moderner analytischer Methoden zugänglich macht. Diese Eigenschaft führte zu Spekulationen über einen möglichen Zusammenhang mit dem Ursprung enantiomerenreiner Naturstoffe (siehe Abschnitt 3). Ein drittes Merkmal ist, dass die KR auf praktisch jede Klasse chiraler Substrate angewendet und mit allen Methoden der enantio-selektiven Synthese kombiniert werden kann.

Angesichts dieser Themenbreite musste im vorliegenden Aufsatz eine Auswahl getroffen werden. Unser Ziel war es, einige Aspekte der umfassenden Übersicht von Kagan und Fiaud<sup>[1]</sup> aus dem Jahr 1987 zu erweitern, die seitherigen Entwicklungen hin zu effizienteren Verfahren sowie einige interessante jüngste Entwicklungen zu beschreiben und die historischen Ursprünge der Schlüsseltechniken und -konzepte aufzuzeigen. Da seit 1987 mehr als fünfzig Übersichtsartikel zu Spezialthemen der kinetischen Racematspaltung erschienen sind,<sup>[2,3]</sup> werden wir einige Punkte nur kurz ansprechen und z. B. enzymatische KR-Verfahren, die Gegenstand vieler neuerer Übersichten sind,<sup>[3]</sup> nur dort erwähnen, wo es zu Vergleichszwecken angebracht ist. Selbst mit diesen Ein-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4041
2. Historisches zur kinetischen Racematspaltung	4042
3. Kinetische Racematspaltung und hoch angereicherte chirale Substanzen	4043
4. Verbesserung der Effizienz kinetischer Racematspaltungen	4044
5. Kinetische Racematspaltung spezieller Verbindungsklassen	4056
6. Datenverarbeitung und Testmethoden	4062
7. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven der nichtenzymatischen KR	4062

schränkungen bleibt das Thema sehr umfangreich, denn seit 1987 sind mehr als 400 Veröffentlichungen zur nicht-

enzymatischen KR erschienen. An entsprechenden Stellen verweisen wir daher auf spezialisierte Übersichten.

Eine Empfehlung der IUPAC von 1996 definiert die kinetische Racematspaltung wie folgt: „Das Eintreten einer teilweisen oder vollständigen Racematspaltung aufgrund unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeiten der Enantiomere eines Racemats in Reaktionen mit einem chiralen Wirkstoff (Reagens, Katalysator, Solvens usw.)“.<sup>[4]</sup> Wir bevorzugen diese Formulierung gegenüber älteren Definitionen,<sup>[1,5]</sup> weil sie nicht auf die Rückgewinnung von nichtumgesetztem Substrat gerichtet ist und daher neueren Varianten wie der dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR, Abschnitt 4), die eine vollständige Umwandlung zu den Produkten ergeben, eher angemessen ist.

Im einfachsten Fall der KR treten die beiden Enantiomere des Substrats mit einem chiralen Reagens oder Kata-

[\*] Prof. E. Vedejs  
Department of Chemistry  
University of Michigan  
Ann Arbor MI 48109 (USA)  
Fax: (+1) 734-615-1628  
E-mail: edved@umich.edu  
Prof. M. Jure  
Fakultät für Chemische Technologie  
Technische Universität Riga  
14/24 Azenes  
Riga LV-1048 (Lettland)  
Fax: (+370) 371-761-5765  
E-mail: mara@mail.ktf.rtu.lv

lysator in Wechselwirkung und erzeugen zwei diastereomere Übergangszustände. Die freien Enthalpien  $G$  dieser konkurrierenden Übergangszustände bestimmen, mit welchen Geschwindigkeitskonstanten sich das schneller und das langsamere reagierende Enantiomer umwandeln. Das Verhältnis  $k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$  (entsprechend  $k_{\text{rel}}$  oder der Enantioselektivität  $s$ ) steuert die Produktverteilung der Reaktion. Weitere Faktoren treten hinzu, wenn sich die Zielsetzung auf die Produktisolierung richtet (DKR, PKR).

Bei einfachen KR-Experimenten werden die Variablen üblicherweise nach Gleichung (1) (basierend auf dem  $ee$ -Wert des zurückgewonnenen Substrats) oder, wenn das Produkt ebenfalls chiral ist, nach Gleichung (2) (basierend auf dem  $ee'$ -Wert des Produkts) in Beziehung gesetzt.

$$s = \frac{\ln[(1-C)(1-ee)]}{\ln[(1-C)(1+ee)]} \quad (1)$$

$$s = \frac{\ln[1-C(1+ee')]}{\ln[1-C(1-ee')]} \quad (2)$$

Gleichung (2) kann zum einen zur Konsistenzprüfung verwendet werden, zum anderen dient sie zur Berechnung exakter Umsätze ( $C$ ), da die Werte für  $ee$  und  $ee'$  gewöhnlich leicht und mit hoher Genauigkeit messbar sind, während die genaue Bestimmung von  $C$  relativ schwierig ist. Näheres zu dieser Vorgehensweise findet sich in den Übersichtsartikeln von Kagan und Fiaud<sup>[1]</sup> sowie (für die enzymatische KR) von Sih,<sup>[3a]</sup> die auch ausführliche graphische Auftragungen von Enantiomerenreinheiten als Funktion von  $s$  und  $C$  enthalten. Für unsere Zwecke genügt eine numerische Auflistung von  $ee$ - und  $ee'$ -Werten als Funktion des Umsatzes und der Enantioselektivität (Tabellen 1 und 2).

Obschon Gleichung (1) breite Anwendung findet, ist Vorsicht geboten, da sie eine einfache Kinetik 1. Ordnung bezüglich des Substrats und das Ausbleiben nichtlinearer Effekte durch den Katalysator voraussetzt. Jacobsen et al. berichtete über Fälle von kinetischen Racematspaltungen mit metallorganischen Katalysatoren, in denen Gleichung (1) nicht zutrifft.<sup>[2a]</sup> Um Annahmen bezüglich der Kinetik zu prüfen, empfehlen wir,  $s$  bei zwei oder mehr Umsatzwerten zu bestimmen. Ändert sich  $s$  mit dem Umsatz, so ist Gleichung (1) nicht anwendbar, und die Daten müssen durch Angabe der Stoffrückgewinnung und  $ee$ -Werte dargestellt werden. In diesem Fall ist darauf zu achten, dass das Verhältnis der Produkte und Ausgangsstoffe gemessen und

**Tabelle 1:** Umsatz  $C$  und theoretische Ausbeutegrenzen für  $ee$ -Werte von 90 %, 95 % und 99 % des nichtumgesetzten Substrats in der kinetischen Racematspaltung als Funktion der Enantioselektivität  $s$  [siehe Gl. (1) und (2)].

$s$	$C$ [%]	Ausb. <sub>90</sub> [%] <sup>[a]</sup>	$C$ [%]	Ausb. <sub>95</sub> [%] <sup>[b]</sup>	$C$ [%]	Ausb. <sub>99</sub> [%] <sup>[c]</sup>
2	97.2	2.8	98.6	1.4	99.7	0.3
5	74.7	25.3	79.4	20.6	86.6	13.4
10	62.0	38.0	65.8	34.2	72.0	28.0
15	57.3	42.7	60.5	39.5	65.5	34.5
20	54.9	45.1	57.7	42.3	61.9	38.1
25	53.4	46.6	55.9	44.1	59.6	40.4
30	52.4	47.6	54.8	45.2	58.1	41.9
35	51.7	48.3	53.9	46.1	56.9	43.1
40	51.1	48.9	53.3	46.7	56.1	43.9
45	50.7	49.3	52.8	47.2	55.4	44.6
50	50.4	49.6	52.4	47.6	54.8	45.2
55	50.1	49.9	52.0	48.0	54.4	45.6
60	49.9	50.1	51.8	48.2	54.0	46.0

[a] Theoretische Ausbeutegrenze für die Rückgewinnung des Substrats mit 90 %  $ee$ . [b] Wie [a] mit 95 %  $ee$ . [c] Wie [a] mit 99 %  $ee$ .

**Tabelle 2:** Produktbezogene  $ee'$ -Werte (in %) bei der kinetischen Racematspaltung als Funktion des Umsatzes  $C$  und der Enantioselektivität  $s$ .

$s$	$C = 1\%$	$C = 10\%$	$C = 20\%$	$C = 30\%$	$C = 40\%$	$C = 50\%$
2	33.2	31.8	30.1	28.2	26.1	23.6
10	81.7	80.3	78.5	75.9	72.4	67.1
20	90.4	89.6	88.3	86.6	83.9	78.7
30	93.4	92.9	92.0	90.7	88.6	83.8
50	96.0	95.5	95.1	94.2	92.7	88.7
100	98.0	97.8	97.5	97.0	96.2	93.3
200	99.0	98.9	98.7	98.5	98.1	96.1
500	99.6	99.6	99.5	99.4	99.2	98.1

angegeben wird, sodass sich die Ergebnisse einfacher vergleichen und evaluieren lassen.

## 2. Historisches zur kinetischen Racematspaltung

Die Geschichte ist schon oft erzählt worden, sie ist es aber Wert, noch einmal wiederholt zu werden: 1858 beobachtete Pasteur, dass beim Fermentieren von racemischem Ammoniumtartrat mit *Penicillium glaucum* selektiv das rechtsdrehende Isomer zerstört wird.<sup>[6]</sup> Die strukturelle Ursache dieses Phänomens war seinerzeit unbekannt, Pasteur erkannte aber, dass die reaktiven und unreaktiven Isomere in einer spiegel-



Edwin Vedejs erwarb seinen BS in Chemie an der Universität Michigan (1962) und promovierte bei H. Muxfeldt an der Universität von Wisconsin (1966), wo er nach einem Postdoc-Aufenthalt bei E. J. Corey akademische Anstellung fand. 1999 wechselte er an die Universität Michigan, wo er gegenwärtig eine Moses Gornberg Professur für Chemie innehat. Seine Forschungsinteressen betreffen die Chemie der Hauptgruppenelemente sowie mechanistische und konzeptuelle Aspekte der organischen Synthese und Stereochemie.



Mara Jure erwarb ihr Ingenieurs-Diplom (1986) und ihren Dokortitel (1990) an der Technischen Universität Riga (Lettland), wo sie auch ihre akademische Laufbahn begann. Später wechselte sie in die Arbeitsgruppe von Edwin Vedejs an die Universität von Wisconsin in Madison. Seit 2001 ist sie Professorin für Chemische Technologie biologisch aktiver Verbindungen an der Technischen Universität Riga. Ihre gegenwärtigen Forschungsinteressen betreffen die Heterocyclenchemie.



bildlichen Beziehung zueinander standen. Fischer beobachtete um 1890 einige weitere enzymatische Racematspaltungen bei Kohlenhydraten und leitete aus seinen Versuchen richtig ab, dass die natürlichen *d*-Hexosen durch Fermentieren mit Bierhefe verbraucht werden, während die *l*-Enantiomere unverändert zurückbleiben.<sup>[7][\*]</sup> Diese Arbeiten hatte Fischer als Teil seiner groß angelegten Studien ausgeführt, in denen er die relativen und absoluten Konfigurationen von Monosacchariden festlegte. Schon in diesen frühen Untersuchungen hatte er die stereochemischen Zusammenhänge im Detail richtig erkannt.

Fischer gelang es in seinen Fermentierungsexperimenten wohl erstmals, eine racemische synthetische Substanz durch kinetische Racematspaltung in ein einzelnes Enantiomer mit > 99% *ee* zu überführen. Diese Vermutung geht von einer vollständigen Umsetzung des reaktiveren *d*-Zuckers in die Fermentationsprodukte aus sowie von einer vollständigen Enantioselektivität, wie sie bei den Experimenten mit Hexose anzunehmen ist. Fischer sah die Bedeutung seiner Arbeiten, auch wenn er die Faszination, mit der wir heute auf *ee*-Werte jenseits der 90% reagieren, nicht geteilt haben mag. Auch quantifizierte er nicht die optische Reinheit der verbleibenden *l*-Zucker, sondern zeigte lediglich, dass ihre optische Drehung ein zu den *d*-Zuckern entgegengesetztes Vorzeichen hatte.

Das erste Beispiel einer kinetischen Racematspaltung mit nichtenzymatischen Reagentien folgte einige Jahre später durch Marckwald und McKenzie. Sie beobachteten beim Erhitzen von racemischer Mandelsäure mit (–)-Menthol eine enantioselektive Veresterung<sup>[8]</sup> und erhielten nach mehrfacher Kristallisation eine kleine Menge der weniger reaktiven *l*-Mandelsäure zurück. Die optische Anreicherung erklärten sie richtigerweise mit relativen Reaktivitäten der Substrate. Kurz danach berichtete Dakin erstmals über die kinetische Racematspaltung mit einem Lipase-Katalysator (Hydrolyse von racemischem Mandelsäureethylester mit nicht aufgereinigter Schweineleber-Lipase).<sup>[9]</sup> Die Arbeiten waren insofern bemerkenswert, als Dakin durch polarimetrische Messungen die Abhängigkeit der produktbezogenen *ee*-Werte vom Umsatz aufzeigte (25% *ee* bei 5% Umsatz, 5% *ee* bei 94% Umsatz). Während die früheren Berichte von Pasteur und Fischer so gedeutet werden konnten, dass natürliche Katalysatoren nur ein einziges der Enantiomere angreifen, belegten Dakins Ergebnisse, dass Enzyme nicht perfekt enantioselektiv sind und man relative Reaktivitäten und Umsätze betrachten muss.

Nachfolgende Arbeiten von Fajans et al. lassen erkennen, dass um 1910 die Beziehungen zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit, der Enantioselektivität ( $s = k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$ ), dem Umsatz und der Enantiomerenreinheit der Reaktanten und Produkte bei KR-Experimenten verstanden waren.<sup>[10]</sup> Fajans beschrieb auch erste Beispiele einer *katalytischen* nichtenzymatischen KR (Decarboxylierung von Campher-3-carbonsäure in Gegenwart chiraler Alkaloide;  $s = 1.1\text{--}1.5$ ).

[\*] Die Stereodeskriptoren *d* und *l* für rechts- bzw. linksdrehende Enantiomere gelten als veraltet und werden hier nur aus historischen Gründen verwendet. Empfohlene Deskriptoren zur Angabe der Drehrichtung sind (+) bzw. (–).

Mit seinem kinetischen Ansatz hätte er gefunden, dass der *ee*-Wert des nichtumgesetzten Substrats mit zunehmendem Umsatz stetig ansteigt, allerdings hatte Fajans nur das Decarboxylierungsprodukt Campher analysiert (durch Polarmetrie).

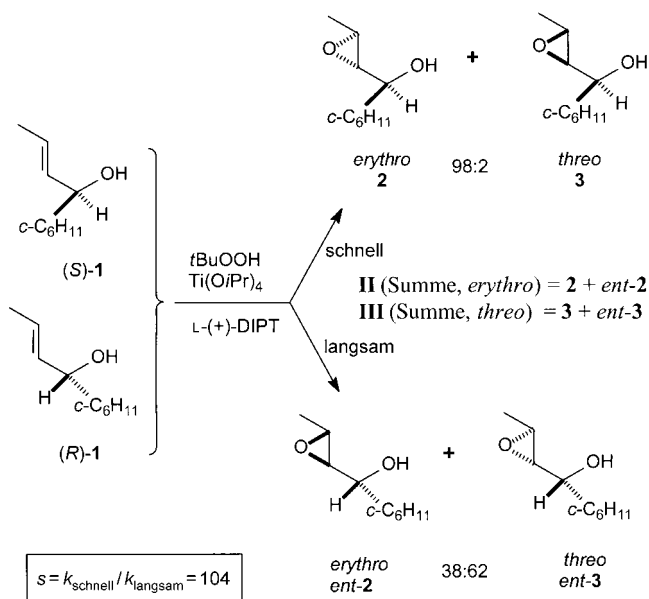
### 3. Kinetische Racematspaltung und hoch angereicherte chirale Substanzen

Vermutlich hatte man schon bei den ersten enzymatischen Experimenten erkannt, dass eine nichtenzymatische KR zur Herstellung enantiomerenreiner chiraler Substanzen genutzt werden könnte. Ausdrücklich erörtert wurde diese Möglichkeit aber erst 1930 in einer Arbeit von Kuhn und Knopf,<sup>[11]</sup> die mit synthetischen Anwendungen allerdings nichts im Sinn hatten, sondern sich mit dem Ursprung enantiomerenreiner Naturstoffe befassten. Kuhn und Knopf beobachteten, dass beim Photoabbau von 2-Azido-*N,N*-dimethylpropionamid durch zirkular polarisiertes Licht (CPL) optisch aktives Ausgangsmaterial zurückbleibt (ca. 0.5% *ee*). Diese Art der kinetischen Racematspaltung beruht darauf, dass sich die Enantiomere in ihren Absorptionskoeffizienten für CPL unterscheiden, was zu unterschiedlichen Geschwindigkeiten des Photoabbaus führt. Es wurde zwar nur ein einziger Messpunkt bei 30–40% Umsatz aufgenommen, jedoch enthält die Diskussion eine Ableitung kinetischer Gleichungen und dazugehöriger Erläuterungen, in denen schlüssig dargelegt wird, wie die optische Aktivität des wiedergewonnenen Ausgangsmaterials mit ansteigendem Umsatz stetig zunimmt.

In einem hypothetischen Szenario führten Kuhn und Knopf anhand kinetischer Gleichungen aus, dass schon ein geringer Unterschied in den Absorptionskoeffizienten, der 1% *ee* des nichtumgesetzten Substrats bei ca. 60% Rückgewinnung ergäbe, bei 0.67% Rückgewinnung 10% *ee* und bei  $5 \times 10^{-20}$  Rückgewinnung gar 76% *ee* erzeugen würde! Das gleiche Prinzip ist auch in Tabelle 1 verdeutlicht, obwohl dort die Grenzwerte für die Enantioselektivität höher angesetzt und die Umsätze geringer sind. Wenn die Ausbeute keine Rolle spielt, sind > 99% *ee* durch KR leicht zu erreichen. Kuhn und Knopf erkannten, dass zirkular polarisiertes Licht eine natürliche Erscheinung ist und die Bildung enantiomerenreiner Substanzen unter den Bedingungen außerordentlich hoher Umsätze herbeiführen könnte. In späteren Arbeiten erbrachten Kagan et al. den Nachweis einer kinetischen Racematspaltung beim Photoabbau von racemischem Campher durch zirkular polarisiertes Licht.<sup>[12]</sup> In diesen Versuchen wurden beträchtliche 20% *ee* bei 1% Rückgewinnung des Substrats erzielt. Die früheren Befunde mit 2-Azido-*N,N*-dimethylpropionamid konnten bestätigt werden, und es zeigte sich, dass die Zunahme des *ee*-Wertes mit steigendem Umsatz dem ursprünglichen mathematischen Modell folgte.

Einen Meilenstein in der Anwendung der KR zur Herstellung hoch enantiomerenangereicherter Substanzen setzten 1981 Sharpless et al., die über Experimente mit racemischen Allylalkoholen und dem Reagens Diisopropyltartrat/*tert*-Butylhydroperoxid(TBHP)/Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> berichteten.<sup>[13]</sup> Ein gutes Beispiel ist die Umwandlung von (*R,S*)-**1** in die *erythro*- und *threo*-Produkte **II** (2 + *ent*-2) und **III** (3 + *ent*-3) (siehe

Schema 1). Da die Enantioselektivität sehr hoch war ( $s = 104$ ), bestand das Problem nicht mehr darin, Spuren an verbleibendem Substrat zur Analyse zurückzugewinnen; das Problem war es nun vielmehr, eine hinreichende Analyseme-



**Schema 1.** Kinetische Racematspaltung des Allylalkohols (R,S)-1 nach Sharpless et al.<sup>[13]</sup>

thode zur Messung der  $ee$ -Werte von mehr als 96 % des zurückgewonnenen (S)-1 zu finden – ganz zu schweigen von den 99.9999999999 %  $ee$ , die nach Gleichung (1) für ein ähnliches Beispiel berechnet wurden (2-Methylhept-1-en-3-ol bei 60 % Umsatz,  $s = 138$ ). Mit der Entwicklung und breiten Verfügbarkeit chiraler Träger (nicht „chiraler Chromatographie“) für HPLC- und GLPC-Anwendungen sollte das Problem der exakten Bestimmung von Werten zwischen 96 und 99.9 %  $ee$  bald gelöst sein. Was die Bestätigung von elf Nachkommastellen anbelangt, kann mit Blick auf die bewiesene Gültigkeit von Gleichung (1) auf den mathematischen Ansatz vertraut werden.

Das Prinzip war lange vor den Arbeiten Sharpless' verstanden gewesen; Horeau hatte 1975 sowohl die mathematischen Grundlagen als auch ein Beispiel einer kinetischen Racematspaltung zur Herstellung von Proben mit über 99.9 %  $ee$  beschrieben.<sup>[14]</sup> Verdienst der Sharpless-Arbeit war es jedoch, die präparativen Möglichkeiten der nichtenzymatischen KR für die Synthesechemie klar und deutlich aufzuzeigen. Innerhalb weniger Jahre kam es zu einer explosionsartigen Entwicklung des Gebiets, was sich auch in mehreren Übersichtsartikeln niedergeschlagen hat.<sup>[1,2a-d]</sup> Neuere Studien erweiterten den Anwendungsbereich der nichtenzymatischen KR und brachten konzeptionelle wie auch technische Entwicklungen hervor, insbesondere das Hochdurchsatz-Screening. Die Pioniere des Gebiets wären wahrscheinlich beeindruckt, die Konzepte aber würden sie ohne weiteres verstehen, da die Grundlagen der KR bereits

um 1910 weitestgehend bekannt waren. Es bedurfte einer gewissen Zeit, um diese auf das gegenwärtige technische Niveau zu entwickeln, wobei der Fortschritt eng an das Aufkommen empfindlicher Methoden zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen gebunden war.

#### 4. Verbesserung der Effizienz kinetischer Racematspaltungen

Wenn das racemische Substrat einfach oder kostengünstig ist und die theoretische Ausbeutegrenze von 50 % kein ernsthaftes Problem darstellt, lassen sich schon mit relativ mäßigen Werten von  $s$  gute Ergebnisse erzielen. Aus Tabelle 1 geht hervor, dass mit  $s = 20$  oder höher über 40 % Substrat bei 95 %  $ee$  rückgewonnen werden kann. Liegt die Zielsetzung in der Rückgewinnung des Substrats, so ist durch Optimierung der Katalysatoren hinsichtlich höherer  $s$ -Werte wenig zu erreichen, wie ein Vergleich der Werte für  $s = 20$  (42 % Ausbeutegrenze) und  $s = 60$  (48 % Ausbeutegrenze) zeigt.

Die Situation ist völlig anders, wenn auch die Gewinnung des enantiomerenangereicherten Produktes wichtig ist und beide angereicherten Enantiomere mit hoher Effizienz zurückgewonnen werden sollen (gemeinsame Ausbeute von 90 % und mehr). Tabelle 2 zeigt, dass eine produktbezogene Anreicherung von 95 %  $ee'$  eine Enantioselektivität von  $s = 50$  oder höher erfordert. Ein Wert von  $s = 50$  ist für eine effiziente Rückgewinnung allerdings nicht ausreichend, da der  $ee'$ -Wert schnell abfällt, wenn sich der Umsatz 50 % nähert oder diesen Wert überschreitet.

In typischen KR-Experimenten, die die kinetischen Randbedingungen für die Gleichungen (1) und (2) erfüllen, gleichen sich die Werte von  $ee$  (Substrat) und  $ee'$  (Produkt) bei 50 % Umsatz an. Die Spalte für  $C = 50\%$  in Tabelle 2 kann daher herangezogen werden, um die benötigte Enantioselektivität  $s$  abzuschätzen, wenn eine hocheffiziente Rückgewinnung beider Enantiomere gewünscht ist. Um beide Enantiomere in einem einfachen KR-Experiment mit 95 %  $ee$  oder mehr zu erhalten, wären demnach Enantioselektivitäten von mindestens  $s = 200$  notwendig. Ein solcher Grad an Enantioselektivität ist mit einigen der besten nicht-enzymatischen Methoden zwar erreichbar, aber noch längst nicht der Standard. Es gibt jedoch alternative Methoden zur effizienten Rückgewinnung von Substraten, die in den folgenden Abschnitten 4.1–4.3 beschrieben werden.

