

Lewis-Base-Katalyse in der organischen Synthese

Scott E. Denmark* und Gregory L. Beutner

Stichwörter:

Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen ·
Elektrophilie · Katalyse ·
Nucleophilie ·
Stereoselektivität

VALENCE
AND THE
STRUCTURE OF ATOMS AND
MOLECULES
BY
GILBERT NEWTON LEWIS
1923

The Definitions of
Acids and Bases.

...It seems to me that with complete generality we may say that a *basic substance is one which has a lone pair of electrons which may be used to complete the stable group of another atom, and that an acid substance is one which can employ a lone pair from another molecule in completing the stable group of one of its own atoms.* In other words, the basic substance furnishes a pair of electrons for a chemical bond, the acid substance accepts such a pair.

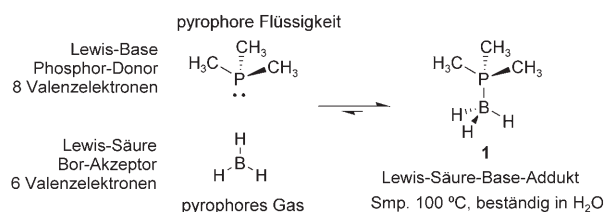
Photo: Kee Coleman

Das Erbe von Gilbert Newton Lewis (1875–1946) ist im Wörterbuch der chemischen Bindung und Reaktivität allgegenwärtig. Die Bedeutung seines Konzepts der Donor-Akzeptor-Bindung kommt in den eponymen Grundbegriffen für Elektronenpaar-akzeptoren (Lewis-Säuren) und -donoren (Lewis-Basen) zum Ausdruck. Lewis erkannte, dass Säuren nicht automatisch Wasserstoff enthalten müssen (Brønsted-Säuren) und trug so zum Sturz des „modernen Protonenkults“ bei. Seine Entdeckung läutete zunächst die Entwicklung von Lewis-Säuren als Reagentien und Katalysatoren für organische Reaktionen ein, in den letzten Jahren wurde aber offensichtlich, dass für diese Zwecke auch Lewis-Basen eingesetzt werden können. Bezüglich der Beschleunigung chemischer Reaktionen ergänzen Lewis-Basen die entsprechenden Lewis-Säuren nicht nur elektronisch: Tatsächlich können Lewis-Basen die Elektrophilie wie auch die Nucleophilie der Verbindungen verstärken, an die sie gebunden werden. Diese unterschiedliche Reaktivität resultiert in einer bemerkenswerten Vielfalt Lewis-Base-katalysierter Reaktionen.

1. Einleitung

Die von G. N. Lewis zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingeführte Beschreibung von Säure-Base-Wechselwirkungen begründete eine weithin akzeptierte, allgemeine Theorie zur chemischen Struktur und Reaktivität.^[1] An die Stelle früherer Definitionen, die auf komplizierten Vorstellungen über die Eigenschaften bestimmter Spezies, unter anderem von Protonen und Elektrolyten, sowie Solvenswechselwirkungen beruhen, traten die Lewis-Definitionen auf der Basis gemeinsamer Elektronen als einfacheres, aber dennoch umfassendes Konzept.^[2] Lewis betrachtete alle Bindungsphänomene als Wechselwirkungen zwischen elektronenarmen und elektronenreichen Spezies: den Lewis-Säuren als Elektronenpaarakzeptoren und den Lewis-Basen als Elektronenpaardonoren.^[3]

Die Lewis-Definition beruht auf der notwendigen Erfüllung der Oktettregel durch eine Säure-Base-Wechselwirkung, die als stabilisierend betrachtet wurde, da ein Atom im stabilsten Zustand acht Valenzelektronen haben sollte. Die offensichtliche Gültigkeit dieser einfachen Aussage – häufig eines der ersten Konzepte, das Chemiestudenten lernen – hat entscheidend zu unserem Wissen über Struktur und Reaktivität beigetragen.^[4]



Schema 1. Die Oktettregel und das Lewis-Säure-Base-Addukt $\text{BH}_3\cdot\text{PMe}_3$ (**1**).

Aus dem Inhalt

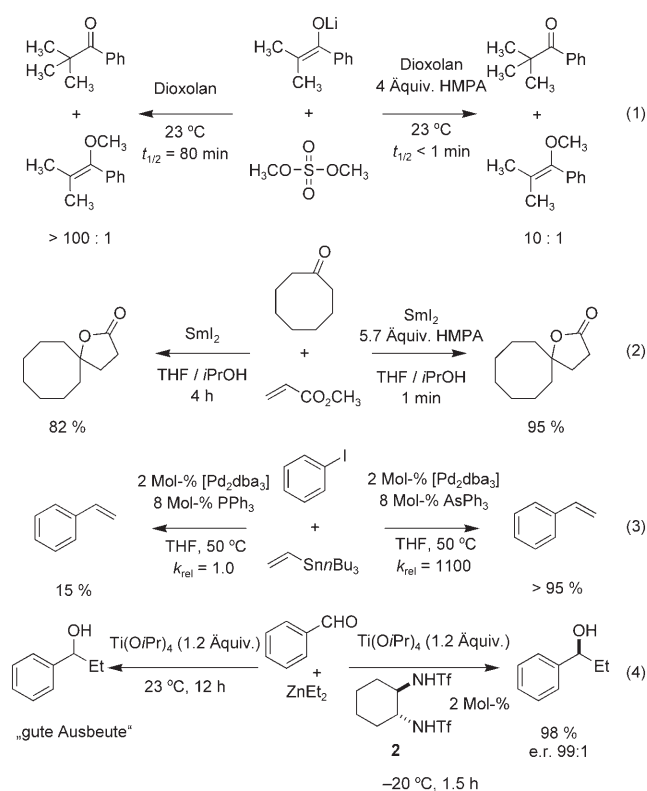
1. Einleitung	1585
2. Definition der Lewis-Base-Katalyse	1587
3. Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen	1587
4. Umfang des Aufsatzes	1593
5. Beispiele für die Lewis-Base-Katalyse: die $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung	1593
6. Die $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung: Lewis-Base-Katalyse mit polarisierten und ionisierten Zwischenstufen	1609
7. Lewis-Base-Katalyse ohne Silicium: neue Reaktivitätsmuster	1633