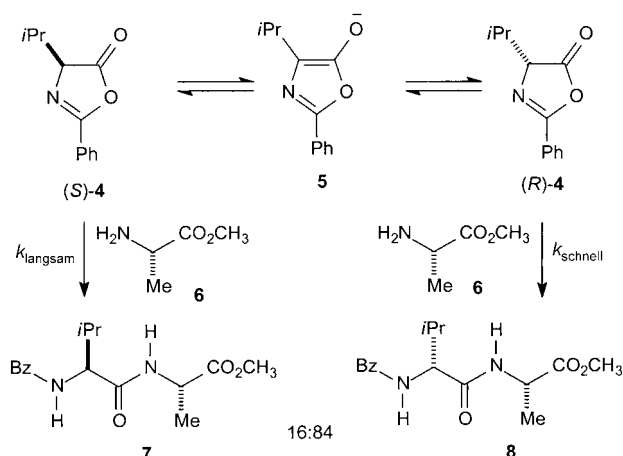
##### 4.1. Dynamische kinetische Racematspaltung (DKR)

Die Tatsache, dass für einfache Varianten der KR eine theoretische Ausbeutegrenze von 50 % gilt, löste eine intensive Suche nach effizienteren Verfahren aus. Die wichtigste dieser neuen Techniken ist die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR). Das Verfahren beruht darauf,<sup>[2e-m]</sup> dass man die Enantiomere eines racemischen Substrats mit einer Geschwindigkeit äquilibriert, die schnell ist im Vergleich zur Reaktion des mit dem chiralen Reagens langsam reagierenden Enantiomers (Curtin-Hammett-Kinetik). Bei ausreichen-

der Enantioselektivität  $s$  ( $k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$ ) kann ein hoch angereichertes, nichtracemisches Produkt mit einer theoretischen Ausbeute von 100% bezogen auf das racemische Substrat isoliert werden. Gegenüber der einfachen KR, bei der wegen Stoffverlusten bei der Trennung der Produkte und Ausgangsstoffe oft mit Rückgewinnungen von 40% oder weniger zu rechnen ist, bedeutet dies einen signifikanten Fortschritt.<sup>[13]</sup> Ein zweiter wichtiger Vorteil ist, dass die DKR geringere Enantioselektivitäten erfordert, um ähnlich hohe Grade an Rückgewinnung zu erzielen wie bei entsprechenden KR-Experimenten. Ein ganz entscheidender Unterschied zur KR ist, dass bei der DKR der produktbezogene  $ee$ -Wert mit steigendem Umsatz nicht sinkt. Das bedeutet, dass sogar ein mittlerer  $s$ -Wert von 20 eine Produktisolierung mit > 90%  $ee$  bei > 90% Rückgewinnung ermöglicht. Andererseits erlaubt die DKR nicht den gleichen Grad an Anreicherung wie die KR, da keine vom Umsatz abhängige Zunahme des substratbezogenen  $ee$ -Wertes auftritt.

#### 4.1.1. DKR durch Enolisierung

Das möglicherweise erste eindeutige Beispiel einer DKR findet sich in einer Arbeit von Weygand et al.<sup>[14]</sup> von 1966 im Zusammenhang mit der Reaktion racemischer Azlactone mit chiralen Aminoestern zu Dipeptiden (Schema 2). Im Schema

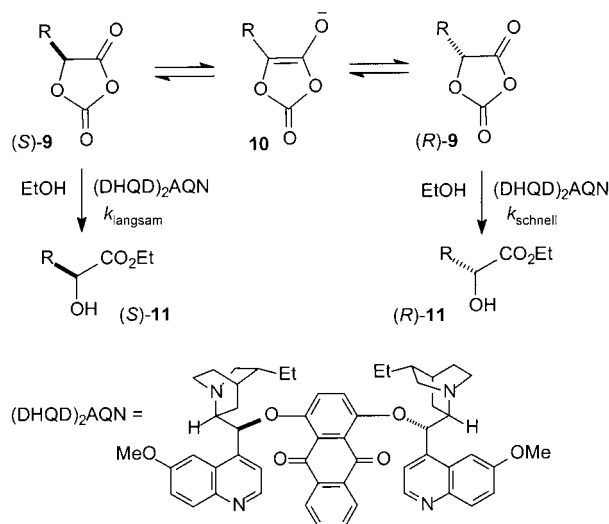


**Schema 2.** Eines der vermutlich ersten Beispiele einer DKR nach Weygand et al.<sup>[14]</sup> Das Azlacton ( $R,S$ )-**4** liefert mit Alaninmethylester (**6**) das Dipeptid **8** als Hauptprodukt.

gezeigt ist die am besten funktionierende Umsetzung, die vom Azlacton ( $R,S$ )-**4** und Alaninmethylester (**6**) ausgeht und als Hauptprodukt das Dipeptid **8** liefert. Ähnliche Transformationen waren wahrscheinlich schon viel früher aufgetreten, bei Versuchen etwa, Peptide aus aktivierten  $N$ -Acylamino-säuren herzustellen. Die Weygandsche Arbeit zeichnet sich jedoch dadurch aus, dass sie klar die mechanistischen und präparativen Prinzipien aufzeigte, die wir heute mit der DKR in Verbindung bringen. Darin enthalten war das typische Schema einer Curtin-Hammett-Kinetik, die die gegenseitige Umwandlung von enantiomeren Azlactonen über das Enolat **5** beschreibt. Die Diastereomerenverhältnisse (d.r.) der peptidischen Produkte (ca. 1:5 für **7** und **8**) setzen zumindest eine

teilweise Racemisierung voraus, was das Auftreten einer DKR beweist.

Diese einfache gegenseitige Umwandlung enantiomerer Azlactone durch nichtenzymatische chirale Reagentien oder Katalysatoren wurde auch in einigen neueren Arbeiten zur DKR genutzt.<sup>[15]</sup> Daneben wurden hoch wirksame enzymatische Varianten unter Beteiligung einer Azlactonspaltung beschrieben.<sup>[16]</sup> Wie in der Übersichtsliteratur diskutiert,<sup>[31]</sup> wurde das Konzept auch angewendet, um mithilfe eines oder mehrerer enzymatischer Katalysatoren eine hoch enantioselektive Ringspaltung racemischer Hydantoine unter den Bedingungen einer leicht ablaufenden Enolisierung auszuführen. Tang und Deng beschrieben eine nichtenzymatische Variante, in der das kommerziell verfügbare Cinchona-Derivat ( $DHQD$ )<sub>2</sub>AQN (das auch zur enantioselektiven Sharpless-Osmylierung eingesetzt wird) als wirksamer Katalysator sowohl der Enolisierung als auch der Ethanolysen von 5-substituierten 1,3-Dioxolan-2,4-dionen ( $R,S$ )-**9** fungiert (Schema 3).<sup>[17]</sup> Mit Aryl-Substituenten verläuft die Reaktion



**Schema 3.** Nichtenzymatische DKR unter Verwendung des Cinchona-Derivats ( $DHQD$ )<sub>2</sub>AQN nach Tang und Deng (siehe Tabelle 3).<sup>[17]</sup>

im Allgemeinen erfolgreich (Tabelle 3, Nr. 1–3), wobei allerdings das 2-Chlorphenyl-Derivat (Tabelle 3, Nr. 4) relativ geringe Enantioselektivitäten an ( $R$ )-**11** ergibt, wenn die Reaktion zur vollständigen Umsetzung gebracht wird. In diesem Beispiel ist die Enantioselektivität während der

**Tabelle 3:** DKR von 5-Aryl-1,3-dioxolan-2,4-dionen (siehe Schema 3).

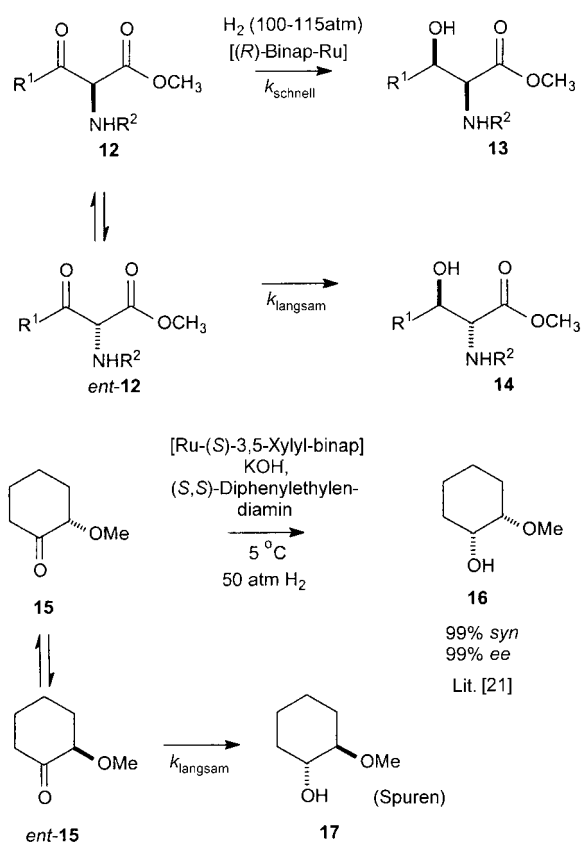
Nr.	R	$t$ [h]	$T$ [°C]	Ausb. <b>11</b> [%]	$ee$ [%]
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	24	–78	71	95
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	–78	70	96
3	1-Naphthyl	14	–40	74	91
4	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	–60	66	62
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	12	–78	47 <sup>[a]</sup>	96
6	$n$ -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	36	–78	46 <sup>[b]</sup>	92

[a] KR-Bedingungen, nichtumgesetztes **9** ca. 39%, 95%  $ee$ ,  $s = 133$ .

[b] KR-Bedingungen, nichtumgesetztes **9** 36%, 95%  $ee$ ,  $s = 57$ .

Anfangsphase der Reaktion höher, ein Hinweis darauf, dass die gegenseitige Umwandlung der Enantiomere (*S*)-**9** und (*R*)-**9** über das Enolat **10** nicht schnell genug ist, um den Anforderungen einer effektiven DKR zu genügen. Mit dem Benzyl- und dem *n*-Butyl-Substituenten (Tabelle 3, Nr. 5, 6) wird die Enolisierung so langsam, dass die Reaktionen als einfache kinetische Racematspaltungen ablaufen. Allerdings sind die Enantioselektivitäten recht hoch, sodass nichtumgesetztes (*S*)-**9** und Produkt (*R*)-**11** mit über 90 % *ee* zurückgewonnen werden können. Der Übergang von der KR zur DKR erfolgt mit dem Wechsel von Alkyl- zu Aryl-Substituenten und der damit einhergehenden leichter werdenden Enolisierung.

Nach unserer Kenntnis tauchte der Begriff „dynamische kinetische Racematspaltung“ (als „dynamic kinetic resolution“) erstmals 1989 im Titel einer klassischen Arbeit von Noyori et al. auf.<sup>[18]</sup> Darin beschrieben ist die katalytische enantioselektive Hydrierung der äquilibrierenden racemischen  $\beta$ -Ketoester **12** und *ent*-**12**, die den *syn*-Alkohol **13** mit hohem Enantiomerenüberschuss neben Spuren des *anti*-Diastereomers **14** liefert (Schema 4, Tabelle 4). Diese Studie wurde in Übersichtsartikeln näher beleuchtet<sup>[2e,f,i]</sup> und durch andere Arbeitsgruppen für Anwendungen modifiziert.<sup>[19–21]</sup> Schema 4 enthält eindrucksvolle Beispiel für die Effizienz dieser Methode. Zum Beispiel gelingt die gleichzeitige Kontrolle sowohl der absoluten Konfiguration als auch der *syn*-Stereochemie zweier benachbarter Stereozentren bei Aus-



**Schema 4.** DKR äquilibrierender racemischer Ketone durch katalytische enantioselektive Hydrierung (siehe Tabelle 4).

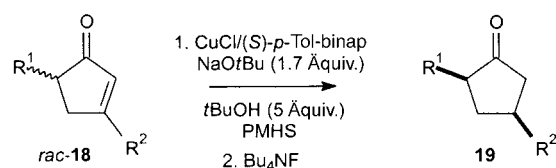
**Tabelle 4:** DKR von **12/ent-12** unter Hydrierungsbedingungen (siehe Schema 4).<sup>[a]</sup>

Katalysator	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T [°C]	ee [%]	Lit.
[RuBr <sub>2</sub> [( <i>R</i> )-Binap]]	CH <sub>3</sub>	Ac	15	98	[18]
[( <i>R</i> )-MeO-Biphep]/HBr/	PhthN(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ac	50	„opt. rein“	[19]
[(cod)Ru(2-Methallyl) <sub>2</sub> ]					
[RuCl <sub>2</sub> [( <i>S</i> )-Binap]](dmf) <sub>n</sub>	<i>i</i> Pr	Bz	50	98	[20]

[a] Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; Biphep = 2,2'-Bis(phosphanyl)biphenyl; Ac = Acyl; Phth = Phthaloyl; Bz = Benzoyl.

beuten von 95 % oder mehr. Die Methode kann außerdem auf cyclische Ketoester und Lactone<sup>[2f,18]</sup> und sogar auf enolisierbare 2-substituierte Cyclohexanone angewendet werden.<sup>[21]</sup> Schema 4 zeigt die Umsetzung von *rac*-**15** zu **16** unter optimierten Bedingungen,<sup>[21a]</sup> schon die zuvor beschriebene Hydrierung von 2-Isopropylcyclohexanon war aber ebenfalls hoch enantioselektiv.<sup>[21b]</sup>

Ein weiteres Beispiel einer DKR unter Enolisierung und gegenseitiger Umwandlung von enantiomeren Ketonen beschrieben Jurkauskas und Buchwald mit der Hydrierung von 3,5-disubstituierten racemischen Cyclopent-2-enonen, *rac*-**18**, zu hoch angereicherten (89–95 % *ee*) Cyclopentanonen **19** mithilfe von Poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) und einem aus *p*-Tol-binap/CuCl bestehenden chiralen Katalysator in Gegenwart von Natrium-*tert*-butoxid (Schema 5).<sup>[22]</sup> Die Re-



**Schema 5.** DKR durch Hydrierung von 3,5-disubstituierten racemischen Cyclopent-2-enonen zu Cyclopentanonen **19** in Gegenwart von Poly(methylhydrosiloxan), einem aus *p*-Tol-binap/CuCl bestehenden chiralen Katalysator und Natrium-*tert*-butoxid nach Jurkauskas und Buchwald (siehe Tabelle 5).<sup>[22]</sup>

aktion verläuft mit Ausbeuten von etwa 90 % und darüber und mit einer Selektivität von über 90 % zugunsten der *syn*-disubstituierten Produkte (Tabelle 5). Ohne Zusatz von *tert*-Butylalkohol wird die gegenseitige Umwandlung über das Enolat so langsam, dass keine DKR mehr möglich ist und die Reaktion als einfacher KR-Prozess mit *s* = 25–52 erfolgt. Selektivitäten dieser Größenordnung sind für die Rückgewinnung von nichtumgesetztem **18** mit > 90 % *ee* bei ca. 45 % Rückgewinnung ausreichend (siehe Tabelle 1). Zum Vergleich werden unter den Bedingungen der DKR > 90 %

**Tabelle 5:** DKR bei der 1,4-Reduktion von *rac*-**18** (siehe Schema 5).

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T [°C]	Ausb. [%]	<i>syn/anti</i>	ee [%]
1	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	–50	89	91:9	91
2	<i>t</i> Bu	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	0	94	93.5:6.5	94
3	<i>t</i> BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	–50	93	90:10	93
4	PhCH <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	–50	95	91.5:8.5	93
5	Me	Ph	–50	90	96.5:3.5	91



Rückgewinnung und eine vergleichbare Enantioselektivität erzielt.<sup>[23]</sup>

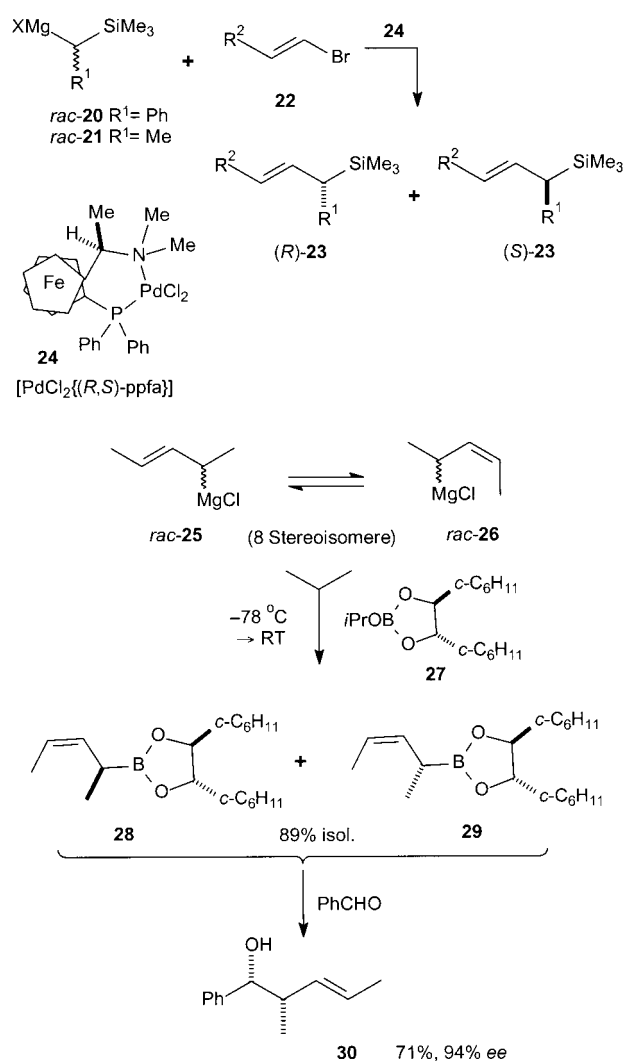
#### 4.1.2. DKR unter Äquilibration von Kohlenstoff-Metall-Bindungen

Eine umfangreiche und vielseitige Kategorie von DKR-Anwendungen ist die reversible thermische Konfigurationsumkehr an einem stereogenen metallsubstituierten Kohlenstoffatom als ein Weg zur gegenseitigen Umwandlung von Enantiomeren. Bereits Noyori et al. nannten in ihrer klassischen Arbeit von 1989 mögliche Beispiele für ein solches Phänomen unter Äquilibration an einer sekundären Kohlenstoff-Metall(C-M)-Bindung.<sup>[18]</sup>

Über eine einfache KR mit C-M-Substraten wurde in vielen Fällen berichtet.<sup>[24–30]</sup> Eines der ersten Beispiele war die Nickel-katalysierte Kupplung von 2-Butylmagnesiumbromid mit Chlorbenzol in Gegenwart eines chiralen Phosphanliganden zu 2-Phenylbutan mit 52% Ausbeute und 17.5% ee.<sup>[24a]</sup> Wenn das sekundäre Grignard-Reagens zu einer Konfigurationsumkehr an der C-Mg-Bindung imstande ist, wäre die Voraussetzung für eine DKR gegeben. Allerdings könnten die geringe Ausbeute und Enantioselektivität auch die Folge einer einfachen KR sein, wenn die Reaktion nicht zum vollständigen Umsatz geführt wurde. Nachfolgende Studien durch andere Arbeitsgruppen erbrachten bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei verwandten Palladium-katalysierten Kupplungen mit den leichter invertierbaren benzyliischen Grignard-Reagentien in Gegenwart des optimierten Katalysators **24**.<sup>[25]</sup> Das Prinzip ist in Schema 6 und Tabelle 6 anhand der silylierten Grignard-Reagentien *rac*-**20** und *rac*-**21** erläutert.<sup>[25c]</sup>

Im Falle einer benzyliischen C-Mg-Bindung (Tabelle 6, Nr. 1 und 2) verläuft die gegenseitige Umwandlung der Enantiomere leicht, und die Bedingungen der DKR bleiben weitgehend aufrechterhalten. Beleg hierfür ist die relativ geringe Abnahme des Enantiomerenüberschusses, wenn der Überschuss von *rac*-**20** gegenüber dem Halogenid **22** verringert wird (vgl. die Einträge 1 und 2 in Tabelle 6). Besonders gut geeignet ist das Trimethylsilyl-ethyl-substituierte Grignard-Reagens *rac*-**21** (Tabelle 6, Nr. 3), das im Überschuss eingesetzt **23** mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuss liefert. Wie der Eintrag 4 hingegen zeigt, sind DKR-Bedingungen nicht erfüllt, wenn *rac*-**21** im Unterschuss eingesetzt wird. Diese Beobachtung ist in Einklang mit der höheren konfigurativen Stabilität der Methyl- (**21**) gegenüber der Phenyl-substituierten Grignard-Verbindung (**20**) und deutet darauf hin, dass mit einem Unterschuss an *rac*-**21** ein einfacher KR-Reaktionsweg eingeschlagen wird.

Schema 6 zeigt weiterhin ein interessantes Beispiel einer allylischen Grignard-Verbindung, bei der Enantiomere äquilibrierender *Z*- und *E*-Isomere (**25** und **26**) durch das in stöchiometrischen Mengen eingesetzte chirale Borat **27** abgefangen werden. Hinsichtlich der Doppelbindungsgeometrie liefert die Reaktion im Einklang mit früheren Präzedenzfällen die isolierbaren (*Z*)-(1-Methyl-2-butenyl)boronsäureester **28** und **29** mit einer bemerkenswerten Diastereoselektivität von 97:3. Das Produktverhältnis wurde aus dem Enantiomerenüberschuss des Abfangproduktes mit Benzaldehyd, **30**



**Schema 6.** DKR durch Alkenylierung von Grignard-Reagentien (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** DKR bei der Alkenylierung von *rac*-**20** und *rac*-**21** (siehe Schema 6).

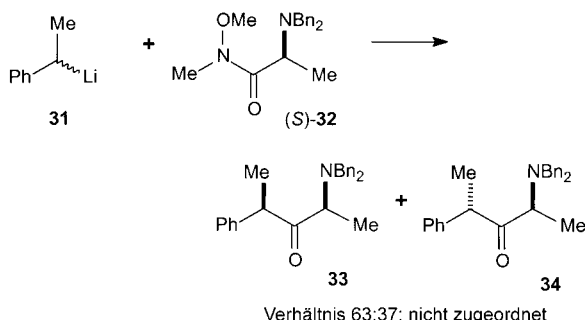
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Äquivalente Grignard/Halogenid	T [°C]	Ausb. [%]	ee [%]
1	Ph	H	2–3	19	63	85
2	Ph	H	1.5	19	52	77
3	Me	Ph	2	–10	88	93
4	Me	Ph	<1	–10	93	14

(94% ee), abgeleitet.<sup>[24c]</sup> Auf Grundlage des Produktverhältnisses muss die leichte gegenseitige Umwandlung zwischen allen möglichen Stereoisomeren die Bedingungen für eine DKR aufrechterhalten.

Viele Organolithium-Reagentien gehen eine Konfigurationsumkehr bei Raumtemperatur oder darunter ein<sup>[26]</sup> und kommen daher für DKR-Anwendungen infrage. Wie für das verhältnismäßig reaktive Benzylolithium **31** zu erwarten ist, verläuft die Reaktion mit dem chiralen Elektrophil (*S*)-**32** mit mäßiger Selektivität und ergibt **33** und **34** im nicht zugeord-



neten Verhältnis von 63:37 (Schema 7).<sup>[27a,b]</sup> Das Produktverhältnis würde dem Enantiomerenverhältnis entsprechend 1:1 betragen, wenn die Enantiomere von **31** unter den Reaktionsbedingungen stabil gegen gegenseitige Umwandlung

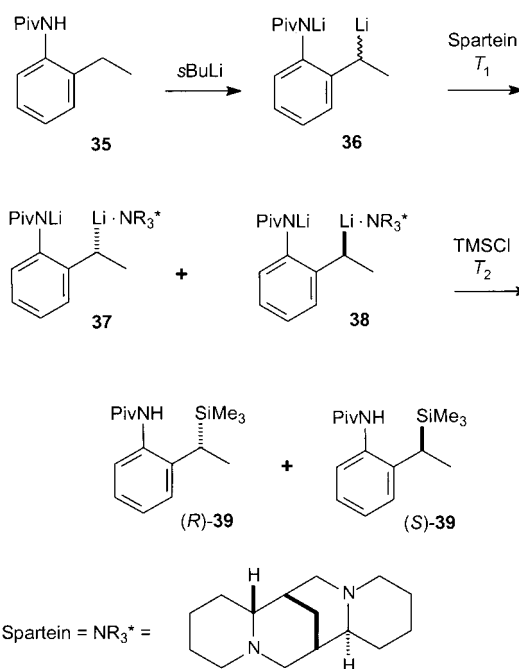


**Schema 7.** Beispiel für die DKR eines Organolithium-Reagens mit dem chiralen Elektrophil (*S*)-**32**; Bn = Benzyl.

wären (dies ist eine Variante des Hoffmann-Tests auf konfigurative Stabilität).<sup>[27c]</sup> Da das Verhältnis von **33** und **34** aber nicht 1:1 ist, muss zumindest ein gewisses Maß an gegenseitiger Umwandlung bestehen, sodass die elektrophile Abfangreaktion wenigstens teilweise unter DKR stattfindet. Bei anderen Abfangexperimenten mit Organolithium-Reagenzien ist das Auftreten einer DKR dagegen keineswegs gesichert, und es sind meist mehrere mechanistische Möglichkeiten zu berücksichtigen.

#### 4.1.3. DKR kontra dynamische thermodynamische Racematspaltung (DTR) von Kohlenstoff-Metall-Bindungen

An zahlreichen Reaktionen heteroatomstabilisierter Organolithium-Spezies sind zur gegenseitigen Umwandlung befähigte Kohlenstoff-Lithium-Bindungen beteiligt. Einige der nützlichsten Beispiele finden sich bei Reaktionen in Gegenwart von Spartein oder anderen chiralen Komplexbildnern.<sup>[28,29]</sup> Eine aktuelle Übersicht von Beak et al. prüft die möglichen Mechanismen.<sup>[29]</sup> In einem repräsentativen Fall bildet Spartein unter Gleichgewichtsbedingungen (−25°C) einen Koordinationskomplex mit racemischem **36** unter Bildung der Diastereomere **37** und **38** (Schema 8). Wird diese Lösung auf −78°C abgekühlt und mit 0.1 Äquivalenten TMSCl versetzt, erhält man die Produkte (*R*)-**39** und (*S*)-**39** im Verhältnis 91:9 (Tabelle 7, Nr. 1). Wäre dieses Verhältnis das Resultat idealer DKR-Bedingungen, müssten die Vorstufen **37** und **38** rasch äquilibrieren und das Produktverhältnis bliebe unbeeinflusst von der Menge an zugesetztem TMSCl. Versuche mit TMSCl im Überschuss (Tabelle 7, Nr. 2) liefern jedoch ein viel geringeres Produktverhältnis. Darüber hinaus ergibt ein Zusatz von Spartein bei −25°C vor der Silylierung bei −78°C mit 0.1 Äquivalenten TMSCl ein außerordentlich hohes Verhältnis von 99:1 (Tabelle 7, Nr. 3). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei −78°C keine gegenseitige Umwandlung von **37** und **38** auftritt und das Hauptdiastereomer **37** außerdem das reaktivere Isomer ist. Der Eintrag 4 der Tabelle 7 beschreibt ein Experiment, in dem auf die Äquilibrierung mit Spartein bei −25°C eine Zugabe von TMSCl im



**Schema 8.** Silylierung von **37** + **38** in Gegenwart von Spartein (siehe Tabelle 7); TMS = Trimethylsilyl, Piv = Pivaloyl.

**Tabelle 7:** Silylierung von **37** + **38** in Gegenwart von Spartein (siehe Schema 8).

Nr.	Äquiv. TMSCl	T <sub>1</sub> [°C]	T <sub>2</sub> [°C]	( <i>R</i> )- <b>39</b> /( <i>S</i> )- <b>39</b>	ee [%]
1	0.1	−78	−78	91:9	82
2	2.3	−78	−78	56:44	12
3	0.1	−25	−78	99:1	98
4	2.1	−25	−78	92:8	84

Überschuss bei −78°C folgt. In diesem Fall sollten sowohl **37** als auch **38** vollständig umgesetzt werden. Da **37** und **38** bei −78°C keine gegenseitige Umwandlung eingehen, spiegelt das Verhältnis (*R*)-**39**/(*S*)-**39** das thermodynamische Verhältnis von **37** und **38** wider, das sich durch die vorherige Gleichgewichtseinstellung bei −25°C eingestellt hat. Eine dominante DKR ist somit an keinem der vier Fälle beteiligt.

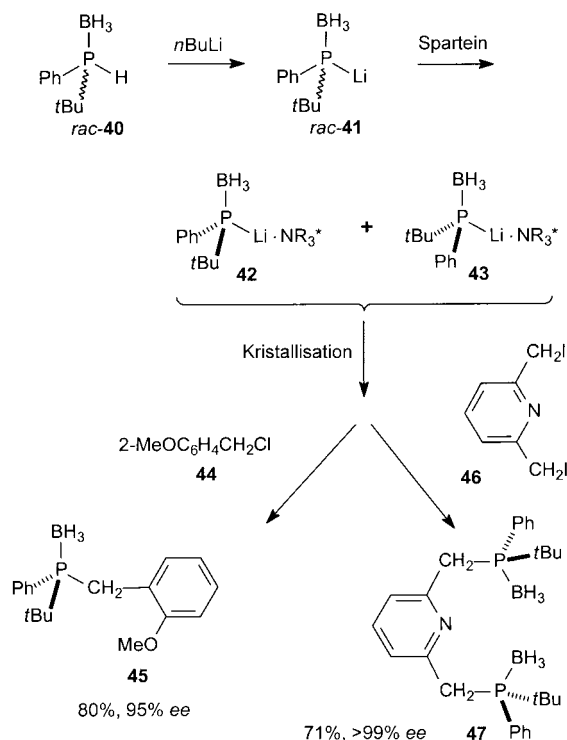
Beak et al. klassifizierten das dem Eintrag 4 der Tabelle 7 entsprechende Szenario als eine dynamische thermodynamische Racematspaltung (DTR).<sup>[29]</sup> Diese ist als ein zweistufiger Prozess definiert: Zunächst wird durch Äquilibrierung von Diastereomeren ein thermodynamisches Gleichgewicht reaktiver Intermediate hergestellt. Anschließend wird eine zu chiralen Produkten führende Reaktion bei einer tieferen Temperatur ausgeführt, bei der das Gleichgewicht eingefroren ist.

Im Grunde kann das Phänomen der DTR bei einer Vielzahl metallorganischer Systeme auftreten. Prinzipielle Voraussetzung ist, dass ein Paar äquilibrierender Enantiomere durch Komplexbildung mit einem enantiomerenreinen Liganden für eine weitere Reaktion modifiziert wird. Das Konzept bietet sehr gute Möglichkeiten zur Steuerung der

Konfiguration an labilen Kohlenstoff-Metall-Bindungen, wie z. B. eine aktuelle Untersuchung an 2-Lithiopyrrolidinen durch Coldham et al. unterstreicht.<sup>[28f]</sup> Bezüglich weiterer Beispiele verweisen wir an dieser Stelle auf den Übersichtsartikel von Beak et al.<sup>[29]</sup>

Im ersten Schritt der DTR erfolgt eine gegenseitige Umwandlung diastereomerer Spezies durch Konfigurationsumkehr an einem der asymmetrischen Atome. Findet der Prozess in Lösung statt, wird diese erste Stufe als „asymmetrische Transformation der ersten Art“ bezeichnet.<sup>[30]</sup> Die interessantere Variante tritt auf, wenn eines der Isomere aus der Lösung kristallisiert. In diesem Fall werden die Abläufe durch die Thermodynamik des Phasengleichgewichts gesteuert. Dass sich ausschließlich das stabilere Kristallgitter bildet, ist deshalb möglich, weil zwei im Gleichgewicht stehende feste Phasen von unterschiedlicher Stabilität nicht gleichzeitig vorliegen können (solange die Temperatur nicht zufällig mit der kritischen Temperatur des Phasenübergangs übereinstimmt).<sup>[31,32]</sup> Nach Eliel et al. handelt es sich bei diesem bemerkenswerten Phänomen um eine kristallisationsinduzierte asymmetrische Transformation oder, nach einer früheren Bezeichnung, um eine „asymmetrische Transformation der zweiten Art“.<sup>[30]</sup>

Ein neuerer Fall, bei dem DKR und DTR prinzipiell möglich sind, wurde durch Livinghouse et al. beschrieben.<sup>[33]</sup> Der Phosphan-Boran-Komplex *rac*-**40** wird durch Deprotonierung, Behandlung von *rac*-**41** mit Spartein,<sup>[33]</sup> Äquilibration des resultierenden Diastereomergemischs **42** + **43** und Alkylierung mit dem benzylichen Halogenid **44** in das chirale Phosphan überführt **45** (95 % *ee*) (Schema 9). Hohe Enantioselektivitäten werden nur dann erreicht, wenn die Mischung

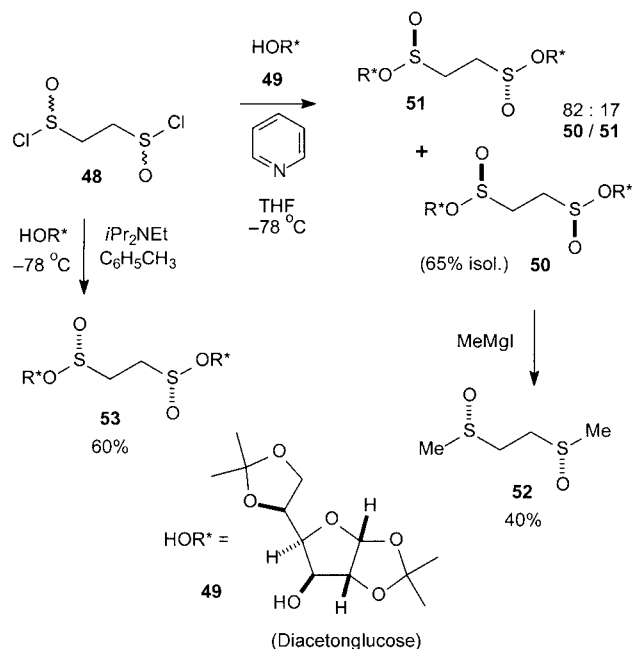


**Schema 9.** Beispiel einer DKR mit vermutlich einhergehender DTR nach Livinghouse et al.<sup>[33]</sup>

von **42** + **43** auf 25 °C erwärmt, die erhaltene Suspension eine Stunde lang gerührt und dann vor der Alkylierung auf –78 °C abgekühlt wird. Ohne Erwärmen des Ansatzes auf über 0 °C werden *ee*-Werte von höchstens 35 % erhalten. Daraus ist zu schließen, dass das Produktverhältnis nicht nur durch Unterschiede in den relativen Reaktivitäten der sich rasch ineinander umwandelnden Diastereomere **42** und **43** gesteuert wird (entsprechend einer DKR). Das Ergebnis lässt sich als eine DTR interpretieren, die als ersten Schritt eine kristallisationsinduzierte asymmetrische Transformation beinhalten könnte, falls die Bildung der Suspension („voluminöser Niederschlag“) auf die Kristallisation von **42** zurückgeht. Eine ähnliche Abfolge bei Verwendung des difunktionellen Halogenids **46** im Alkylierungsschritt ergab das interessante Diphosphan **47** mit >99 % *ee* (Schema 9). Der höhere Enantiomerenüberschuss ist dem Umstand zu verdanken, dass im Alkylierungsschritt abtrennbare Diastereomere als nur geringfügige Nebenprodukte entstehen.

#### 4.1.4. DKR mit S(O)Cl- und P(O)Cl-Derivaten

Die Äquilibration der Konfiguration an einem Sulfinyl-Schwefelatom oder Phosphinyl-Phosphoratom kann für DKR-Experimente genutzt werden.<sup>[34a,b]</sup> Ein beeindruckendes Beispiel ist die in Schema 10 gezeigte Reaktion des difunktionellen Bis(sulfinylchlorids) **48** mit dem chiralen Alkohol Diacetonglucose (**49**).<sup>[34a]</sup> Hierbei wird eine Mischung der Enantiomere und Diastereomere von **48** in Gegenwart von Pyridin mit **49** umgesetzt und liefert eine 82:17-Mischung der diastereomeren Bis(sulfinate) **50** und **51** neben 1 % eines dritten Isomers **53**. Die Kristallisation ergibt reines **50**; eine anschließende Grignard-Substitution liefert unter Konfigurationsumkehr das interessante C<sub>2</sub>-symmetri-



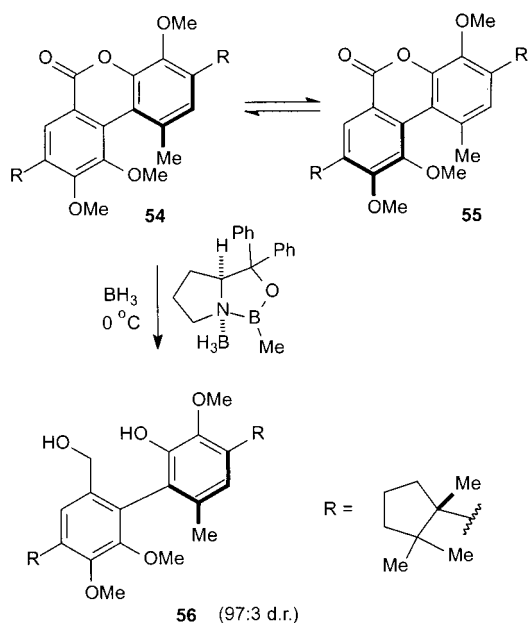
**Schema 10.** DKR einer Mischung von Enantiomeren und Diastereomeren des Bis(sulfinylchlorids) **48** mit dem chiralen Alkohol Diacetonglucose (**49**).

sche Bis(sulfoxid) **52** in mittlerer Ausbeute. Die Isomere von **48** sind bei  $-78^{\circ}\text{C}$  offensichtlich im Gleichgewicht, und die Bildung von **50** ist kinetisch begünstigt. Wenn man den ersten Schritt der Sequenz modifiziert, indem man Pyridin durch die Hünig-Base ersetzt und Toluol als Solvens verwendet, kehrt sich die kinetische Selektivität um, sodass **53** als Hauptprodukt entsteht. Auf diese Weise sind beide enantiomere Reihen der  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoxide) zugänglich.

Die gleiche Methode funktioniert auch mit einfachen Sulfinylchloriden und eröffnet einen Syntheseweg zu unsymmetrischen chiralen Sulfoxiden.<sup>[34a]</sup> Ein konzeptionell ähnlicher Ansatz der DKR wurde zur Synthese chiraler Phosphite, Aminophosphane und Phosphane angewandt.<sup>[34b–e]</sup> Diese Methoden sind attraktive Alternativen zur einfachen KR von schwefel- und phosphorhaltigen Substraten.<sup>[34f,g]</sup>

#### 4.1.5. DKR mit Atropisomeren

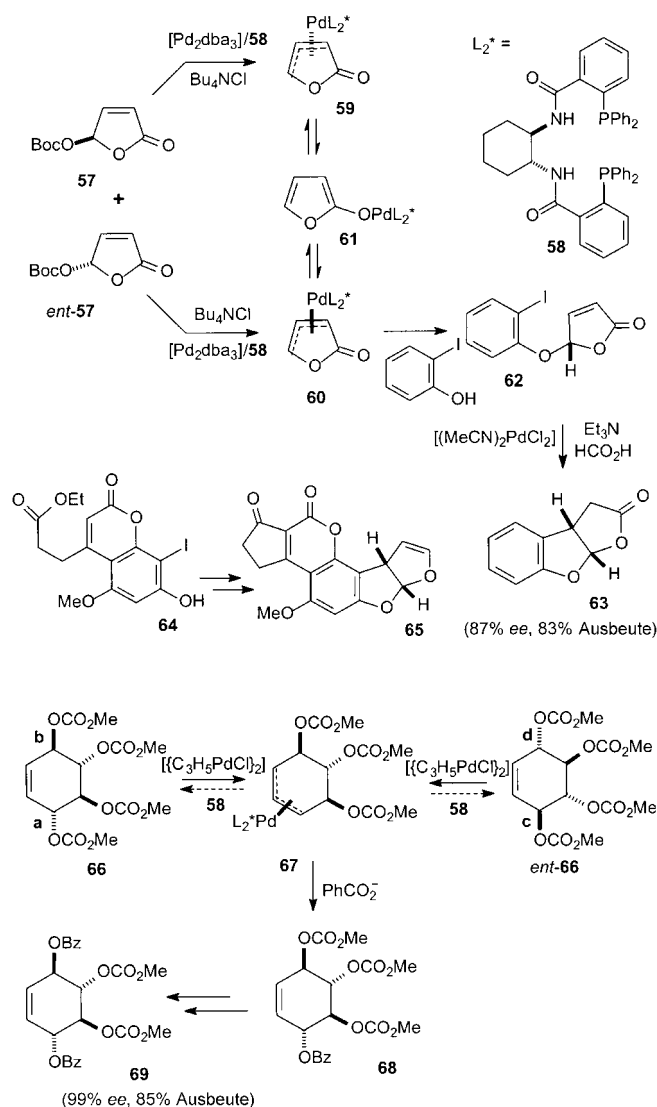
Eine DKR ist prinzipiell möglich, wenn interkonvertierende enantiomere Atropisomere mit enantioselektiven Reagentien umgesetzt werden.<sup>[35]</sup> Das Konzept ist in Schema 11 veranschaulicht,<sup>[35a]</sup> wenngleich hier streng genommen keine DKR vorliegt, da äquilibrierende Diastereomere, **54** und **55**, beteiligt sind (der Substituent R enthält ein Chiralitätszentrum). Der Erkennungsprozess findet jedoch fernab vom chiralen Substituenten statt und besteht aus der selektiven Reduktion der Lacton-Carbonylgruppe von Isomer **54** durch Diboran in Gegenwart eines chiralen Oxazaborolidinon-Katalysators. Nach Aufhebung der durch den Lactonring ausgeübten Spannung verläuft die gegenseitige Umwandlung der Atropisomere wesentlich langsamer, sodass **56** mit hervorragender Diastereomerenreinheit isoliert wird (97:3 d.r.). Struktur **56** ist eine Zwischenstufe in der Synthese von Mastigophoren A nach Bringmann et al.<sup>[35a]</sup>



**Schema 11.** DKR von enantiomeren Atropisomeren nach Bringmann et al.<sup>[35a]</sup>

#### 4.1.6. DKR mit Übergangsmetall-Intermediaten

Katalysezyklen, die in der Lage sind, beide Enantiomere eines racemischen Substrats in ein gemeinsames Intermediat umzuwandeln, kommen für Anwendungen in der DKR infrage. Die einfache KR über  $\pi$ -Allyl-Intermediate ist ausführlich beschrieben.<sup>[36]</sup> In neueren Untersuchungen wurde auch eine DKR beobachtet, wenn Allylpalladium-Intermediate aus allylischen Carbonaten katalytisch erzeugt wurden (Schema 12).<sup>[37,38]</sup> So führt die Umsetzung des racemischen Butenolids **57** mit  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]$  in Gegenwart des chiralen Liganden **58** unter sorgfältig optimierten Bedingungen zur reversiblen Bildung der diastereomeren  $\pi$ -Allylpalladium-Intermediate **59** und **60**.<sup>[37a,b]</sup> Wenn eine  $\text{Cl}^-$ -Quelle in das System eingebracht wird, kann eine gegenseitige Umwandlung von **59** und **60** über den „Enolat-Komplex“ **61** stattfinden, und die DKR wird ermöglicht. In Gegenwart von *o*-Iodphenol wird das Intermediat **60** selektiv abgefangen und

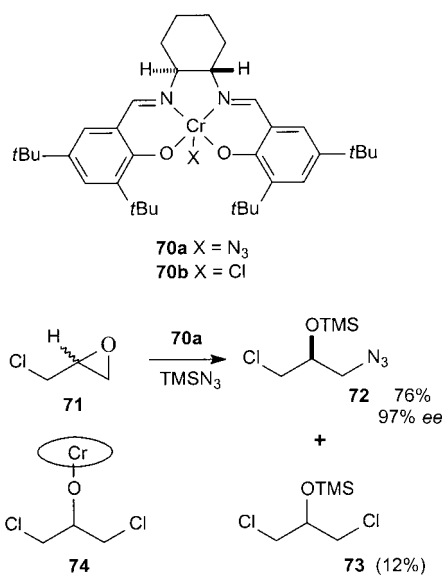


**Schema 12.** Pd-vermittelte DKR durch katalytische Erzeugung von Allylpalladium-Intermediaten; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, dba = Dibenzylidenacetone, Bz = Benzoyl.

**62** mit 83 % Ausbeute (87 % *ee*) gebildet. Auch eine nachfolgende reduktive Heck-Cyclisierung von **63** wurde beschrieben. Trost und Toste nutzten die analoge Sequenz ausgehend von **64** in einer eleganten Synthese von Aflatoxin B (**65**).<sup>[37a,b]</sup>

In einem weiteren Beispiel einer Palladium-vermittelten DKR wird ein ungewöhnlicher Reaktionsweg eingeschlagen, um beide Enantiomere eines komplexen racemischen Substrats in ein gemeinsames Intermediat umzuwandeln.<sup>[38a]</sup> Die Behandlung des racemischen Tetracarboxylats **66** (eines Esters von *rac*-Conduritol B) mit einer Palladium-Quelle, einem löslichen Benzoessäuresalz und dem chiralen Liganden **58** führt in einer bemerkenswerten Reaktion zum Bis(benzoat) **69** (85 % Ausbeute, > 99 % *ee*) (Schema 12). Die selektive oxidative Insertion des Palladiums in die Bindung **a** (bevorzugt vor Bindung **b**) löst die von **66** zu **67** führende Reaktionsfolge aus. Das gleiche Intermediat kann auch aus *ent*-**66** durch selektive Insertion in Bindung **d** (bevorzugt vor Bindung **c**) gebildet werden. Daraus ergibt sich ein effizienter Weg zu **68** und schließlich zu **69** ausgehend von beiden Enantiomeren von **66**.

Eine andere Methode zur Erzeugung eines gemeinsamen Intermediats aus einem racemischen Gemisch durch metallorganische Katalyse beschreiben Schaus und Jacobsen (Schema 13).<sup>[39]</sup> Ursprünglich war geplant, den Katalysator



**Schema 13.** DKR durch Erzeugung eines gemeinsamen Intermediats aus einem racemischen Gemisch durch metallorganische Katalyse.<sup>[39]</sup>

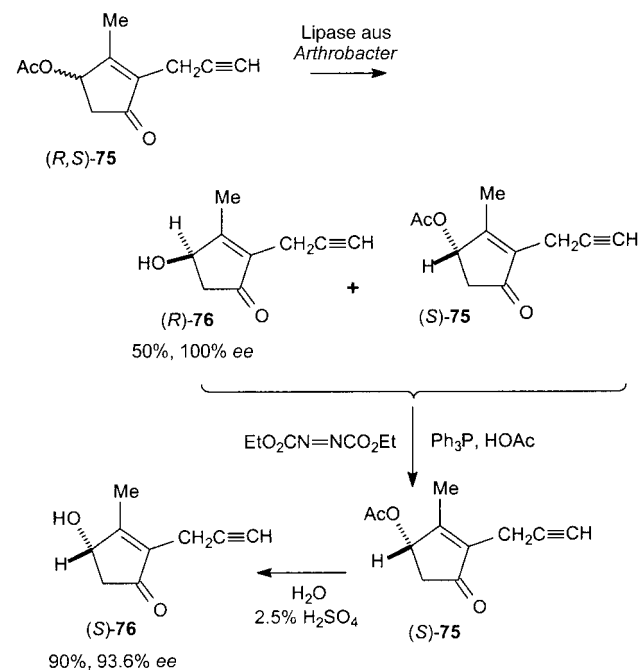
**70a** in der Umwandlung des Epichlorhydrins **71** in **72** mit Trimethylsilylazid zu testen. Unter diesen Bedingungen wurde eine einfache KR erwartet. Das zurückgewonnene Epichlorhydrin zeigte jedoch nicht den erwarteten höheren *ee*-Wert, da unter den Reaktionsbedingungen offenbar eine konkurrierende Racemisierung eintritt. Damit war es naheliegend, eine DKR anzuwenden. Es wurde ein optimiertes Experiment entwickelt, das **72** durch kontrollierte Zugabe des Azids in einer Ausbeute von 76 % (97 % *ee*) lieferte. Die Bildung eines gemeinsamen Intermediats **74** wurde vorgeschlagen, um die Racemisierung von **71** während des DKR-

Prozesses wie auch die Bildung des Nebenproduktes **73** durch Wechselwirkung eines modifizierten Katalysators **70b** mit dem ursprünglichen Epichlorhydrin zu erklären.

Viele andere Methoden zur gegenseitigen Umwandlung der Enantiomere labiler Substrate wurden in einer DKR angewendet<sup>[2g,i,40]</sup> – einige in Verbindung mit einer enzymatischen Katalyse. Beispiele sind DKRs mit äquilibrierenden racemischen Cyanhydrinen und heterobenzyllischen Alkoholen als Substraten in Gegenwart von Lipase-Acyltransfer-Katalysatoren – ein in der Literatur ausführlich beschriebenes Thema.<sup>[3a–j]</sup> Einige der neusten Arbeiten befassen sich speziell mit der kombinierten Anwendung von enzymatischen Katalysatoren und Übergangsmetall-Racemisierungskatalysatoren.<sup>[2j,m]</sup>

#### 4.2. Kinetische Racematspaltung mit nachfolgender enantiokonvergenter Umwandlung von Intermediaten oder Produkten

Ein racemisches Substrat kann effizient in ein einzelnes Enantiomer umgewandelt werden, wenn man eine einfache KR mit der stereospezifischen Umwandlung des einen Enantiomers in ein vom anderen Enantiomer abgeleitetes Produkt koppelt. Frühere Experimente zu enantiokonvergenten Verfahren beruhten meist auf einer Lipase-vermittelten KR, die eine Mischung eines sekundären Alkohols und des enantiomeren sekundären Esters lieferte.<sup>[3p,41]</sup> Eine einfache Mitsunobu-Veresterung diente als enantiokonvergenter Schritt, um den Alkohol unter Konfigurationsumkehr in den Ester umzuwandeln. Ein anschauliches Beispiel ist in Schema 14 gezeigt.<sup>[41a]</sup> Durch Lipase-katalysierte Hydrolyse des racemischen Esters (*R,S*)-**75** wird zunächst eine Mischung des



**Schema 14.** KR durch Lipase-katalysierte Hydrolyse eines racemischen Esters und nachfolgende enantiokonvergente Umwandlung.<sup>[41a]</sup>



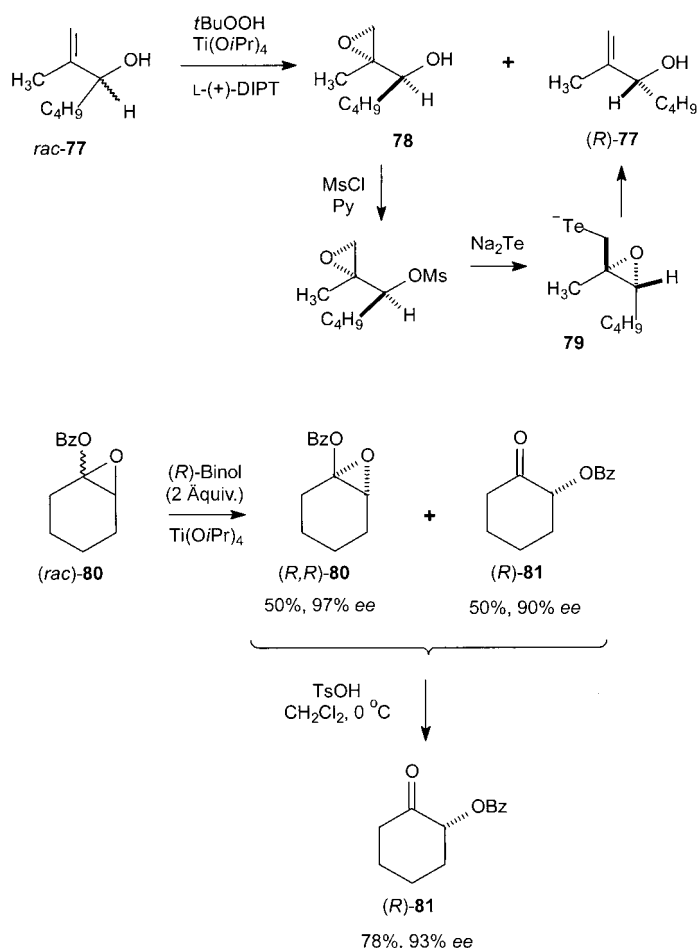
Alkohols (*R*)-**76** und des Acetats (*S*)-**75** erzeugt, und nach Umsetzung des Gemisches unter Mitsunobu-Bedingungen wird (*S*)-**75** als einziges Produkt isoliert. Eine Hydrolyse des Esters mit verdünnter Säure ergab den Alkohol (*S*)-**76** in 90 % Gesamtausbeute und mit 93,6 % *ee*. Die Konfigurationsumkehr bei der Mitsunobu-Reaktion von (*R*)-**76** zu (*S*)-**75** erfolgt mit ca. 97 % Stereospezifität. Diese enantiokonvergente Methode kann bei vielen sekundären Alkoholen angewendet werden, und einige einfachere Beispiele wurden aufgezeigt.<sup>[41b]</sup>

Unter den wenigen Beispielen enantiokonvergenter Umwandlungen mit nichtenzymatischen Katalysatoren ist eine Studie von Discordia und Dittmer zu erwähnen (Schema 15).<sup>[42]</sup> Eine gewöhnliche KR unter Sharpless-Epoxidierungsbedingungen wurde eingesetzt, um *rac*-**77** in ein Gemisch aus dem Epoxid **78** und dem langsam reagierenden Alkohol (*R*)-**77** umzuwandeln. Nach Abtrennung von **78** führte die Umsetzung mit Methansulfonylchlorid und nachfolgende Reaktion mit einer Telluridionenquelle über eine Sequenz von inter- und intramolekularen Substitutionschritten unter Konfigurationsumkehr zum transienten Epoxid **79**. Eine anschließende 1,2-Eliminierung mit unbekanntem Mechanismus überführte **79** in (*R*)-**77**, das mit dem

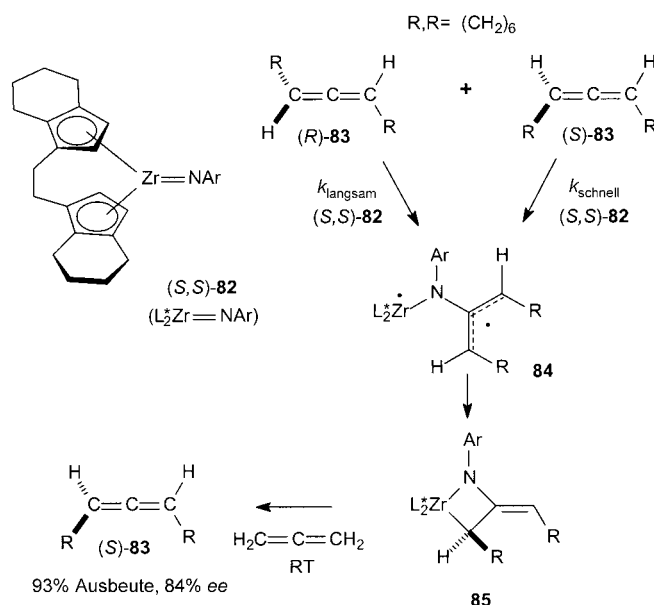
langsam reagierenden Enantiomer aus der ursprünglichen Sharpless-KR identisch ist (88 % Gesamtausbeute, 94 % *ee*).

Eine weitere zu Enantiokonvergenz führende Epoxidierungsmethode wurde in einer Studie von Shi et al. aufgezeigt (Schema 15).<sup>[43]</sup> Ein racemisches Gemisch der Epoxide **80** wurde durch Epoxidierung von Cyclohexenylbenzoesäureester hergestellt. Die Behandlung des racemischen Epoxids mit einer aus (*R*)-Binol und Tetraisopropoxytitan erzeugten Lewis-Säure überführte das (*S,S*)-Epoxid selektiv in  $\alpha$ -Benzoyloxycyclohexanon (*R*)-**81**. Es handelt sich um einen einfachen KR-Prozess, der unter Konfigurationsumkehr und mit ausgezeichneter Enantioselektivität verläuft (*s* > 100). Das Produktgemisch wurde mit Toluolsulfonsäure umgesetzt, um das langsam reagierende Epoxid (*R,R*)-**80** unter Konfigurationserhaltung in (*R*)-**81** zu überführen (78 % gesamt, 93 % *ee*). Somit wurde die Enantiokonvergenz auf der ersten Stufe erreicht (Umlagerung von (*S,S*)-**80** zu (*R*)-**81**), während die zweite Stufe die strukturelle Konvergenz herstellte. Weitere Beispiele dieses zweistufigen Verfahrens wurden durch Shi et al. beschrieben.<sup>[43]</sup>

In einem anderen Fall wurde die Enantiokonvergenz auf der Stufe des reaktiven Intermediats erreicht. Andersen, Bergman et al. berichteten über die kinetische Racematspaltung chiraler Allene mithilfe des chiralen Zirkoniumimido-Komplexes **82** (Schema 16).<sup>[44]</sup> Hierbei lieferten sowohl das



**Schema 15.** Enantiokonvergente Umwandlungen mit nichtenzymatischen Katalysatoren nach Discordia und Dittmer (oben)<sup>[42]</sup> und Shi et al. (unten).<sup>[43]</sup> Py = Pyridin, Ms = Methansulfonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.



**Schema 16.** Enantiokonvergenz auf der Stufe des reaktiven Intermediats bei der kinetischen Racematspaltung chiraler Allene.<sup>[44]</sup>

schnell als auch das langsam reagierende Enantiomer des 1,2-Cyclononadiens **83** letztlich das gleiche Hauptprodukt **85**. Offenbar verläuft die Reaktion über die reaktive Zwischenstufe **84**. Die Behandlung von **85** bei Raumtemperatur mit einem Überschuss Allen ergibt zurückgewonnenes 1,2-Cyclononadien mit 93 % Gesamtausbeute und 84 % *ee*.

Der obige Fall ist konzeptionell verwandt mit einigen der in Abschnitt 4.1.6 erwähnten DKR-Experimenten.<sup>[37,38]</sup> Dort wurde z. B. die Bildung eines einzigen Allylpalladium-Kom-

plexes **67** aus beiden Enantiomeren **66** und *ent*-**66** beschrieben (Schema 12). Falls die Umwandlung zu **67** reversibel ist – so wie es von den Autoren in einem verallgemeinerten Reaktionsschema vorgeschlagen wurde<sup>[38a]</sup> –, dann handelt es sich der üblichen Definition zufolge um eine DKR. Auch unter Bedingungen, bei denen die Bildung von **67** aus **66** und *ent*-**66** irreversibel ist, wäre es immer noch möglich, ein einziges Produkt in hoher Ausbeute und mit hohem *ee*-Wert zu erhalten. In diesem Fall wäre das Experiment kein Beispiel für eine DKR, sondern für einen enantiokonvergenten Prozess.

Derselben Logik folgend wäre der Prozess in Schema 16 eine DKR, falls **84** reversibel aus (*R*)-**83** und (*S*)-**83** gebildet würde. Da nichtumgesetztes 1,2-Cyclononadien unter den Reaktionsbedingungen jedoch nicht racemisierte, scheidet diese Möglichkeit aus. Daher scheint es sich um einen enantiokonvergenten Prozess und nicht um eine DKR zu handeln. Mit Blick auf die Möglichkeiten zur effizienten Umsetzung beider Enantiomere eines Substrats darf man auf weitere Beispiele dieses Phänomens gespannt sein.

#### 4.3. Divergente Reaktionen an einem racemischen Gemisch und parallele kinetische Racematspaltung

Ausgehend von einem racemischen Gemisch lassen sich hoch enantiomerenangereicherte Produkte zurückgewinnen, wenn die Enantiomere eines Substrats selektiv in jeweils andere, leicht abtrennbare Produkte umgewandelt werden können. Über eine allgemein akzeptierte Terminologie für solche Reaktionen konnte noch kein Konsens erzielt werden,<sup>[2ee,45–47]</sup> obwohl diesbezügliche Beispiele seit Jahren bekannt sind.<sup>[45]</sup> Wir verwenden Kagens Klassifizierung dieser Transformationen als „divergente Reaktionen an einem racemischen Gemisch“ (divergente RRM).<sup>[46b]</sup> Diese Terminologie umfasst eine Reihe von Szenarien, von denen einige, aber nicht alle eine kinetische Racematspaltung einschließen.

Schon um 1967 fand Horeau und Guetté, dass die Reaktion racemischer Ketone mit einem chiralen Hydrid-Donor diastereomere Alkohole mit hohen *ee*-Werten liefert.<sup>[45]</sup> Die Ergebnisse wurden mithilfe von Materialbilanzen für den Fall korreliert, dass das chirale Substrat vollständig in zwei Produkte überführt wird. Weiterführende mathematische Ansätze zu spezielleren divergenten RRM-Szenarien (partielle Umsetzung, mehr als zwei Produkte) wurden nachfolgend durch Kagan entwickelt.<sup>[46]</sup> Insbesondere wurde herausgestellt, dass die auch historisch wichtige Sharpless-Epoxidierung von **1** (siehe Schema 1 in Abschnitt 3) ein Beispiel einer divergenten RRM ist, da die Reaktion diastereomere *erythro*- und *threo*-Epoxide ergibt.

Sharpless hatte gezeigt, dass das als Nebenprodukt entstehende *threo*-Diastereomer **III** (**3** + *ent*-**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 24:1 (92 % *ee* zugunsten *ent*-**3**) gebildet wird, wenn die Reaktion des racemischen Alkohols **1** (= **I**) zum vollständigen Umsatz gebracht wird.<sup>[13]</sup> Der *ee*-Wert für **II** aus racemischem **1** wurde nicht angegeben, es kann aber auf einen Wert von 44 % *ee* geschlossen werden, wenn man annimmt, dass die aus den Reaktionen der reinen Enantio-

mere (*R*)-**1** und (*S*)-**1** abgeleiteten produktbezogenen Enantiomerenverhältnisse von Schema 1 auch für die Reaktion des racemischen **1** zutreffen. Weiteren Aufschluss über die Reaktion des racemischen Alkohols **1** liefert das mathematische Modell von Horeau [Gl. (3)].

gegeben : **II** = **2** + *ent*-**2** = *erythro*-Diastereomer;

**III** = **3** + *ent*-**3** = *threo*-Diastereomer

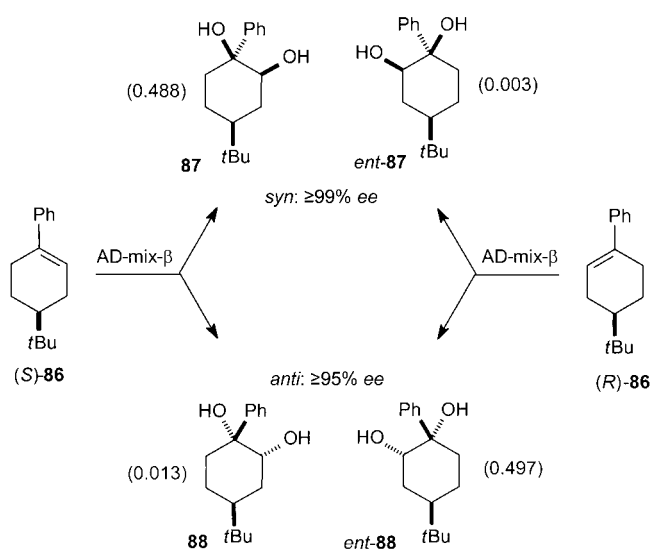
aus Schema 1 : (*R,S*)-**1** → **II** + **III**

Horeau-Gleichung :  $x_{\text{II}}(ee_{\text{II}}) + x_{\text{III}}(ee_{\text{III}}) = 0$  (3)

Die Terme  $x_{\text{II}}$  und  $x_{\text{III}}$  geben die Stoffmengenanteile der Diastereomeren **II** und **III** an, die Terme  $ee_{\text{II}}$  und  $ee_{\text{III}}$  die entsprechenden Enantiomerenreinheiten (Horeaus Ableitung verwendet *ee*-Werte als Dezimalzahlen, die entgegengesetzte Vorzeichen tragen, wenn die Hauptenantimere entgegengesetzte absolute Konfigurationen haben). Aus den gemessenen  $ee_{\text{III}}$ -Werten für **III** (92 %) lässt sich bei Kenntnis der Stoffmengenanteile von **II** und **III** (aus dem Diastereomerenverhältnis) der  $ee_{\text{II}}$ -Wert berechnen. Die Stoffmengenanteile waren für die Reaktion des racemischen **1** nicht angegeben, können jedoch aus Schema 1 als  $x_{\text{II}} = 68\%$  und  $x_{\text{III}} = 32\%$  abgeleitet werden. Nach Gleichung (3) ergibt sich ein  $ee_{\text{II}}$ -Wert von 44 %, wie auch aus den Produktverhältnissen in Schema 1 abzuleiten ist. Somit kann Gleichung (3) zur Prüfung der Selbstkonsistenz von Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnissen der Produkte herangezogen werden.

Gleichung (3) verlangt, dass das Hauptprodukt, **II**, in einem divergenten RRM-Prozess den niedrigeren *ee*-Wert hat. Dies folgt aus der Materialbilanz und dem geringen Maß an Reagenskontrolle (z.B. 38:62 auf dem Reaktionsweg von Enantiomer (*R*)-**1** zu den Produkten *ent*-**2** und *ent*-**3**; Schema 1). Gleichung (3) sagt aber auch voraus, dass beide Produkte mit hohem Enantiomerenüberschuss und hoher Ausbeute gebildet werden können, wenn beide Enantiomere unter starker Reagenskontrolle (d.h. mit hoher Diastereoselektivität) reagieren. Einige Beispiele werden im Folgenden diskutiert; um kenntlich zu machen, dass einzelne Enantiomere mit unterschiedlicher Diastereoselektivität reagieren, klassifizieren wir diese Reaktionen als stereodivergente RRM.

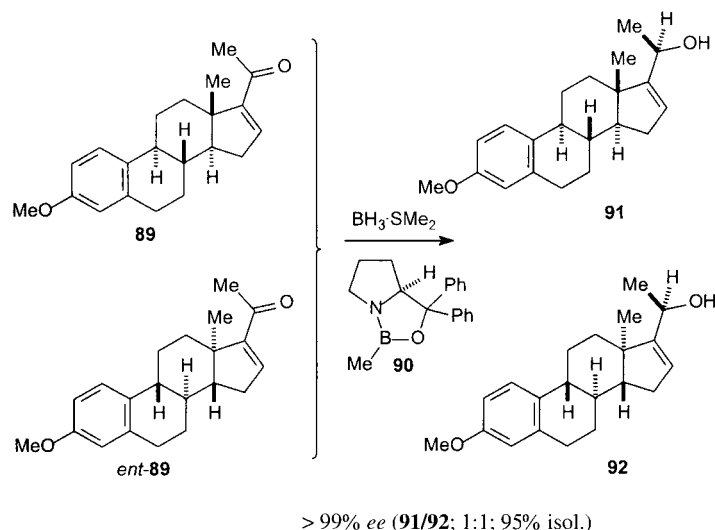
Berichtet wurde über stereodivergente RRM unter den Bedingungen der Sharpless-Osmylierung.<sup>[48]</sup> Ein Beispiel ist in Schema 17 angegeben. Die Umsetzung des racemischen Cyclohexens **86** mit dem kommerziell verfügbaren Sharpless-Osmylierungsreagens AD-mix-β ergab die voneinander trennbaren Diastereomere **87** ( $\geq 99\%$  *ee*) und **88** ( $\geq 95\%$  *ee*) in 82 % Gesamtausbeute.<sup>[48g]</sup> Mithilfe der Horeau-Beziehung [Gl. (3)] können die detaillierten Produktverhältnisse aus den konservativ gewählten *ee*-Grenzwerten (angenommen als 99 % *ee* bzw. 95 % *ee*) und der Stoffmengenbilanz (**87** + *ent*-**87** + **88** + *ent*-**88** = 1) berechnet werden. Die vorhergesagten Stoffmengenanteile (Schema 17, in Klammern) zeigen, dass die Osmylierung unter hervorragender Reagenskontrolle erfolgt. Das jeweilige Hauptprodukt aus der Umsetzung der enantiomeren Alkene entsteht jeweils durch Osmylierung an der pro-*R*-Seite des Phenyl-substitu-



**Schema 17.** Stereodivergente RRM bei der Osmylierung des racemischen Cyclohexens **86** mit AD-mix-β.

ierten Kohlenstoffs. Der dirigierende Einfluss des *tert*-Butyl-Substituenten ist relativ gering, wie ein Vergleich der berechneten Diastereomerenverhältnisse für (*R*)-**86** (*syn/anti* 37.5:1) und (*S*)-**86** (*syn/anti* 1:166) zeigt. Unter der Annahme, dass die Diastereomere auf konventionelle Weise getrennt werden können, erhält man eine Enantiomerenanreicherung von  $\geq 95\%$  ee bei einem theoretischen Grenzwert für die Rückgewinnung in Höhe der Gesamtausbeute (82 %).

Der Idealfall einer stereodivergenten RRM liegt bei vollständiger Reagenskontrolle vor. In diesem Fall üben die asymmetrischen Kohlenstoffatome des racemischen Substrats keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis aus und dienen nur zur Trennung der diastereomeren Produkte. Schema 18 zeigt das Beispiel einer enantiofacial kontrollierten Keton-Reduktion, die den Idealzustand an Effizienz



**Schema 18.** Trennung von beiden Enantiomeren eines Steroids (**89**, ent-**89**) durch stereodivergente RRM (hoch selektive Reduktion).

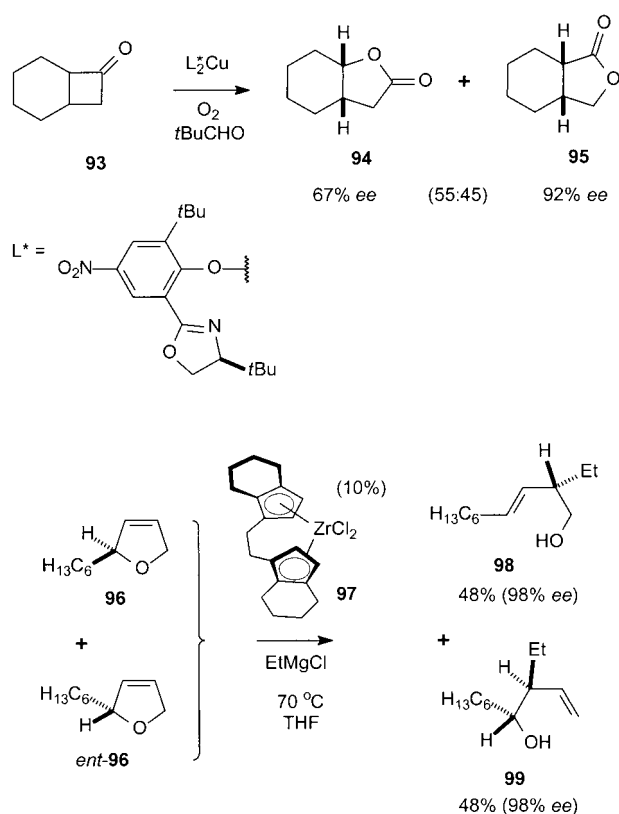
erreicht haben könnte.<sup>[49]</sup> Die Reduktion des racemischen **89** mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  und dem Oxazaborolidin-Katalysator **90** ergab nach chromatographischer Trennung eine 1:1-Mischung der Diastereomere **91** ( $> 99\%$  ee) und **92** ( $> 99\%$  ee) in 95 % Gesamtausbeute. Ein ähnliches Verhalten racemischer Ketone beobachtete man schon früher unter den Bedingungen einer enzymatischen Reduktion<sup>[50a-j]</sup> oder bei Verwendung nichtenzymatischer Hydrid-Donoren in Gegenwart chiraler Additive, wenngleich die enantiofaciale Kontrolle in diesen Fällen gewöhnlich schwächer war.<sup>[45, 50k-o]</sup> Bei dem in Schema 18 gezeigten Beispiel ermöglicht die hoch selektive Reduktion die Synthese von beiden Enantiomeren des Steroids, wobei ein einfaches Verfahren zur Trennung der Diastereomeren und damit auch der Enantiomeren zur Anwendung kam.

Prinzipiell lässt sich die stereodivergente RRM bei Additionsreaktionen einsetzen, die ein  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatom in ein asymmetrisches Kohlenstoffatom umwandeln. Untersucht wurde hierzu die Hetero-Diels-Alder-Reaktion racemischer Enale und achiraler Enolether. Durch Einsatz eines chiralen Lewis-sauren Chrom-Katalysators gelang eine hoch selektive, stereodivergente RRM, die zur Synthese von diastereomeren Dihydropyranen mit guten Enantiomerenüberschüssen genutzt wurde (Jacobsen et al.).<sup>[51]</sup>

Die Horeau-Gleichung [Gl. (3)] gilt für einen weiteren Reaktionstyp, den wir als regiodivergente RRM klassifizieren. Der einzige neue Aspekt besteht darin, dass die Produkttrennung auf der Bildung unterschiedlicher Regioisomere aus beiden Enantiomeren des Substrats beruht. Die ersten Veröffentlichungen hierzu betrafen verschiedene enzymatische Oxidationen,<sup>[52]</sup> darunter eine Reihe hoch effizienter Baeyer-Villiger-Reaktionen.<sup>[52j-n]</sup> Heute sind synthetische Katalysatoren für nichtenzymatische Baeyer-Villiger-Oxidationen verfügbar;<sup>[53]</sup> ein Beispiel ist die in Schema 19 gezeigte Umwandlung des racemischen **93** in eine auftrennbare Mischung der Regioisomere **94** und **95**.<sup>[53a]</sup>

Weitere interessante Beispiele regiodivergenter RRM wurden beschrieben,<sup>[54-58]</sup> darunter regioselektive C-O-Spaltungen,<sup>[54]</sup> Sharpless-Epoxidierungen,<sup>[55]</sup> Übergangsmetall-katalysierte Diazo-Insertionen und Cyclopropanierungen<sup>[56]</sup> sowie eine Rhodium-katalysierte Inal-Cyclisierung, bei der das eine Enantiomer ein Cyclopentenon liefert, das andere ein isomeres Alkylidencyclobutanon.<sup>[57]</sup> Schema 19 zeigt ein eindrucksvolles Beispiel einer nahezu perfekt kontrollierten Ringöffnung des racemischen Dihydrofurans **96** durch ein Grignard-Reagens in Gegenwart des chiralen Zirconocen-Katalysators **97**.<sup>[58]</sup> Aufgrund der starken Reagenskontrolle waren die Rückgewinnung wie auch die Selektivität herausragend (96 % Ausbeute der getrennten Isomere **98** und **99**, jeweils 98 % ee).

Bei den oben genannten stereodivergenten oder regiodivergenten RRM wird ein einzelnes Reagens eingesetzt, das mit jedem Enantiomer in unterschiedlicher Weise reagiert. Auf dieser unterschiedlichen Reaktivität beruht die Enantio-divergenz. Bei genügend starker Reagenskontrolle und der Möglichkeit zur Trennung der Produkte ist mit diesem Verfahren eine effiziente Enantiomerenentrennung möglich. Der experimentelle Aufbau entspricht zwar dem einer einfachen KR (ein chirales Reagens wird zur Modifizierung einer

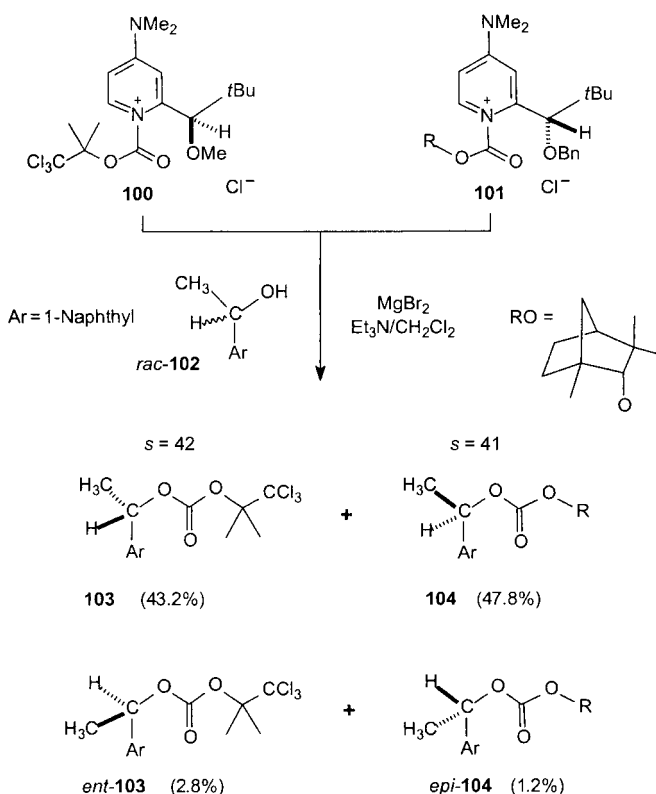


**Schema 19.** Oben: regiodivergente RRM unter Baeyer-Villiger-Oxidation mit einem synthetischen Katalysator.<sup>[53a]</sup> Unten: Ringöffnung eines racemischen Dihydrofurans mit nahezu perfekter Reagenskontrolle.

racemischen Mischung verwendet), es besteht aber ein entscheidender Unterschied: Bei der divergenten RRM wird die Reaktion zum vollständigen Umsatz geführt. Bei einer einfachen KR, bei der eine divergente Reaktion der Enantiomere zu unterschiedlichen Produkten nicht möglich ist, wäre in diesem Fall das Produkt racemisch. Während der Durchführung einer divergenten RRM kann eine einfache KR ablaufen oder auch nicht, jedoch beeinflusst die KR in keiner Weise das gewünschte Ergebnis der RRM, da die relativen Reaktivitäten der Enantiomere unerheblich sind.

Eine Variante der divergenten RRM ist die parallele kinetische Racematspaltung (PKR). Hierbei werden zwei komplementäre chirale Reagentien eingesetzt, die ein racemisches Substrat selektiv modifizieren und unterschiedliche Produkte erzeugen.<sup>[47]</sup> Anders als bei einer divergenten RRM mit einem einzelnen Reagens besteht ein PKR-Experiment aus zwei „parallel“ geführten einfachen kinetischen Racematspaltungen. Ganz entscheidend bei der PKR sind die relativen Reaktivitäten der Enantiomere. Die beiden chiralen Reagentien werden daher so gewählt, dass beide Enantiomere des Substrats mit ähnlichen Geschwindigkeiten reagieren. Das Enantiomerenverhältnis des nichtumgesetzten Substrats bleibt unter diesen Bedingungen unabhängig vom Reaktionsumsatz bei nahezu 1:1, sodass der produktbezogene *ee*-Wert die inhärenten Enantioselektivitäten der Reagentien widerspiegelt. In dieser Hinsicht ähnelt die PKR der DKR.

Schema 20 zeigt das erste Beispiel eines präparativen PKR-Experiments, bei dem als chirale Reagentien die qua-



**Schema 20.** Präparative PKR mit chiralen Reagentien komplementärer Enantioselektivität.<sup>[47]</sup>

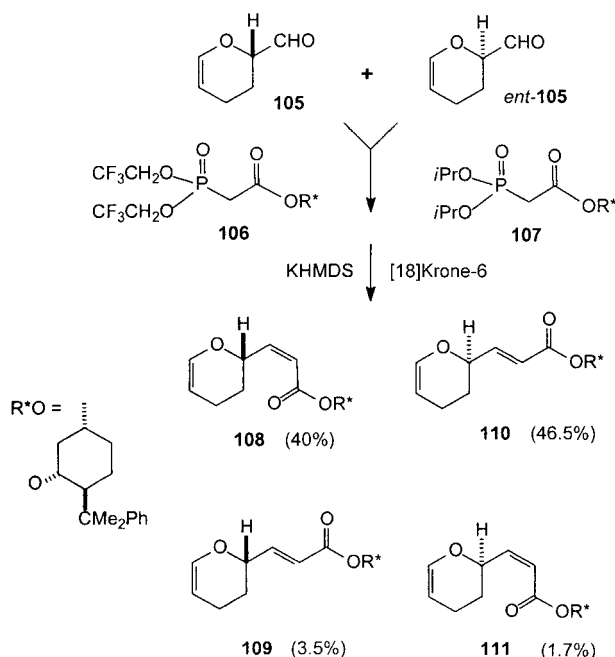
sienantiomeren Pyridinium-Carboxylate **100** und **101** eingesetzt wurden.<sup>[47]</sup> Diese wurden aufgrund ihrer ähnlichen Reaktivität und komplementären Enantioselektivität in einfachen KR-Experimenten ausgewählt (**100**, *s* = 42; selektiv für (*S*)-**102**; **101**, *s* = 41, selektiv für (*R*)-**102**). Die chirale R-Gruppe (Fenchyl) in **101** hat lediglich die Funktion, eine zur Angleichung der Reaktivität an **100** erforderliche sterische Hinderung auszuüben. Im PKR-Experiment wurden **100** und **101** gemeinsam mit *rac*-**102** zur Reaktion gebracht. Als Hauptprodukte entstanden die quasienantiomeren Ester **103** (e.r. 94.5:5.5 *S/R*) und **104** (d.r. 97.5:2.5 **104/epi-104**) mit > 95 % Gesamtausbeute. Die reduktive Abspaltung der Trichlorbutyl-Schutzgruppe von **103** erlaubte eine einfache Trennung der Produkte sowie eine Trennung der Enantiomere mit bis zu 89 % *ee* oder besser und eine im Vergleich zur einfachen KR wesentlich verbesserten Rückgewinnung der enantiomerenangereicherten Verbindungen (> 95 %).

Denkbar ist, dass zuvor schon Brooks et al. bei der Reduktion eines racemischen Ketons mit Bäckerhefe auf einen solchen mit zwei Reagentien ausgeführten Prozess gestoßen sind. In diesem Fall waren zwei Enzyme an der Enantiomerendiskriminierung beteiligt, allerdings war eines der Produkte achiral.<sup>[59a]</sup> Die Frage der optimalen Bedingungen zur Durchführung zweier paralleler, komplementärer enantioselektiver Reaktionen wurde in diesem Bericht nicht erörtert. Eine andere frühe Studie von Preston diskutiert hingegen nicht nur die Prinzipien, sondern beschreibt auch relevante Experimente unter Einsatz zweier komplementärer chiraler Reagentien.<sup>[59b]</sup> Diese waren vermutlich die ersten



gezielten Versuche einer PKR (von Preston als „simultane kinetische Racematspaltung“ bezeichnet). Der Nachweis einer PKR stützte sich jedoch größtenteils auf NMR-Analysen, da die Produktgemische nicht getrennt werden konnten.

Über eine interessante Untersuchung der Reagens-Selektivität wurde im Zusammenhang mit einem weiteren Beispiel der PKR berichtet (Schema 21).<sup>[60]</sup> In diesem Fall erzeugten



**Schema 21.** Beispiel für komplementäre Selektivität der Reagentien **106** + **107** für Enantiomere eines Substrats.<sup>[60]</sup> KHMDS = Kaliumhexamethylsilazid.

unterschiedliche Phosphonat- und Alkoxy-Gruppen in den Phenmenthyl-Derivaten **106** und **107** eine komplementäre Selektivität für die Enantiomere des Substrats **105**. Offenbar bewirken die am Phosphor gebundenen Alkoxygruppen umgekehrte Enantioselektivitäten und *E/Z*-Selektivitäten des Reagens, sodass eine divergente Reaktion der Enantiomere des Substrats (Enantiodivergenz) zu den Diastereomeren **108–111** resultiert. Selbst ohne das chirale Auxiliar  $OR^*$  könnte noch immer eine Enantiomerentrennung durch Trennung von *E*- und *Z*-Isomeren erfolgen, da hohe Diastereomerenverhältnisse der *Z*-Isomere (**108** > **111**) und *E*-Isomere (**110** > **109**) bestehen. Weiterhin berichtet wurde über selektive Varianten der PKR mit unterschiedlichen chiralen Auxiliaren zur Derivatisierung der Enantiomere des Substrats<sup>[60a]</sup> und über enantiokonvergente Reaktionen über Allylpalladium-Zwischenstufen.

Voraussetzung, um in divergenten RRM- oder PKR-Anwendungen mit zwei Reagentien optimale Ergebnisse zu erhalten, ist ein kompatibles Verhalten der beiden Reagentien sowie ähnliche Reaktionsgeschwindigkeiten und Enantioselektivitäten. Diese Anforderungen sind am einfachsten durch einen stöchiometrischen Einsatz zweier chiraler Reagentien zu erfüllen,<sup>[47,59–63]</sup> es wurde aber auch ein doppelt katalytisches System beschrieben.<sup>[63]</sup> In der Variante mit nur

einem Reagens ist dagegen die katalytische Reaktionsführung einfacher, sofern der notwendige Grad an Reagenskontrolle und Enantiodivergenz gegeben ist.

Wie unsere Ausführungen zeigen, können PKR-Experimente stereodivergent, regiodivergent oder in anderer Weise strukturell divergent sein, vorausgesetzt, dass jedes Enantiomer spezifisch modifiziert werden kann und eine konventionelle Trennung möglich ist.<sup>[47,59a,60–63]</sup> Die Horeau-Gleichung [Gl. (3)] basiert auf der Materialbilanz und ist daher auch für PKR-Experimente gültig, wenngleich diese durch eine andere Kinetik beschrieben werden wie die Einzelreagensvariante (divergente RRM).<sup>[64]</sup> In der Literatur wurde die PKR-Terminologie oft zur Beschreibung divergenter RRM genutzt, wir empfehlen jedoch, den Begriff PKR ausschließlich für Experimente mit zwei Reagentien als Spezialfall der divergenten RRM zu verwenden.<sup>[45]</sup> Wie schon angemerkt, hängt die divergente Einzelreagens-RRM nicht vom Auftreten einer KR ab, während die Variante mit zwei Reagentien (PKR) zwei gleichzeitig ablaufende, enantiokomplementäre KRs erfordert.

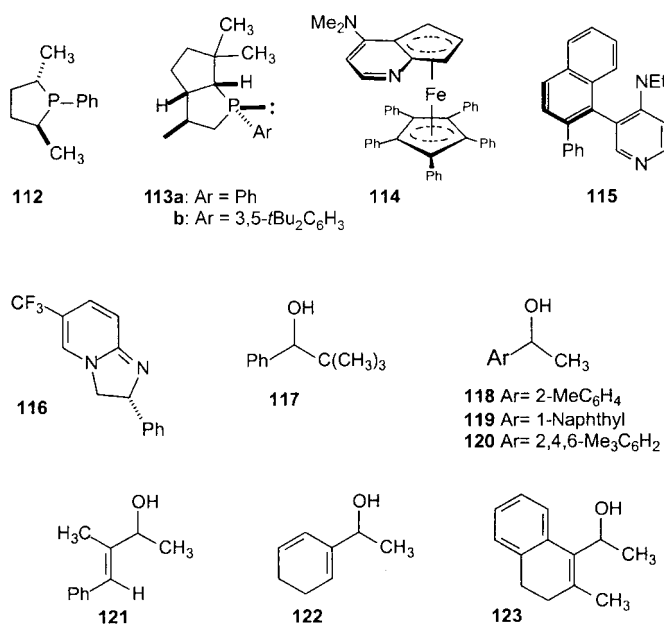
## 5. Kinetische Racematspaltung spezieller Verbindungsklassen

### 5.1. Alkohole

Als die vielseitigste Substratklasse in der Synthese wurden Alkohole in der kinetischen Racematspaltung intensiv untersucht. Einer Reihe von Fällen sind wir bereits bei der Diskussion von Methoden zur Effizienzsteigerung begegnet, insbesondere im Zusammenhang mit der DKR nach der Hydrierungsmethode von Noyori. Das Verfahren der KR mit enantiokonvergenter Umsetzung der Produkte ist leicht auf sekundäre Alkohole anwendbar, da geeignete Methoden zur Konfigurationsumkehr von Alkoholen existieren, z.B. die schon erwähnte Mitsunobu-Reaktion. Nachfolgend diskutieren wir neuere Entwicklungen in der Synthese von Alkoholderivaten durch nichtenzymatische KR mit Schwerpunkt auf katalytischen Methoden.<sup>[2u–y]</sup>

#### 5.1.1. KR von Alkoholen mit chiralen Nucleophilen als Katalysatoren

Wichtige Fortschritte wurden bei der Entwicklung chiraler synthetischer Katalysatoren zum Acyl-Transfer durch Aktivierung von Anhydriden erzielt. Die Forschungen auf diesem Gebiet können bis zu Arbeiten von Wegler in den 1930er Jahren zurückverfolgt werden, der Alkaloide zur enantioselektiven Acylierung mit Essigsäurechlorid und Essigsäureanhydrid einsetzte, sowie zu späteren Arbeiten mit stöchiometrischen Acyltransferreagentien.<sup>[65]</sup> Der erste Fall einer KR von Alkoholen mit  $s > 10$  unter nichtenzymatischen katalytischen Bedingungen wurde 1996 beschrieben, wobei die chirale Phosphan **112** (Schema 22) zur Aktivierung von *m*-Chlorbenzoesäureanhydrid verwendet wurde.<sup>[66]</sup> Seither wurden rasche Fortschritte unter Verwendung anderer Nucleophile erzielt (z. B. **113–116**).<sup>[67–72]</sup> Ausgezeichnete Substrate sind sterisch gehinderte sekundäre benzyliche und allyliche



**Schema 22.** Katalysatoren (**112–116**) für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen (**117–123**) unter nichtenzymatischen Bedingungen (siehe Tabelle 8).

Alkohole, sofern die Hydroxygruppe und die Doppelbindung nicht in einen Ring eingebunden sind (Tabelle 8).

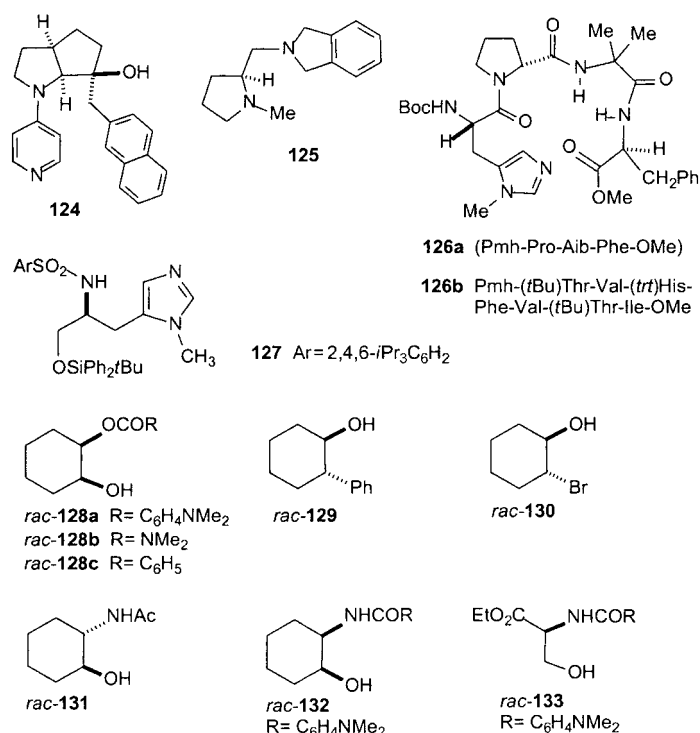
**Tabelle 8:** KR ungesättigter Alkohole (siehe Schema 22).

Alkohol	Katalysator	(RCO) <sub>2</sub> O	Solvens	T [°C]	s	Lit.
<b>117</b>	<b>112</b>	( <i>m</i> -ClBz) <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	13	[66]
<b>117</b>	<b>114</b>	Ac <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Amylalkohol	0	95	[67]
<b>117</b>	<b>113 a</b>	Bz <sub>2</sub> O	Toluol	–40	67	[68]
<b>117</b>	<b>116</b>	(EtCO) <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	0	85	[72]
<b>118</b>	<b>114</b>	Ac <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Amylalkohol	0	66	[67]
<b>118</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Heptan	–40	188	[68]
<b>118</b>	<b>116</b>	(EtCO) <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	0	26	[72]
<b>119</b>	<b>114</b>	Ac <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Amylalkohol	0	65	[67]
<b>119</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	99	[68]
<b>119</b>	<b>115</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–78	29	[69a]
<b>119</b>	<b>116</b>	(EtCO) <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	0	56	[72]
<b>120</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	370	[68]
<b>121</b>	<b>114</b>	Ac <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Amylalkohol	0	80	[70]
<b>121</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	21	[71]
<b>122</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	34	[68]
<b>123</b>	<b>113 b</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	82	[71]

Die nucleophilen Katalysatoren **124–127** (Schema 23) aktivieren Anhydride in der kinetischen Racematspaltung von 2-substituierten Cycloalkanolen, 1,2-Diolmonoestern und 2-Amidoalkoholen mit beeindruckender Enantioselektivität (Tabelle 9; tertiäre Amine werden als Additive für hohe katalytische Turnover benötigt, sind aber in der Tabelle nicht vermerkt).<sup>[73–78]</sup> Eine geringere Selektivität war mit dem primären Alkohol **133** (*s* = 6.8) zu beobachten,<sup>[73b]</sup> vielversprechende Ergebnisse wurden dagegen mit analogen tertiären Alkoholen erreicht.<sup>[75f]</sup> Diese Beispiele lassen vermuten, dass nichtenzymatische Katalysatoren hinsichtlich Substrattoleranz wohl schon bald mit Lipasen konkurrieren können.

Besonders aussichtsreich sind die peptidbasierten Katalysatoren nach Miller et al.<sup>[75]</sup> Der Tetrapeptid-Katalysator der ersten Generation **126a** wurde zur Erkennung funktioneller Gruppen speziell im Acetamidoalkohol *rac*-**131** (*s* = 28) optimiert.<sup>[75a]</sup> Das neuere Octapeptid **126b** erwies sich als hoch selektiv in der KR weiterer Substrate wie der Benzylalkohole **117** (*s* = 30) und **119** (*s* > 50) sowie von 2-Phenylcyclohexanol (*rac*-**129**; *s* > 50).<sup>[75c]</sup> Ähnliche Octapeptide diskriminieren zwischen den Enantiomeren von *rac*-**131** mit *s* = 50–51.<sup>[75b]</sup> Einige weitere chirale Dimethylaminopyridin-Derivate wurden zur katalytischen *O*-Acylierung eingesetzt, die Selektivitäten sind allerdings niedrig.<sup>[77,78]</sup>

Eine enantioselektive Acylierung und KR von Alkoholen gelang mithilfe eines polymergebundenen Amin-Katalysators in Kombination mit den löslichen Reagentien Benzoylchlorid/Triethylamin.<sup>[79]</sup> Zudem wurden polymere Reagentien eingesetzt, um nichtumgesetztes Substrat vom Produkt der



**Schema 23.** Katalysatoren (**124–127**) für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen (**128–133**) (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:** KR verschiedener Alkohole (siehe Schema 23).

Alkohol	Katalysator	(RCO) <sub>2</sub> O	Solvens	T [°C]	s	Lit.
<b>128 a</b>	<b>124</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	RT	12.3	[73a]
<b>128 a</b>	<b>127</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	CCl <sub>4</sub>	RT	27	[76]
<b>128 b</b>	<b>127</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	CCl <sub>4</sub>	0	64	[76]
<b>128 c</b>	<b>115</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–78	20	[69b]
<b>129</b>	<b>125</b>	BzCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78	160	[74a]
<b>130</b>	<b>125</b>	BzCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78	130	[74a]
<b>131</b>	<b>126 a</b>	Ac <sub>2</sub> O	Toluol	0	28	[75a]
<b>132</b>	<b>124</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	–40	54	[73b]
<b>133</b>	<b>124</b>	( <i>i</i> PrCO) <sub>2</sub> O	Toluol	20	6.8	[73b]
<b>117</b>	<b>126 b</b>	Ac <sub>2</sub> O	Toluol	–65	30	[75c]
<b>129</b>	<b>126 b</b>	Ac <sub>2</sub> O	Toluol	–65	> 50	[75c]

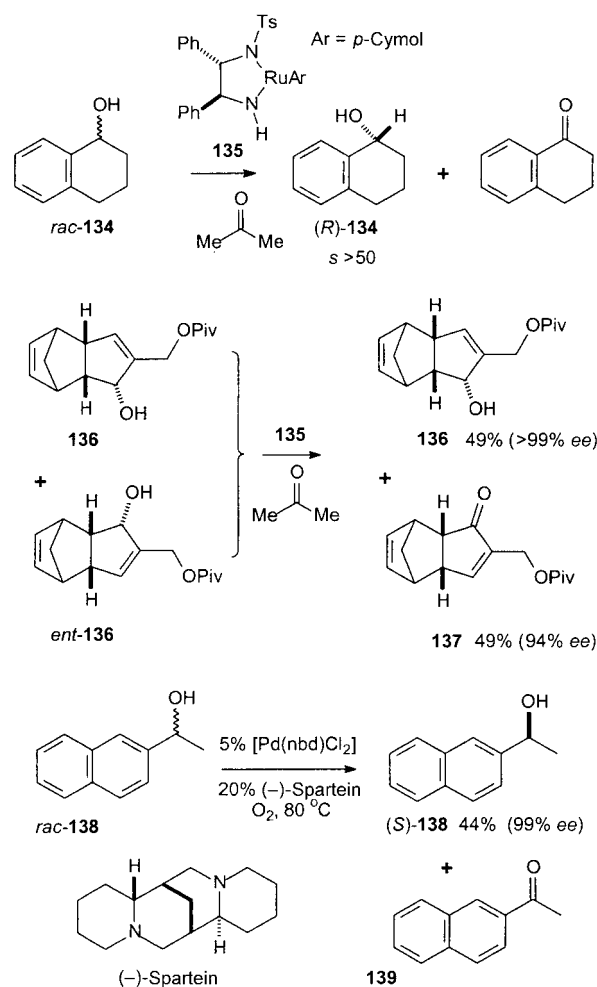
Lipase-katalysierten KR abzutrennen.<sup>[80]</sup> Eine Phasentrennung ist auch bei dem oben erwähnten doppeltkatalytischen PKR-Experiment wichtig.<sup>[63]</sup> Die katalytische PKR wird mit einem unlöslichen polymergebundenen gemischten Anhydrid ausgeführt, das mithilfe des löslichen Phosphan-Katalysators **ent-113b** selektiv in Form eines Acyl-Donors aktiviert wird, während ein unlöslicher Lipase-Katalysator das lösliche Vinylpivalat in Form eines Lipase-aktivierten Acyl-Donors aktiviert.<sup>[63]</sup> Durch die Phasentrennung des gemischten Anhydrids und der Lipase ist es möglich, zwei enantiokomplementäre Veresterungen ohne Beeinträchtigung der beiden Katalysatoren gleichzeitig durchzuführen.

Eine andere Vorgehensweise zur Löslichkeitsbasierten Produkttrennung beruht auf einer Lipase-katalysierten Acylierung mit fluorierten Acyl-Donoren, gefolgt von der Extraktion mit fluorhaltigen Solventien.<sup>[81]</sup> Alternativ kann eine Lipase-katalysierte Verseifung eines racemischen fluorierten Esters unter Dreiphasenbedingungen in einem U-Rohr so ausgeführt werden, dass sich der Produkt-Alkohol in einer methanolischen Phase sammelt.<sup>[82]</sup> Der nichtumgesetzte Ester bleibt während der Hydrolyse in der fluorigen Phase und wird dann durch Kontakt mit wässrigem Hydroxid in einer zweiten Methanolphase verseift. Diese Technik ermöglicht die Trennung und Rückgewinnung beider enantiomerer Alkohole (89% ee oder besser) ohne Chromatographie oder Solvensextraktion. Ähnliche Prozesse sollten auch mit nichtenzymatischen Acylierungs-Katalysatoren möglich sein und sind es wert, für präparative Anwendungen geprüft zu werden. Ein weiterer Aspekt ist die enantioselektive Acylierung durch chirale Lewis-saure Katalysatoren, deren weitere Erforschung ebenfalls vielversprechend ist.<sup>[83]</sup>

### 5.1.2. Oxidative KR von Alkoholen

Intensiv untersucht wurden kinetische Racematspaltungen, bei denen ein chiraler sekundärer Alkohol zu einem prochiralen Keton oxidiert wird, da das (achirale) Produkt der Reaktion meistens durch eine einfache hydridische Reduktion in den racemischen Alkohol zurückgeführt werden kann. Das erste breit anwendbare Verfahren entwickelten Noyori et al. in Form eines katalytischen Hydrid-Transfers, der unter ähnlichen Reaktionsbedingungen geführt wurde wie die asymmetrische Keton-Hydrierung. Die Methode funktioniert gut bei benzyllischen Alkoholen; ein Beispiel ist die Umwandlung von **rac-134** zu (*R*)-**134** unter Einsatz des chiralen Ruthenium-Katalysators **135** zur Hydrid-Abstraktion in Gegenwart von Aceton als stöchiometrischem Hydrid-Acceptor (Schema 24).<sup>[84]</sup> Die Reaktion ist im Grunde eine Umkehrung der Noyori-Hydrierung von Ketonen, die den gleichen Katalysator in Gegenwart von Isopropylalkohol als stöchiometrischem Hydrid-Donor einsetzt.

Unter den gleichen Bedingungen werden Allylalkohole umgesetzt, z. B. in der KR von **rac-136**. Die Reaktion verläuft mit außergewöhnlicher Selektivität und ergibt den hoch angereicherten Alkohol **136** (> 99% ee, 49% Ausbeute) und das Keton **137** (94% ee, 49% Ausbeute).<sup>[85]</sup> Da das Keton **137** chiral ist, bliebe eine einfache hydridische Reduktion mit dem Ziel, die Effizienz durch Produktwiedergewinnung zu steigern, im Unterschied zum schon diskutierten Fall



**Schema 24.** Beispiele für kinetische Racematspaltungen unter Oxidation chiraler sekundärer Alkohole zu prochiralen Ketonen; nbd = Norbornadien.

des Tetralons wirkungslos. Andererseits wären Methoden zur enantiokonvergenten Transformation von **137** zu **136** denkbar. Noch höhere Selektivitäten ( $s > 360$ ) wurden für die oxidative KR von substituierten 1-Phenylethanolen mithilfe modifizierter Ruthenium-Katalysatoren angegeben,<sup>[86]</sup> die entsprechenden Acetophenon-Hydrierungen sind allerdings ebenfalls hoch enantioselektiv und wären zur effizienten Herstellung der Alkohole vorzuziehen.

Konzeptionell ähnliche oxidative KR-Methoden wurden entwickelt, die auf einer Palladium-Katalyse mit Sparteine als chiralem Liganden beruhen.<sup>[87]</sup> Im Allgemeinen sind die Selektivitäten niedriger als bei den Ruthenium-Katalysatoren ( $s = 47$  im günstigsten Fall mit **rac-138**;  $s = 24$  oder weniger in den meisten anderen angegebenen Beispielen mit Pd oder anderen Metallen und Liganden).<sup>[88]</sup> Der Einsatz von Sauerstoff als Oxidationsmittel zusammen mit Kohlenwasserstoffen als Solventien verursacht Sicherheitsprobleme, die bei einer technischen Entwicklung zu berücksichtigen wären.

Einem anderen Reaktionstyp der oxidativen KR begegnet man bei der Metall-katalysierten Zersetzung von racemischen Hydroperoxiden.<sup>[89]</sup> Die katalysierte Baeyer-Villiger-Reaktion von cyclischen Ketonen könnte auch zu dieser

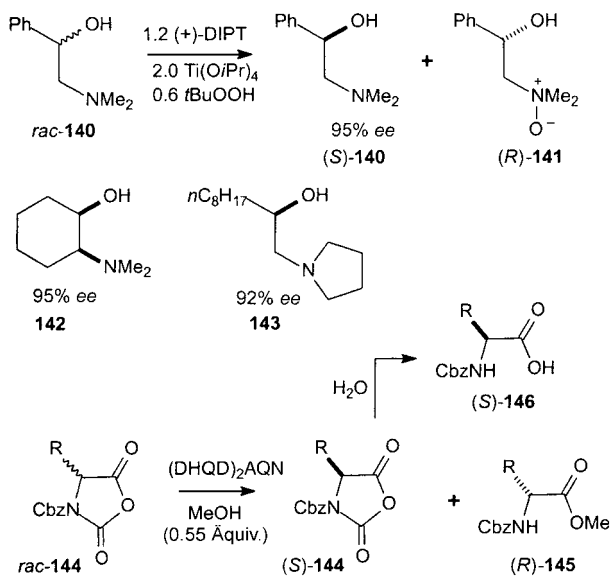
Kategorie gerechnet werden, wenngleich hier die Oxidation am Carbonyl-Kohlenstoff eintritt und als Produkt ein Lacton entsteht.<sup>[53]</sup>

### 5.1.3. KR durch Mitsunobu-Reaktion von Alkoholen

Mehrere Studien befassten sich mit der KR von Alkoholen mithilfe nucleophiler Substitutionen, die durch Aktivierung von Azodicarboxylat mit chiralen Phosphanen<sup>[90]</sup> oder der Anwendung eines achiralen Phosphans in Verbindung mit Ketopinsäure als chiralem Nucleophil erreicht wurden.<sup>[91]</sup> Letztere Methode erfordert eine stöchiometrische Menge an Ketopinsäure, während im ersten Fall die Umwandlung eines Äquivalents des chiralen Phosphans zum Phosphinioxid einhergeht. Die Ketopinsäure-Methode wurde unter DKR-Bedingungen auf benzyliche Alkohol-Substrate angewendet und führte zur Bildung je eines einzigen Esters als Produkt mit > 95 % *de*. Die Racemisierung tritt offenbar durch Ionisierung der Alkoxyphosphoniumsalz-Zwischenstufe in der Mitsunobu-Sequenz ein.<sup>[91]</sup> Prinzipiell wäre so eine Effizienzsteigerung möglich, beide Mitsunobu-KR-Varianten haben aber den Nachteil, dass die chiralen Reagentien stöchiometrisch eingesetzt werden.

### 5.2. Amine

Nichtenzymatische Methoden zur KR von Aminen und Amin-Derivaten sind im Vergleich zur KR von Alkoholen weniger gut entwickelt. So gehört die von Sharpless et al. beschriebene oxidative KR von  $\beta$ -Hydroxy-*N,N*-dialkylaminen als erstes katalytisches Beispiel immer noch zu den am besten funktionierenden Anwendungen.<sup>[92,93]</sup> Einige spezielle Beispiele (**140–143**) sind in Schema 25 gezeigt. Vereinzelt andere Fälle, bei denen der Stickstoff-Substituent lediglich als nichtbeteiligte Gruppe fungiert, wurden bereits erwähnt



**Schema 25.** Beispiele für nichtenzymatische Methoden zur KR von Amin-Derivaten (siehe Tabelle 10); Cbz = Benzyloxycarbonyl.

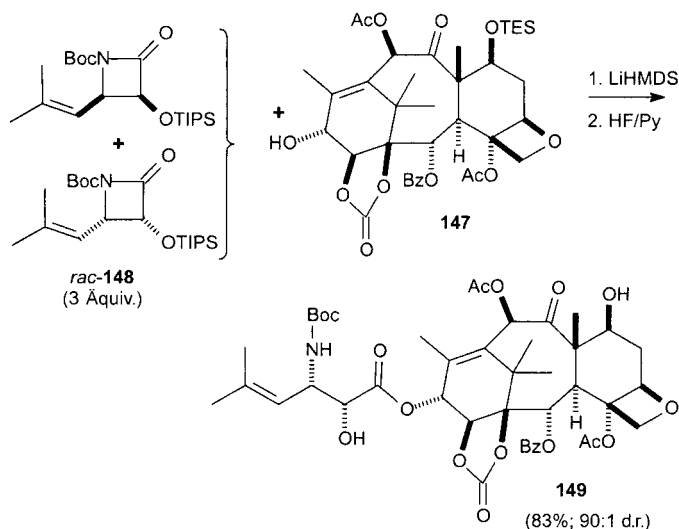
(siehe Schema 2 und 4). Ein ähnliches Beispiel dieser Art ist die katalytische Methanolyse von Oxazolidindionen nach Deng et al. (Überführung von *rac*-**144** in (*S*)-**144**; Tabelle 10).<sup>[94]</sup> Mit einigen Substraten ist die Methode hoch selektiv,

**Tabelle 10:** KR von Oxazolidindionen **144** (siehe Schema 25).

Nr.	R	<i>t</i> [h]	<i>T</i> [°C]	<i>s</i>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	16	−78	170
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	37	−60	78
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	17	−60	114
4	BnOCH <sub>2</sub>	72	−78	69

sodass sowohl das Produkt (*R*)-**145** als auch das nichtumgesetzte (*S*)-**144** mit hohen *ee*-Werten erhalten werden. Da (*S*)-**144** leicht zu (*S*)-**146** hydrolysiert werden kann, sind beide Enantiomere der Aminosäure mit > 90 % *ee* erhältlich. Mit Aryl-Derivaten (z. B. **144** mit R = Phenyl) wird unter DKR-Bedingungen bei Raumtemperatur der Ester in 91 % Ausbeute und 90 % *ee* erhalten.<sup>[94b]</sup> Weitere interessante Methoden der KR von stickstoffhaltigen Molekülen unter katalytischen<sup>[95,96]</sup> und stöchiometrischen<sup>[97]</sup> Bedingungen sind bekannt, wobei die Frage des Anwendungsspektrums und der Leistungsfähigkeit noch zu klären ist.

Eines der bemerkenswertesten Beispiele der stöchiometrischen KR mit einem stickstoffhaltigen Substrat beschrieben Ojima et al. (Schema 26). Enantiomerenreine Baccatin-

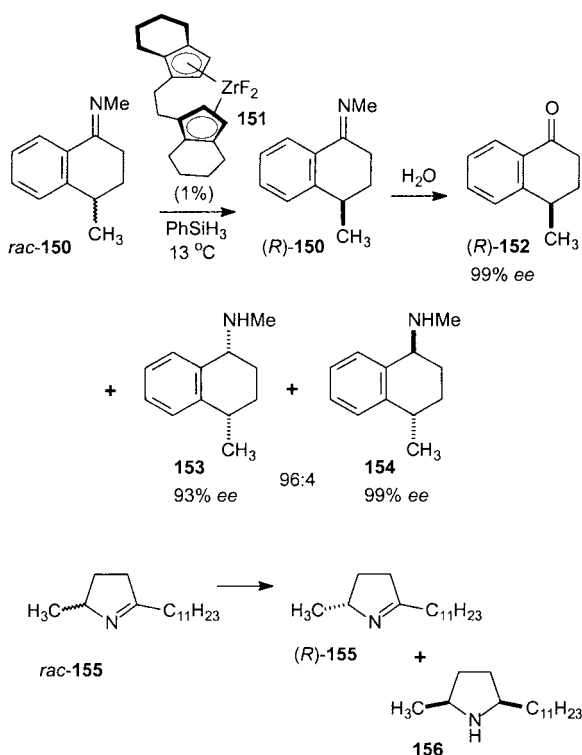


**Schema 26.** Stöchiometrische KR eines Azetidin-Derivats nach Ojima et al.<sup>[98]</sup> TIPS = Triisopropylsilyl, TES = Triethylsilyl.

Analoge wie **147** bewirken die Racematspaltung des racemischen chiralen  $\beta$ -Lactams **148** (dreifacher Überschuss) und liefern das Taxoid **149** mit einem Diastereomerenverhältnis von 90:1 zugunsten des gezeigten Isomers.<sup>[98]</sup> In diesem Beispiel ist die Effizienz der KR so hoch, dass das racemische  $\beta$ -Lactam **148** zur präparativen Bildung von Amidbindungen ohne nennenswerte Verluste des komplexeren Reaktanten **147** eingesetzt werden kann.



Zu den potenziell wertvollen katalytischen KR-Methoden, die direkt am Stickstoff-Substituenten angreifen, gehören die Carbonylierung<sup>[95]</sup> und die N-Acylierung<sup>[96]</sup> von Aziridin sowie KR-Verfahren mit racemischen Iminen als Substraten.<sup>[99–101]</sup> Einige Beispiele für die Hydrierung von Iminen sind in Schema 27 gezeigt. Buchwald et al. beschrie-



Schema 27. Reduktive KR von Iminen nach Buchwald et al.<sup>[100,101]</sup>

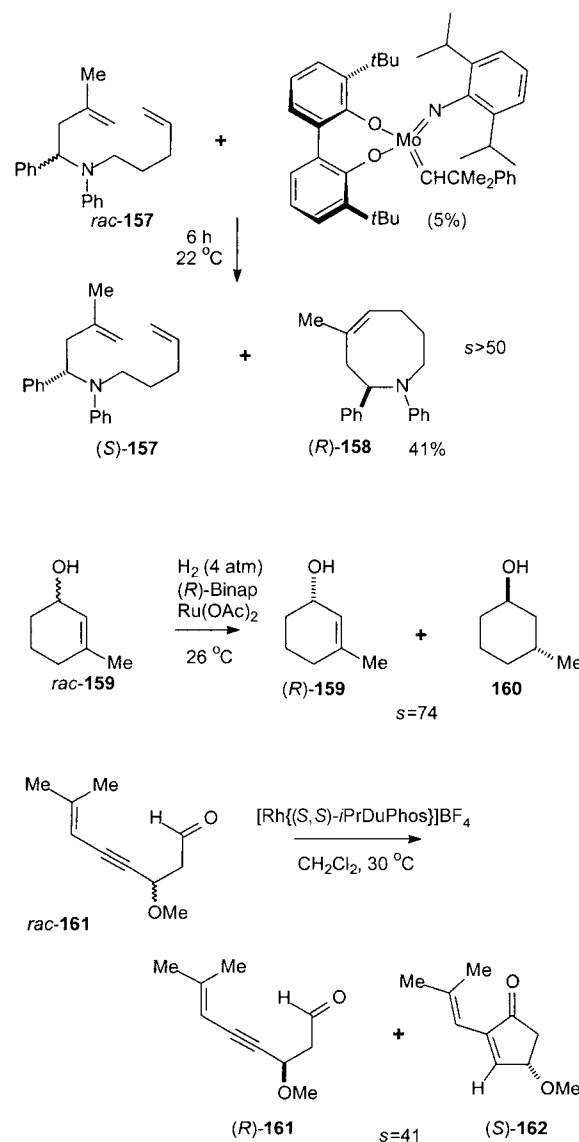
ben die Reduktion des Imins *rac*-150 mit dem chiralen [Zr(ebthi)]-Präkatalysator **151** und Phenylsilan als stöchiometrischem Reduktionsmittel. Die wässrige Aufarbeitung ergab das Keton **152** (> 99% ee) sowie die zwei isomeren gesättigten Amine **153** und **154** jeweils mit hohen ee-Werten.<sup>[100]</sup> Die beiden Amine folgen aus einer stereoselektiven Reduktion des reaktivierten Enantiomers, während das Keton **152** durch Hydrolyse des weniger reaktiven Enantiomers (*R*)-150 entsteht, das aus einer einfachen KR mit *s* = 61 hervorgeht. Ebenfalls Buchwald et al. beschrieben eine reduktive KR mit cyclischen Iminen am Beispiel von *rac*-155, das durch ein ähnliches katalytisches System in (*R*)-155 (> 95% ee, 41% Ausbeute) und **156** (> 95% ee, 41% Ausbeute) überführt wurde (Schema 27).<sup>[101]</sup>

### 5.3. Alkene

Alkene sind sehr häufig eingesetzte Substrate in der KR. Das Thema wird hier nur kurz besprochen, da ausführliche Übersichtsartikel zu fast allen wichtigen Anwendungen erschienen sind.<sup>[2a–d,o–q]</sup> Einige Beispiele wurden im Zusammenhang mit stereodivergenten und regiodivergenten RRM schon genannt, z. B. die Sharpless-KR von Allylalkoholen

und Osmylierungen. Neuere Entwicklungen betreffen Epoxidierungsmethoden zur KR einfacher Alkene durch chirale Dioxirane<sup>[102a]</sup> oder den Epoxidierungskatalysator von Jacobsen<sup>[102b]</sup> sowie Epoxidierungsverfahren zur KR von Allenen.<sup>[102c]</sup>

Die größte Aufmerksamkeit richtet sich weiterhin auf die Übergangsmetallkatalysierten KR-Methoden für Alkene, zu denen ausgezeichnete Übersichtsartikel vorliegen.<sup>[2o,q,z]</sup> Die Zirconium-katalysierte Carbomagnesierung von Allylethern wurde bereits im Zusammenhang mit Verfahren der DKR erwähnt (Schema 19), zudem sind Beispiele der einfachen KR bekannt.<sup>[103]</sup> Weitere Beispiele metallkatalysierter KR-Anwendungen umfassen die Ringschluss-Metathese von Dienen (**157** → **158**, Schema 28),<sup>[104]</sup> die katalytische Hydrierung chiraler Allylalkohole<sup>[105a,b]</sup> und ungesättigter Ester<sup>[105c,d]</sup> sowie die Zirconium-katalysierte Polymerisation chiraler Alkene.<sup>[106]</sup> Der effizienteste Fall unter den Hydrierungen von Allylalkoholen ist in Schema 28 gezeigt (**159** → **160**).<sup>[105b]</sup> Das Substrat (*rac*-159) ist ein gespannter cyclischer Allylalk-



Schema 28. Beispiele für kinetische Racematspaltungen von Olefinen.

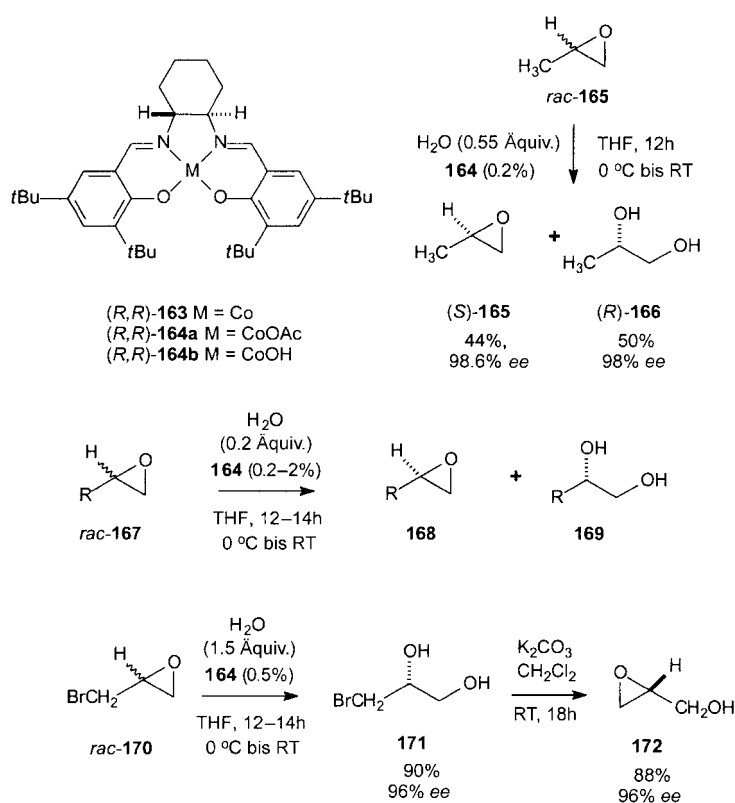
kohol, bei dem die KR-Methode der Sharpless-Epoxidierung nicht effektiv ist. Dagegen verläuft die Ruthenium-katalysierte Hydrierung mit hervorragender Enantioselektivität ( $s=74$ ), und das hoch angereicherte (*R*)-**159** lässt sich mit Ausbeuten nahe der Ausbeutegrenze von 50 % zurückgewinnen.

Berichtet wurde über KR-Verfahren basierend auf der katalytischen internen Cyclisierung von funktionalisierten Alkinen,<sup>[107]</sup> z. B. durch Hydroacylierung ungesättigter Aldehyde (**161** → **162**; Schema 28).<sup>[107b]</sup> Eine Variante dieses Verfahrens mit einem verwandten Substrat beschrieben Tanaka und Fu, die einen Rhodium-(Tol-binap)-Katalysator zur Umwandlung des einen enantiomeren Inals in ein Alkylidencyclobutanon einsetzten, während das andere Enantiomer wie üblich das Cyclopentenon ergab.<sup>[57]</sup> Wie in Abschnitt 4.3 erwähnt wurde, kann dieses Beispiel als ein ungewöhnlicher Fall der regiodivergenten RRM klassifiziert werden. Gefunden wurde zudem ein verwandtes KR-Verfahren, das eine interne Cycloisomerisierung von Sauerstoffgebundenen Eninen beinhaltet. So wurde ein chiraler Rhodium-Katalysator eingesetzt, um Allylpropargylether in hoch enantiomerenangereicherte 4-Alkyliden-3-alkenyltetrahydrofurane zu überführen.<sup>[107c]</sup> Besser bekannte Reaktionen von chiralen Alkenen wie thermische Cycloadditionen<sup>[108]</sup> oder photoinduzierte Reaktionen in Gegenwart chiraler Additive<sup>[109]</sup> wurden ebenfalls in KR-Verfahren angewandt.

#### 5.4. Epoxide

Die Jacobsen-Methode zur enantioselektiven Epoxidringöffnung durch Nucleophile ist die bedeutendste neue Entwicklung in der nichtenzymatischen KR,<sup>[2q,r,t,110,111]</sup> und hier insbesondere die hydrolytische Ringöffnung von Epoxiden (HKR; Schema 29).<sup>[2q,r,110j]</sup> Ein Beispiel für den HKR-Prozess ist die Umwandlung von Propylenoxid (*rac*-**165**) in eine Mischung von (*S*)-**165** (44 % Ausbeute, 98.6 % *ee*) und Propylenglycol (*R*)-**166** (50 % Ausbeute, 98 % *ee*) in Gegenwart von 0.55 Äquivalenten Wasser und des Cobalt(III)-Katalysators **164a** (0.2 %).<sup>[110j]</sup> Beide Enantiomere des Präkatalysators **163** sind kommerziell erhältlich, und die Umwandlung in **164a** gelingt leicht durch Luftoxidation in Gegenwart von Essigsäure. Zu den Vorteilen des HKR-Prozesses zählen dessen breite Anwendbarkeit auf sowohl einfache wie auch funktionalisierte terminale Epoxide, die hohe Enantioselektivität sowie geringe Katalysatorbeladungen. Eine Reihe von Anwendungen wurde bereits beschrieben.<sup>[111]</sup>

Die hohe Enantiomerenreinheit des Produktes (*R*)-**166** wie auch des wiedergewonnenen Epoxids (*S*)-**165** spiegelt eine bemerkenswert hohe Enantioselektivität von  $s=500$  wider.<sup>[110j]</sup> Die meisten anderen terminalen Epoxide der allgemeinen Struktur **167** reagierten mit etwas geringerer Selektivität (Tabelle 11). Die  $s$ -Werte sind jedoch noch hoch genug, sodass die Diol-Produkte **169** mit > 95 % *ee* erhalten werden, wenn 15–20 % des Epoxids umgesetzt sind. Der Anteil an zugesetztem Wasser bleibt auf 0.2 Äquivalente beschränkt, wodurch das Ausmaß der hydrolytischen Ringöffnung kontrolliert wird. Neuere Untersuchungen zeigten, dass die gleichmäßig hohe Enantioselektivität des Jacobsen-



**Schema 29.** Beispiele enantioselektiver Epoxidringöffnungen mit Anwendungen in der hydrolytischen KR (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Hydrolytische Epoxidringöffnung von *rac*-**167** (siehe Schema 29).

R	$s$	R	$s$	R	$s$
CH <sub>3</sub>	500	CH <sub>2</sub> Cl	190	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	120
<i>n</i> Bu	310	CF <sub>3</sub>	620	COCH <sub>3</sub>	81
CH <sub>2</sub> Ph	96	CH <sub>2</sub> OTBS	250	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	130
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	630	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	82	CH=CH <sub>2</sub>	120
<i>t</i> Bu	76	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	130	CCSiMe <sub>2</sub> tBu	420

HKR-Verfahrens aus einem ungewöhnlichen Mechanismus resultiert, bei dem **164a** oder **164b** als Lewis-Säure fungiert und das Epoxid aktiviert, während **164b** die nucleophile Ringöffnung bewirkt.<sup>[110m]</sup> Somit wirkt **164b** sowohl als Präwie auch als Co-Katalysator.

Eine interessante HKR wurde mit dem Substrat *rac*-**170** beobachtet (Schema 29), obgleich die Enantioselektivität in diesem Fall nicht besonders hoch ist ( $s=49$ ).<sup>[110j]</sup> Das Epoxid-Substrat racemisiert jedoch unter den Reaktionsbedingungen, sodass eine DKR möglich ist. Die Behandlung von *rac*-**170** mit 1.5 Äquivalenten Wasser in Gegenwart des Katalysators **164** (0.5 %) ergibt das Diol **171** mit 90 % Ausbeute (96 % *ee*). Die weitere Umsetzung mit Kaliumcarbonat liefert mit ausgezeichneter Ausbeute und Enantiomerenreinheit das Glycidol **172**. Weitere interessante KR-Anwendungen des Jacobsen-Katalysators umfassen die katalytische Epoxidringöffnung durch andere Nucleophile wie Azide oder Phenoxide.<sup>[2t]</sup>

Etliche andere Methoden der kinetischen Racematspaltung von Epoxiden sind bekannt. Diese können zwar nicht mit dem Jacobsen-Verfahren für terminale Epoxide konkurrieren, sind aber für 1,2-disubstituierte Epoxide geeignet, bei denen der Jacobsen-Katalysator weniger reaktiv ist. Berichtet wurde über die durch chirale metallorganische Reagentien induzierte Epoxidringöffnung<sup>[112a-c]</sup> und die Umwandlung von Epoxiden in Allylalkohole durch Eliminierung in Gegenwart chiraler Metallamide.<sup>[112d-g]</sup> Ferner wurden kinetische Racematspaltungen von Epoxiden durch einen Salen-Chrom-Katalysator des Jacobsen-Typs und Indol als Nucleophil beschrieben.<sup>[111i]</sup>

### 5.5. Verschiedene Verbindungsklassen

Zusammenfassend folgt an dieser Stelle nur ein kurzer Überblick über relevante Literaturstellen zu diversen Verbindungsklassen, die in kinetischen Racematspaltungen eingesetzt wurden: Aldehyde (Horner-Emmons-Olefinierung,<sup>[60]</sup> Hydroacylierungen<sup>[107]</sup>), Allylalkohole (Sharpless-Epoxidierung),<sup>[13,55]</sup> allylische Carboxylate (Pd-katalysierte Substitutionen),<sup>[36-38]</sup> Allylether (Carbometallierungen),<sup>[58]</sup> Alkene (Osmylierungen),<sup>[48,49]</sup> Atropisomere,<sup>[35]</sup> Azlacton-Spaltung,<sup>[14-16]</sup> 1,3-Dioxolan-2,4-dion-Spaltung,<sup>[17]</sup> Enone (Hydrierungen,<sup>[22]</sup> Cuprat-Additionen<sup>[23e]</sup>), Grignard-Reagentien,<sup>[24a-f,25]</sup> Halogenide (Palladium-katalysierte Amin-Kuppelungen),<sup>[113]</sup> Ketone (Aldolreaktionen,<sup>[23a]</sup> Baeyer-Villiger-Oxidation,<sup>[53]</sup> Horner-Emmons-Olefinierung,<sup>[23b]</sup> Enolisierungen,<sup>[23c]</sup> Organozink-Additionen,<sup>[23d]</sup> Reduktionen,<sup>[23f,50,51]</sup> Noyori-Hydrierung<sup>[18-21]</sup>), Lactone,<sup>[28e]</sup> Organolithium-Reagentien,<sup>[28,29]</sup> Phosphor<sup>[33,34b-e]</sup> und Schwefelverbindungen.<sup>[34a,c]</sup>

## 6. Datenverarbeitung und Testmethoden

Die aktuellen Entwicklungen in den Bereichen Datenverarbeitung und Testmethoden übersteigen den Rahmen dieses Aufsatzes und werden nur kurz angesprochen, um die wichtigsten Literaturstellen zu nennen. Die mathematische Behandlung der folgenden Verfahrensvarianten wurde ausführlich beschrieben: DKR,<sup>[114]</sup> sequenzielle KR (zwei aufeinander folgende KR-Stufen zur Verbesserung der Enantiomerenreinheit),<sup>[115]</sup> katalytische KR mit nichtenantiomerenreinen Katalysatoren,<sup>[116]</sup> nichtlineare Effekte in der KR<sup>[116b-d]</sup> und KR von *meso/d,l*-Isomerengemischen.<sup>[117]</sup> Im Internet sind Programme zur einfachen Berechnung kinetischer Racematspaltungen nach den Gleichungen (1) und (2) verfügbar.<sup>[118]</sup> Ein Programm zur Berechnung von Enantioselektivitäten *s* und zur graphischen Darstellung von *ee*-Werten als Funktion des Umsatzes ist als kostenloser Download erhältlich.<sup>[119]</sup>

Eine Vielzahl von Charakterisierungsmethoden für Anwendungen im Hochdurchsatz-Screening wurde in KR-Experimenten eingesetzt, einschließlich Massenspektrometrie<sup>[120]</sup> und Fluorimetrie.<sup>[121]</sup> Zudem sind Verfahren bekannt, die eine sehr schnelle Messung des Enantiomerenüberschusses bei großer Probenzahl ermöglichen.<sup>[122]</sup> Eine Methode, um

das Potenzial racemischer Katalysatoren in der KR abzuschätzen, wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[123]</sup>

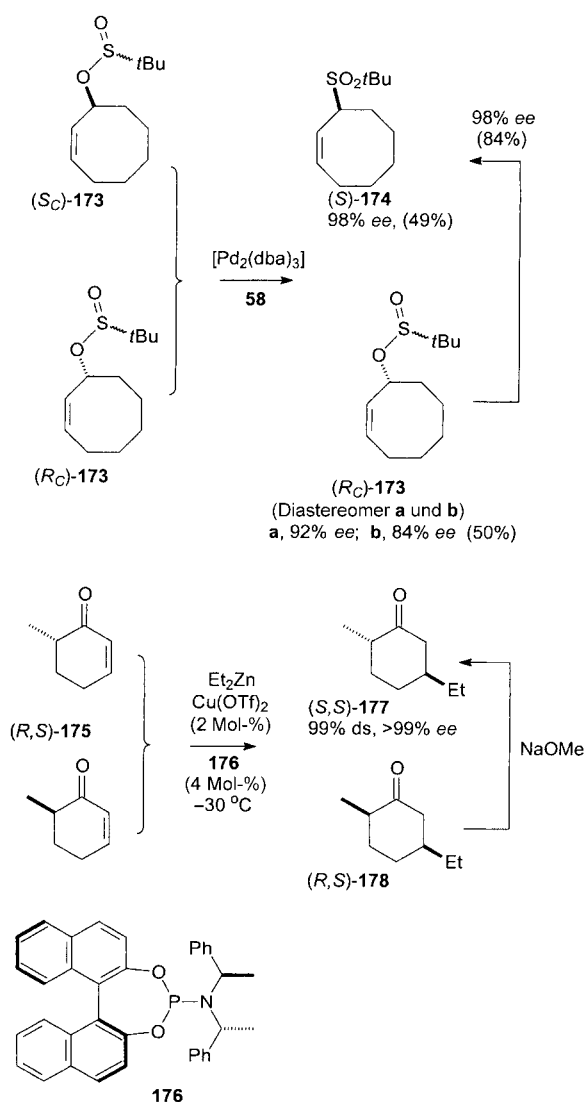
## 7. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven der nichtenzymatischen KR

Einige der KR- und DKR-Verfahren haben eine erhebliche Bedeutung in der Synthese von enantiomerenangereicherten Substanzen im präparativen Maßstab erlangt, z. B. die Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen,<sup>[13]</sup> die Noyori-Hydrierung enolisierbarer Ketone<sup>[18]</sup> und die hydrolytische Spaltung terminaler Epoxide nach Jacobsen.<sup>[24q,r,t]</sup> Zahlreiche weitere KR-Verfahren von grundlegendem Interesse dienen als Versuchsfeld für konzeptionelle Fortschritte in der enantioselektiven Synthese. Viele Arbeiten zur Effizienzverbesserung der KR können in diesem Zusammenhang gesehen werden und waren Thema dieses Aufsatzes.

Einige der präparativen Anwendungen der einfachen KR werden letztlich durch enantioselektive Synthesemethoden mit chiralen Katalysatoren und achiralen Substraten verdrängt werden, da diese Verfahren nicht der Ausbeutegrenze von 50 % unterliegen. Die DKR unterliegt zwar nicht dieser Limitierung, gleichzeitig gibt es aber auch keine Möglichkeit, den substratbezogenen *ee*-Wert mit dem Umsatz zu steigern. Hierin wiederum liegt der besondere Vorteil der KR, sogar bei mäßigen Enantioselektivitäten *s*. Beim derzeitigen Entwicklungsstand der KR lässt sich nahezu jede chirale Substanz mit einem außergewöhnlichen Enantiomerenüberschuss (> 99 % *ee*) präparieren, falls Ausbeuten im Bereich von 30 bis 40 % akzeptabel sind. Mit Verbesserung der Selektivität und Vielseitigkeit nichtenzymatischer Methoden werden auch neue Wege zur Effizienzsteigerung aufgefunden werden.

## Addendum

Seit Erstellung des Rohmanuskripts wurde über eine Reihe interessanter Entwicklungen in der kinetischen Racematspaltung berichtet. Diesem Umstand wurde durch Einfügen der relevanten Literaturstellen an passender Stelle Rechnung getragen. Zwei besonders interessante Beispiele sind außerdem gesondert in Schema 30 beschrieben. In beiden Fällen ist die kinetische Racematspaltung mit einem Äquilibrierungsschritt kombiniert, der die Umwandlung beider Enantiomere in ein einziges Produkt bewirkt. Im ersten Beispiel beschrieben Gais et al. die Umlagerung des racemischen Allylsulfonats **173** (Gemisch zweier Diastereomere als auch Enantiomere) in das Sulfon (*S*)-**174** mit dem für eine einfache KR bemerkenswert hohen Wert von 98 % *ee*.<sup>[124]</sup> Die ungewöhnliche Sequenz wird durch einen Palladium-Katalysator in Gegenwart des chiralen Diphosphans **58** nach Trost initiiert und liefert das langsam reagierende Enantiomer (*R<sub>c</sub>*)-**173** in Form der beiden ursprünglichen Schwefel-Diastereomere (*S<sub>S</sub>* und *R<sub>S</sub>*, im Schema als **a** bzw. **b** bezeichnet), beide mit einer bedeutenden Enantiomerenanreicherung (92 % *ee* und 84 % *ee*). Mit einer höheren Beladung an Palladium-Katalysator und chiraalem Liganden **58** wurde



**Schema 30.** Beispiele, in denen eine kinetische Racematspaltung mit einem Äquilibrationsschritt kombiniert wurde, um beide Enantiomere eines Substrats in ein einzelnes Produkt zu überführen.

vollständiger Umsatz erreicht, wobei ausschließlich das Sulfon (*S*)-**174** mit immer noch 98% ee entstand. Dieses Ergebnis setzt voraus, dass auf dem Weg zu den Produkten eine Deracemisierung und Äquilibration am Schwefel wie auch am Kohlenstoff auftritt. Als Ursache wurde die Bildung von Ionenpaar-Intermediaten postuliert.

Das zweite Beispiel in Schema 30 bezieht sich auf einen von Alexakis et al. beschriebenen 1,4-Additionsprozess, bei dem im ersten Schritt ausgehend vom racemischen Enon **175** eine stereodivergente RRM eintritt und die Diastereomere (*S,S*)-**177** und (*R,S*)-**178** liefert.<sup>[125]</sup> Anschließend wird das Diastereomergemisch mit NaOMe behandelt, um den enolisierbaren  $\alpha$ -Kohlenstoff zu äquilibrieren, wodurch das *cis*-Diastereomer **178** in das *trans*-Diastereomer **177** umgewandelt wird. Da dieser Prozess nicht die Konfiguration am  $\beta'$ -Kohlenstoff verändert, ist das Gesamtergebnis ein enantio-konvergenter Prozess, der (*R,S*)-**175** mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuss in (*S,S*)-**177** überführt.

Die beiden in Schema 30 illustrierten Beispiele wurden ausgewählt, um die Kernaussage dieses Aufsatzes zu unterstreichen. Viele der neueren Erweiterungen und Modifikationen der einfachen KR sind aus akademischer Sicht faszinierend, jedoch nicht immer praxisgerecht. Andererseits führte die Erforschung einfacher KR-Phänomene zu Varianten wie der DKR oder der stereodivergenten RRM, die, wie die Beispiele in Schema 30 zeigen, außergewöhnlich effizient sein können.

Eingegangen am 1. Juni 2004

Online veröffentlicht am 8. Juni 2005

Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249–330.
- [2] Übersichten zur Sharpless-Epoxidierung: a) M. G. Finn, K. B. Sharpless in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 247–308; b) K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta* **1979**, 12, 63–74; c) A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89–116; d) „Sharpless-KR“: D. B. Smith, S. L. Schreiber, *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, 1, 26–28; zur dynamischen kinetischen Racematspaltung: e) B. Ganem, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, 3, 165–167; f) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36–56; g) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1475–1490; h) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 447–456; i) R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1221–1222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1173–1174; j) M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 11–15; k) V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 846–851; l) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321–331; m) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8291–8327; zur parallelen kinetischen Racematspaltung: n) J. Eames, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 913–916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 885–888; allgemeine Übersichten zur präparativen KR: o) A. H. Hoveyda, M. T. Didiuk, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 489–526; p) G. R. Cook, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 869–885; q) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5–26; Übersichten zur Epoxid-Spaltung: r) „Jacobsen-KR“: M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936–938; s) A. C. Rondon, J. S. Panek, *Chemtracts* **1997**, 10, 1058–1061; t) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421–431; Übersichten zur KR von Alkoholen: u) P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2849–2851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2731–2733; v) Y. O. Long, L. A. Paquette, *Chemtracts* **2000**, 13, 1–8; w) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412–420; x) K. M. Nicholas, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *Chemtracts* **2001**, 14, 654–658; y) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481–2495; *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Suppl. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **2004**, Kap. 43; verschiedene Übersichten: Katalyse: z) J. M. Brown, *Chem. Ind.* **1988**, 612–617; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748; axiale Chiralität: aa) G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615–624; Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion: bb) M. Yamaguchi, M. Hiram, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, 7, 401–405; Organolithium-Verbindungen: cc) H. Kunz, H. Waldmann, *Chemtracts: Org. Chem.* **1990**, 3, 421–424; Ferrocene: dd) H. B. Kagan, O. Riant, *Adv. Asymmetric Synth.* **1997**, 2, 189–235; Terminologie



- und stereochemische Klassifikation: ee) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5004–5010.
- [3] Übersichten zur enzymatischen KR: Lipasen: a) C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 63; b) C.-S. Chen, C. J. Sih, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 711–724; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 695–707; c) A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 114–120; d) P. Andersch, M. Berger, J. Hermann, K. Laumen, M. Lobell, R. Seemayer, C. Waldinger, M. P. Schneider, *Methods Enzymol.* **1997**, 286, 406–433; e) J. J. Lalonde, M. N. Navia, A. L. Margolin, *Methods Enzymol.* **1997**, 286, 443–464; f) R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1694–1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1609–1633; g) M. T. Reetz, K. E. Jaeger, *Chem. Phys. Lipids* **1998**, 93, 3–14; h) S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1–21; i) V. E. U. Costa, H. L. N. de Amorim, *Quimica* **1999**, 22, 863–873; j) M. T. Reetz, M. Hermes, M. H. Becker, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, 55, 531–536; verschiedene Übersichten zur enzymatischen KR: k) S. M. Roberts, N. J. Turner, A. J. Willetts, *Chimia* **1993**, 47, 85–92; l) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1–16; m) R. V. Orru, K. Faber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 16–21; n) M. T. Reetz, K. E. Jaeger, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 407–412; o) A. Archelas, R. Furstoss, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 112–119; p) A. Steinreiber, K. Faber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 12, 552–558.
- [4] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193–2222.
- [5] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [6] M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, 46, 615–618.
- [7] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 370–394.
- [8] a) W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2130–2136; b) W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 469–478; zur Quantifizierung der Ergebnisse siehe E. P. Schultz, P. A. F. Lehmann, *Rev. Soc. Quim. Mex.* **1969**, 13, 167A–170A [*Chem. Abstr.* **1970**, 32039].
- [9] H. D. Dakin, *J. Physiol.* **1904**, 30, 253–263.
- [10] G. Bredig, K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 752–763; K. Fajans, *Z. Phys. Chem.* **1910**, 73, 25–96.
- [11] W. Kuhn, E. Knopf, *Z. Phys. Chem. Abt. A* **1930**, 7, 292–310.
- [12] C. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5152–5157.
- [13] V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237–6240.
- [14] F. Weygand, W. Steglich, X. Barocio de la Lama, *Tetrahedron Suppl.* **1966**, 8, 9–13.
- [15] J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3154–3155; K. Gottwald, D. Seebach, *Tetrahedron* **1999**, 55, 723–738.
- [16] J. Z. Crich, R. Brieve, P. Marquart, R.-L. Gu, S. Flemming, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3252–3258, zit. Lit.
- [17] L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2870–2871.
- [18] R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9134–9135.
- [19] E. Coulon, M. C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6467–6470.
- [20] K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1757–1762; K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 882–884.
- [21] a) T. Matsumoto, T. Murayama, S. Mitsunashi, T. Miura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5043–5046; b) T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4872–4873; c) N. J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2485–2488.
- [22] V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2892–2893.
- [23] KR von Ketonen: Aldolreaktion: a) K. Chibale, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4369–4372; C. Agami, N. Platzter, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron* **1987**, 43, 1091–1098; Horner-Emmons-Reaktion: b) K. Narasaka, E. Hidai, Y. Hayashi, J. L. Gras, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 102–104; T. Rein, J. Anvelt, A. Soone, R. Kreuder, C. Wulff, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2303–2306; M. Yamaguchi, M. Hiramata, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, 7, 401–405; K. Tanaka, T. Watanabe, K. Shimamoto, P. Sahakitpichan, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6599–6602; enantioselektive Deprotonierung: c) H. D. Kim, H. Kawasaki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6537–6540; K. Bambridge, N. S. Simpkins, B. P. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8141–8144; P. Coggins, N. S. Simpkins, *Synlett* **1992**, 313–314; K. Bambridge, B. P. Clark, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2535–2541; H.-D. Kim, *Arch. Pharmacol. Res.* **1995**, 18, 369–370; D. E. Ward, W.-L. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1098–1099; D. A. Greenhalgh, N. S. Simpkins, *Synlett* **2002**, 2074–2076; Alkylzink-Addition: d) M. Hayashi, H. Miwata, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1167–1171; Cuprat-Addition: e) K. H. Ahn, R. B. Klassen, S. J. Lippard, *Organometallics* **1990**, 9, 3178–3181; R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 953–965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 927–930; L. M. Mediavilla, A. Alexakis, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7887–7890; Reduktion mit CIB(ipc)<sub>2</sub> (ipc = Isopinocampheyl): f) P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 88–94.
- [24] KR von metallorganischen Reagentien: C-Mg-Bindungen: a) J. D. Morrison, A. Tomash, R. W. Ridgeway, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 565–567; b) G. Consiglio, C. Botteggi, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 460–463; c) N. Nomura, T. V. RajanBabu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1713–1716; d) G. C. Lloyd-Jones, C. P. Butts, *Tetrahedron* **1998**, 54, 901–914; e) R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 59–60; C-B-Bindungen: f) N. N. Joshi, C. Pyun, V. K. Mahindroo, B. Singaram, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 504–511; C-Zn-Bindungen: g) J.-F. Poisson, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4639–4640.
- [25] a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kogotani, M. Tajika, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 180–186; b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2195–2202; c) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Okamoto, K. Kabeta, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772–3781.
- [26] A. Basu, S. Thayumanavan, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 740–763; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 716–738.
- [27] a) R. W. Hoffmann, T. Ruehl, J. Harbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 719–724; b) R. W. Hoffmann, T. Ruehl, F. Chemla, T. Zahneisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 725–730; c) R. Hirsch, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 975–982.
- [28] a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282–2316; b) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 552–560; c) M. J. Woltering, R. Fröhlich, B. Wibbeling, D. Hoppe, *Synlett* **1998**, 797–800; J. Van Bebbber, H. Ahrens, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1905–1916; B. Weber, J. Schwerdtfeger, R. Fröhlich, A. Göhr, D. Hoppe, *Synthesis* **1999**, 1915–1924; H. Laqua, R. Fröhlich, B. Wibbeling, D. Hoppe, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 96–104; d) D. J. Pippel, M. D. Curtis, H. Du, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2–3; e) S. H. Lim, P. Beak, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2657–2660; f) I. Coldham, S. Dufour, T. F. N. Haxell, S. Howard, G. P. Vennall, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4043–4045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3887–3889.

- [29] P. Beak, D. R. Anderson, M. D. Curtis, J. M. Laumer, D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715–727.
- [30] a) Bezüglich der Definitionen siehe Lit. [5], S. 1192–1193. b) Die Terminologie der DTR unterscheidet nicht zwischen dem Vorgang in Lösung (asymmetrische Transformation erster Art) und dem davon stark abweichenden heterogenen Prozess, bei dem die Kristallisation der instabilen Zwischenstufe die hohe Selektivität bewirkt. Wichtige Informationen könnten in der Literatur schwierig aufzufinden sein, es sei denn, Autoren verwenden weiter die für die ersten Stufen der DTR geeignete ältere Terminologie asymmetrischer Transformationen.
- [31] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger, Malabar, **1994**, Kap. 6.
- [32] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. Lin, M. Müller, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3047–3052; E. Vedejs, Y. Donde, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2337–2343, zit. Lit.
- [33] B. Wolfe, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116–5117.
- [34] a) N. Khiar, F. Alcudia, J.-L. Espartero, L. Rodriguez, I. Fernandez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7598–7599; N. Khiar, C. S. Araujo, F. Alcudia, I. Fernandez, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 345–356; b) O. I. Kolodiaznyi, E. V. Gryshkun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 967–970; c) O. I. Kolodiaznyi, E. V. Gryshkun, N. V. Andrushko, M. Freytag, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 181–183; d) Y. Hayakawa, M. Hyodo, K. Kimura, *Chem. Commun.* **2003**, 1704–1705; e) J. R. Moncarz, T. J. Bruner, D. S. Glueck, R. D. Sommer, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1180–1181; f) F. A. Davis, J. M. Billmers, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2672–2675; M. L. Phillips, D. M. Berry, J. A. Panetta, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4047–4049; N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529–4533; A. Scettri, F. Bonadies, A. Lattanzi, A. Senatore, A. Soriente, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 657–658; A. Lattanzi, F. Bonadies, A. Senatore, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2473–2478; M. L. Phillips, J. A. Panetta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2109–2114; W. Adam, M. N. Korb, K. J. Roschman, C. R. Saha-Moeller, R. Chantut, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3423–3428; g) H. J. Bestmann, I. Tomoskozi, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3299–3319; J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, *3*, 345–354; A. Goti, S. Cicchi, A. Brandi, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1371–1378; J. Clayden, E. W. Collington, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7043–7046; J. Clayden, E. W. Collington, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1327–1330; A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, M. Koprowski, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1315–1318; J. Clayden, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2811–2823; P. Kelbasinski, P. Goralczyk, M. Mikolajczyk, M. W. Wieczorek, W. R. Majzner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2641–2650; P. B. Wyatt, P. Blaskjaer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6481–6483; K. M. Pietrusiewicz, W. Holody, M. Koprowski, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *144–146*, 389–392; W. Perlikowska, M. Gouygou, J.-C. Daran, G. Balavoine, M. Mikolajczyk, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7841–7845.
- [35] a) G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, D. S. Rycroft, J. D. Connolly, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127–9133; b) V. Chan, J. G. Kim, C. Jimeno, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2051–2053; c) einfache KR von axial chiralen Substraten: T. Itoh, J.-I. Chika, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4968–4969; G. Bringmann, J. Hinrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4121–4126; J. Blum, D. Gelman, Z. Aizenshtat, S. Wernik, H. Schumann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5611–5614.
- [36] KR von B-Allyl-Komplexen durch Sauerstoff-Nucleophile: a) B. M. Trost, E. J. Hembre, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219–222; B. J. Lüssem, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6066–6067; C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629; Schwefel-Nucleophile: b) H.-J. Gais, H. Eichelmann, N. Spalthoff, F. Gerhards, M. Frank, G. Raabe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 235–248; H.-J. Gais, N. Spalthoff, T. Jagusch, M. Frank, G. Raabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3809–3812; H.-J. Gais, T. Jagusch, N. Spalthoff, F. Gerhards, M. Frank, G. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4202–4221; H.-J. Gais, T. Jagusch, O. Bondarev, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2731–2736; regiodivergente RRM: c) F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196; Kohlenstoff-Nucleophile: d) S. R. Gilbertson, P. Lan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2237–2240; J. W. Faller, J. C. Wilt, J. Parr, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1301–1304; KR und DKR: e) D. L. Hughes, M. Palucki, N. Yasuda, R. A. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2762–2768.
- [37] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543–3544; b) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090–3100; c) B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616–11617; d) B. M. Trost, R. C. Bunt, R. C. Lemoine, T. L. Calkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968–5976; e) T. Nishimata, K. Yamaguchi, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5713–5716; f) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5435–5439.
- [38] a) B. M. Trost, D. E. Patterson, E. J. Hembre, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10834–10835; ähnliche Beispiele mit Conduritol, siehe: B. M. Trost, D. E. Patterson, E. J. Hembre, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3768–3775. b) Die Schlüsselschritte in Schema 12 wurden anhand einer modifizierten Terminologie beschrieben und als dynamische kinetische asymmetrische Transformationen (DYKAT) bezeichnet. Eine persönliche Mitteilung von Prof. Trost gibt die folgende Definition: „Eine dynamische kinetische asymmetrische Transformation liegt vor, wenn ein Enantiomer des Produkts, das aus beiden Enantiomeren eines racemischen Ausgangsmaterials hervorgeht und sich strukturell vom Ausgangsmaterial unterscheidet, bei einer chemischen Umwandlung bevorzugt gebildet wird.“ Diese Definition einer DYKAT hat die gleiche Bedeutung wie allgemein für die DKR akzeptiert, ist jedoch in dem Sinne präziser, als die übliche Definition einer „Racematspaltung“, die Rückgewinnung des gespaltenen, nichtumgesetzten Substrats einbezieht.
- [39] S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7937–7940.
- [40] DKR: a) Acylierung von axial chiralen Amiden: S. Yamada, E. Noguchi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3621–3624; b) Wittig-Olefinierung von axial chiralen Aldehyden: W.-M. Dai, C. W. Lau, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2541–2544; c) Carboxylierung von Zirconaaziridinen: J. A. Tunge, D. A. Gately, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4520–4521; J.-X. Chen, J. A. Tunge, J. R. Norton, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4366–4369; d) Metallocen-Binap-Rh-Komplex: T. K. Hollis, L.-S. Wang, F. Tham, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11737–11738; e)  $\alpha$ -Bromester mit Pseudoephedrin: S.-K. Lee, J. Nam, Y. S. Park, *Synlett* **2002**, 790–792. f) Die Terminologie der DKR wurde auch auf äquilibrierende Substrate angewandt, die mit chiralen Auxiliaren derivatisiert waren.<sup>[2g,h]</sup> Wir klassifizieren diese Beispiele nicht als DKR, da die Gleichgewichte nicht die gegenseitige Umwandlung von Enantiomeren eines Racemats, sondern von enantiomerenreinen Diastereomeren betreffen. Nach Eliel handelt es sich hierbei um asymmetrische Transformationen, nicht um Racematspaltungen (siehe Lit. [5], S. 1192–1193). Beispiele hierzu: J. A. O'Meara, M. Jung, T. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5096–5099; H. Kubota, A. Kubo, M. Takahashi, R. Shimizu, T. Date, K. Okamura, K.-I. Nunami, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6776–6784; A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K.-I. Nunami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4957–

- 4960; S. Caddick, K. Jenkins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1301–1304; G. R. Cook, P. S. Shanker, K. Pararajasingham, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 226–228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 110–113; g) DKR von Morita-Baylis-Hillman-Addukten durch allylische Aminierung, katalysiert durch chirale Phosphane: C.-W. Cho, J.-R. Kong, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1337–1339; h) DKR bei der Allylierung von benzyllischen Trimethylsilylthern sowie von Aminalen und Acetalen mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart eines katalytischen chiralen Titan-Komplexes als Lewis-Säure: M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 520–523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 515–517.
- [41] a) H. Danda, T. Nagatomi, A. Maehara, T. Umemura, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8701–8716; H. Danda, Y. Furukawa, T. Umemura, *Synlett* **1991**, 441–442; b) S. Takano, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1043–1046; c) M.-J. Kim, I. Lee, *Synlett* **1993**, 767–768; d) E. Vanttinen, L. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1779–1786.
- [42] R. P. Discordia, D. C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1414–1415.
- [43] X. Feng, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2831–2836.
- [44] Z. K. Sweeney, J. L. Salsman, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2429–2433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2339–2343.
- [45] J. P. Guetté, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1747–1752.
- [46] a) H. B. Kagan, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 68, 669–680; b) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2449–2468.
- [47] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584–2585.
- [48] a) M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7864–7865; b) E. J. Corey, M. C. Noe, A. Guzman-Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10817–10824; c) J. M. Gardiner, M. Noerret, I. H. Sadler, *Chem. Commun.* **1996**, 2709–2710; d) J. M. Gardiner, M. Norret, I. H. Sadler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8447–8450; e) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5941–5944; f) B. B. Lohray, E. Nandan, V. Bhushan, *Indian J. Chem.* **1997**, 35, 226–231; g) D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, H. S. Christie, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9499–9508; h) R. Rios, C. Jimeno, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10272–10273; i) zur einfachen KR von Fulleren-C<sub>76</sub> durch Osmylierung: J. M. Hawkins, A. Meyer, *Science* **1993**, 260, 1918–1920.
- [49] M. Kurosu, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6100–6101.
- [50] Stereodivergente RRM bei der enzymatischen Reduktion racemischer Ketone: a) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, K. Naemura, Y. Hirose, T. Shimizu, M. Asao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 668–670; b) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, Y. Hirose, T. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1043–1048; c) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, K. Naemura, M. Nishino, H. Murakami, M. Asao, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4588–4593; d) J. Davies, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5405–5410; e) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, K. Naemura, M. Asao, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4432–4440; f) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, M. Asao, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1147–1151; g) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, T. Fujii, T. Nakatsuji, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 585–589; h) O. Abril, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1552–1554; i) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, Y. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2506–2511; j) J. R. Dehli, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1716–1718; nichtenzymatische Reduktion racemischer Ketone mithilfe chiraler Hydrid-Donoren: k) K. Yamamoto, K. Tsuruoka, J. Tsuji, *Chem. Lett.* **1977**, 1115–1116; l) S. El Baba, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4275–4284; m) H.-G. Schmaltz, H. Jope, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3457–3464; n) P. Dorizon, C. Martin, J.-C. Daran, J.-C. Fiaud, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2625–2630; o) C. Fehr, J. Galindo, O. Etter, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1953–1957 (dieses Beispiel umfasst eine konvergente Umsetzung von Enantiomeren wie auch eine stereodivergente RRM).
- [51] D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2563–2565.
- [52] a) L. L. Smith, G. Greenspan, R. Rees, T. Foell, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3120–3128; b) R. A. Johnson, H. C. Murray, L. M. Reineke, G. S. Fonken, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3207–3217; c) R. A. Johnson, H. C. Murray, L. M. Reineke, G. S. Fonken, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2279–2284; d) R. A. Johnson, H. C. Murray, L. M. Reineke, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4872–4879; e) D. R. Thakker, H. Yagi, H. Akagi, M. Koreeda, A. Y. H. Lu, W. Levin, A. W. Wood, A. H. Conney, D. M. Jerina, *Chem.-Biol. Interact.* **1977**, 16, 281–300; f) W. Levin, M. K. Buening, A. W. Wood, R. L. Chang, B. Kedzierski, D. R. Thakker, D. R. Boyd, G. S. Gadaginamath, R. N. Armstrong, H. Yagi, J. M. Karle, T. J. Slaga, D. M. Jerina, A. H. Conney, *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 9067–9074; g) M. W. Chou, P.-L. Chiu, P. P. Fu, S. K. Yang, *Carcinogenesis* **1983**, 4, 629–638; h) J.-D. Fourneron, A. Archelas, B. Vigne, R. Furstoss, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2273–2284; i) M. Shou, S. K. Yang, *Chirality* **1990**, 2, 141–149; j) K. Königsberger, V. Alphand, R. Furstoss, H. Griengl, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 499–502; k) V. Alphand, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1306–1309; l) F. Petit, R. Furstoss, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1341–1352; m) M. Mischitz, K. Faber, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 81–84; n) B. Adger, M. T. Bes, G. Grogan, R. McCaque, S. Pedragossa-Moreau, S. M. Roberts, R. Villa, P. W. H. Wan, A. J. Willetts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1563–1564; o) S. Pietz, R. Fröhlich, G. Haufe, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17055–17066; p) M. Wüst, R. B. Croteau, *Biochemistry* **2002**, 41, 1820–1827.
- [53] a) C. Bolm, G. Schlinghoff, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1247–1248; C. Bolm, O. Beckmann, C. Palazzi, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1593–1597; b) siehe auch H. D. Kim, H. Kawasaki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 295–298; A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics* **1994**, 13, 3442–3451; M. Lopp, A. Paju, T. Kanger, T. Pehk, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7583–7586; M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 187–207.
- [54] Enantiodivergente C-O-Spaltung bei cyclischen Anhydriden: a) D. Seebach, Y. Jaeschke, K. Gottwald, K. Matsuda, R. Formisano, D. A. Chaplin, M. Breuning, G. Bringmann, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7539–7556; Y. Chen, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11302–11303; enantiodivergente Spaltung von allylischen C-O-Bindungen: b) G. R. Cook, S. Sankaranarayanan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3531–3533 (Verdrängung von Allylpalladium); F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 956–958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 930–932; M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2099–2105 (Verdrängung von Vinyloxiran durch Alkylzink-Reagentien).
- [55] Z.-C. Yang, X.-B. Jiang, Z.-M. Wang, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2389–2390; Z.-C. Yang, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5617–5618; T. Honda, N. Sano, K. Kanai, *Heterocycles* **1995**, 41, 425–430; T. Honda, H. Mizutani, K. Kanai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1729–1739; zu ähnlichen Epoxidierungen siehe S. L. Schreiber, T. S. Schreiber, D. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1525–1529.
- [56] S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, B. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4493–4494; M. P. Doyle, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, D. A. Rupp, S. F. Martin, M. R. Spaller, S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11021–11022; H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1773–1775.
- [57] K. Tanaka, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8078–8079.
- [58] M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4383–4394.
- [59] a) D. W. Brooks, M. Wilson, M. Webb, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2244–2248 (hierin wird über eine enzymatische Variante der produktdivergenten PKR berichtet, wenngleich eines der Produkte achiral ist); b) „Asymmetric Synthesis via Iron Acyl



- Complexes“: S. C. Preston, Dissertation, Oxford University, **1989**; als Kriterien einer „simultanen Racematspaltung“ nennt Preston die folgenden Punkte: 1) [Die Reagentien] X und Y müssen hohe Grade an chiraler Diskriminierung in ihren Reaktionen mit den *R*- und *S*-Enantiomeren des Substrats zeigen. 2) Die beiden Reaktionen müssen ähnliche Geschwindigkeitskonstanten haben (d.h.  $k_R = k_S$ ). 3) Die Reaktionen müssen im gleichen Reaktionsgefäß ohne gegenseitig störende Einflüsse ablaufen. 4) [Die Produkte] A und B müssen leicht zu trennen sein.
- [60] a) T. M. Pedersen, J. F. Jensen, R. E. Humble, T. Rein, D. Tanner, K. Bodmann, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, 2, 535–538; b) T. M. Pedersen, E. L. Hansen, J. Kane, T. Rein, P. Helquist, P.-O. Norrby, D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9738–9742.
- [61] Ein zum PKR-Prozess mit zwei Reagentien äquivalenter Prozess wurde durch Verwendung eines einzelnen unsymmetrischen Imids erreicht, das selektiv eine von zwei unterschiedlichen Acylgruppen auf enantiomere Amine überträgt: A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.* **2001**, 2684–2685; A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 257–274.
- [62] PKR durch quasienantiomere Nitrone bei der [2+3]-Cycloadition an racemische Enoether: a) K. M. Pietrusiewicz, W. Holody, M. Koprowski, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 144–146, 389–392; F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1332; PKR durch quasienantiomere *N*-Lithioamide bei der Michael-Addition an ein racemisches Enolat: b) S. G. Davies, D. Diez, M. M. El Hammouni, A. C. Garner, N. M. Garrido, M. J. C. Long, R. M. Morrison, A. D. Smith, M. J. Sweet, J. M. Withey, *Chem. Commun.* **2003**, 2410–2411; PKR bei der Reaktion eines racemischen Cyclopropencarboxylats mit quasienantiomeren *N*-Lithiooxazolidinonen: c) L.-a. Liao, F. Zhang, O. Dmitrenko, R. D. Bach, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4490–4491.
- [63] E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2428–2429.
- [64] J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron* **1977**, 33, 1353–1363.
- [65] a) R. Wegler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 62–76; b) D. A. Evans, J. C. Anderson, M. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5563–5566; S. Yamada, T. Ohe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6777–6780; S. Yamada, H. Katsumata, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9365–9373; c) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1809–1810, zit. Lit.
- [66] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430–431.
- [67] J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2794–2795.
- [68] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5813–5814; E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4166–4173; E. Vedejs, O. Daugulis, L. A. Harper, J. A. MacKay, D. R. Powell, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5020–5027.
- [69] a) A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3154–3159; b) A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7379–7385.
- [70] S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010.
- [71] E. Vedejs, J. A. MacKay, *Org. Lett.* **2001**, 3, 535–536.
- [72] V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12226–12227.
- [73] a) T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169–3170; b) T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose, H. Yoshida, Y. Nagaoka, K. Fuji, *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701; c) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fuji, *Chirality* **2003**, 15, 71–76; d) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1545–1548.
- [74] a) T. Sano, K. Imai, O. Kousaburo, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **1999**, 265–266; bezüglich verwandter Acylierungen siehe b) T. Sano, H. Miyata, T. Oriyama, *Enantiomer* **2000**, 5, 119–123; c) T. Oriyama, Y. Mori, K. Imai, R. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8543–8546.
- [75] a) G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6784–6785; b) M. M. Vasbinder, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2906–2909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2824–2827; c) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6496–6502; d) E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5522–5527; e) N. Papaioannou, J. T. Blank, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2728–2734; M. B. Fierman, D. J. O’Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6967–6971.
- [76] K. Ishihara, Y. Kosugi, M. Akakura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12212–12213.
- [77] a) G. Naraku, N. Shimomoto, T. Hanamoto, J. Inanaga, *Enantiomer* **2000**, 5, 135–138; b) B. Pelotier, G. Priem, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, *Synlett* **2003**, 679–683; G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3844–3848.
- [78] S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13368–13369.
- [79] B. Clapham, C.-W. Cho, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 868–873.
- [80] A. Cordova, M. R. Tremblay, B. Clapham, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5645–5648.
- [81] B. Hungerhoff, H. Sonnenschein, F. Theil, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1781–1785.
- [82] Z. Luo, S. M. Swaleh, F. Theil, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2585–2587.
- [83] M.-H. Lin, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1607–1610.
- [84] S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 300–303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 288–290.
- [85] Y. Iura, S. Tsutomu, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5735–5738.
- [86] N. Yoshiaki, I. Takei, S. Uemure, M. Hidai, *Organometallics* **1999**, 18, 2291–2293.
- [87] a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7725–7726; R. M. Trend, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4482–4483; b) D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7475–7476; J. A. Mueller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7005–7013; D. R. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 63–65.
- [88] W. Leitner, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 152–159; M. Kuroboshi, H. Yoshihisa, M. N. Cortona, Y. Kawakami, Z. Gao, H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8131–8135; K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5119–5123; J. A. Mueller, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8202–8203; W. Sun, H. Wang, C. Xia, J. Li, P. Zhao, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1072–1074; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1042–1044.
- [89] H.-J. Hamann, E. Hoeft, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2217–2218; A. Lattanzi, F. Bonadies, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2141–2151; T. Hamada, R. Irie, J. Mihara, K. Hamachi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10017–10028.
- [90] R. Hulst, A. van Basten, K. Fitzpatrick, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2961–2963; G. Sekar, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2001**, 1314–1315; G. Sekar, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3603–3604.
- [91] S. Chandrasekhar, G. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 615–619.



- [92] L. S. Miyano, L. D. L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3611–3613; S. Miyano, L. D. L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4350–4360.
- [93] M. Hayashi, F. Okamura, T. Toba, N. Oguni, K. B. Sharpless, *Chem. Lett.* **1990**, 547–548.
- [94] a) J. Hang, S.-K. Tian, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12696–12697; b) J. Hang, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3321–3324.
- [95] Carbonylierung von Aziridinen: S. Calet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 931–934.
- [96] Acylierung von Arylethylaminen durch den Katalysator **114**: S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240–242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236.
- [97] Stöchiometrische chirale Reagentien: a) M. D. Weingarten, K. Sekanina, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9112–9113; b) M. Calmes, C. Glot, T. Michel, M. Rolland, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 737–741; N-Acylierung: c) Y. Ie, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119–120; A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2239–2242; d) die selektive Spaltung von epimeren Aziridinyestern durch ein achirales Alkoxid wurde im Rahmen der KR-Terminologie beschrieben, das Substrat ist jedoch nicht racemisch: V. Alezra, C. Bouchet, L. Micouin, M. Bonin, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 655–658.
- [98] I. Ojima, J. C. Slater, *Chirality* **1997**, *9*, 487–494; S. Lin, X. Geng, C. Qu, R. Tynebor, D. J. Gallagher, E. Pollina, J. Rutter, I. Ojima, *Chirality* **2000**, *12*, 431–441.
- [99] C. Lensink, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 215–222.
- [100] J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 767–774.
- [101] A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9373–9374.
- [102] KR von Alkenen durch Epoxidierung: Beispiele mit Dioxiranen: a) M. Frohn, X. Zhou, J.-R. Zhang, Y. Tang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718–7719; D. Yang, G.-S. Jiao, Y.-C. Yip, T.-H. Lai, M.-K. Wong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4619–4624; metallkatalysierte Epoxidierung von Alkenen: b) S. L. Van der Velde, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5380–5381; KR von Allenen: c) Y. Noguchi, H. Takiyama, T. Katsuki, *Synlett* **1998**, 543–545.
- [103] J. P. Morken, M. T. Didiuk, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3123–3124; M. S. Visser, J. P. A. Harrity, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3779–3780; C. W. Johannes, M. S. Visser, G. S. Weatherhead, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8340–8347.
- [104] KR durch Olefin-Metathese: O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499–2500; J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041–4042; D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720–9721; O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 824–832; S. J. Dolman, E. S. Sattley, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991–6997.
- [105] KR durch Alken-Hydrierung: Hydroxyalkylacrylate: a) J. M. Brown, I. Cutting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 578–579; Allylalkohole: b) M. Kitamura, I. Kasahara, K. Manabe, R. Noyori, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708–710; J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359–7362; Aminoalkylacrylate: c) M. Takagi, K. Yamamoto, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8869–8882;  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren: d) W. Leitner, J. M. Brown, H. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 152–159.
- [106] C. R. Baar, C. J. Levy, E. Y.-J. Min, L. M. Henling, M. W. Day, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8216–8231.
- [107] Inal-Cyclisierung: a) M. Imai, M. Tanaka, H. Suemune, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1205–1211; b) K. Tanaka, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10296–10297; Enin-Cyclisierung: c) A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11472–11473.
- [108] Racemische Dienophile: a) B. Wegener, M. Hansen, E. Winterfeldt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 345–350; M. Goeres, E. Winterfeldt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3525–3531; racemische Diene: b) M. C. Carreno, A. Urbano, C. D. Vitta, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8320–8330; M. C. Carreno, S. Garcie-Cerrada, A. Urbano, C. D. Vitta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2965–2969.
- [109] Chirale Amine und 1-Acetyl-trans-cycloocten: a) F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, H. Rau, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1015–1016; F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, H. Rau, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 979–985; ortho-Photocycloaddition von Doppelbindungen an Benzolringe: b) P. J. Wagner, K. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10827–10828; 1,3-dipolare Cycloadditionen: c) F. Cardona, A. Gotti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2999–3011.
- [110] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12129–12130; b) J. F. Larrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420–7421; c) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3927–3933; d) M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776–6777; e) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086–6087; f) M. H. Wu, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2167–2170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012–2014; Polymer-gebundene Salen-Katalysatoren: g) S. Peukert, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1245–1248; dendrimere Salen-Katalysatoren: h) R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3750–3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3604–3607; oligomere Katalysatoren: i) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687–2688; j) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315; k) D. E. White, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3633–3638; l) S. K. Kim, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4042–4044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3952–3954; m) L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360–1362.
- [111] a) P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1843–1846; b) C. Jin, R. D. Ramirez, A. S. Gopalan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4747–4750; c) J. S. Yadav, A. Bandyopadhyay, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4907–4911; d) K. Kulig, U. Holzgrabe, B. Malawska, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2533–2536; e) G. C. Paddon-Jones, C. S. P. McErlean, P. Hayes, C. J. Moore, W. A. Koenig, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7487–7495; f) S. Chow, W. Kitching, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779–793; g) S. Lochynski, B. Frackowiak, T. Librowski, R. Czarnecki, J. Grochowski, P. Serda, M. Pasenkiewicz-Gierula, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 873–878; h) N. Maezaki, N. Kojima, M. Asai, H. Tominaga, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2977–2980; i) M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 86–89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84–87.
- [112] KR von Epoxiden: a) Organoaluminium-Reagentien: Y. Naruse, T. Esaki, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1417–1420; chiraler Titan-Komplex: b) A. Ishikawa, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3547–3550; Molybdän(vi)-Komplexe: c) F. Betschinger, K. Hintzer, U. Leyrer, V. Schurig, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, *66*, 513–520; V. Schurig, F. Betschinger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 555–560; chirale Li-Amid-Base: d) M. Asami, N. Kanemaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2125–2128; e) A. Bigi, A. Mordini, A. Thurner, F. Faigl, G. Poli, L. Toke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2293–2299; f) M. Asami, S. Sato, K. Honda, S. Inoue, *Heterocycles*

- 2000, 52, 1029–1032; g) M. J. Soedergrén, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6610–6618; h) A. Gayet, S. Bertilsson, P. G. Andersson, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3777–3779.
- [113] K. Rossen, P. J. Pye, A. Maliakal, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6462–6463.
- [114] M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1853–1860.
- [115] A. J. J. Straathof, J. L. L. Rakels, J. J. Heijnen, *Biotechnol. Bioeng.* **1995**, 45, 536–538; W. Kroutil, A. Kleewein, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3251–3261; W. Kroutil, A. Kleewein, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3263–3274.
- [116] a) R. F. Ismagilov, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3772–3774; b) T. O. Lukas, C. Girard, D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9299–9306; c) D. W. Johnson, Jr., D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9307–9312; d) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 545–553.
- [117] D. E. Ward, Y. Liu, D. How, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3025–3026; D. E. Ward, D. How, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1884–1894.
- [118] a) Programm „Magnus“: <http://www.ch.cam.ac.uk/magnus> (J. M. Goodman et al.); b) J. M. Goodman, A.-K. Köhler, S. C. M. Alderton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8715–8718.
- [119] Programm „Selectivity“: <http://www.cis.TUGraz.at/orgc> (K. Faber, H. Hönig: Windows-Version; K. Faber, A. Kleewein: Mac-Version).
- [120] a) M. G. Finn, *Chirality* **2002**, 14, 534–540; b) A. Horeau, A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2707–2710; J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1755–1758; M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1872–1875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1758–1761; D. D. Diaz, S. Yao, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2617–2619.
- [121] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6496–6502.
- [122] M. T. Reetz, K. M. Kühling, S. Wilensek, H. Husmann, U. W. Häusig, M. Hermes, *Catal. Today* **2001**, 67, 389–396; G. A. Korbel, L. Gojko, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 361–362.
- [123] B. Dominguez, N. S. Hodnett, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 4419–4421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4289–4291.
- [124] T. Jagusch, H.-J. Gais, O. Bondarev, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2731–2736.
- [125] L. M. Mediavilla, A. Alexakis, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7887–7890.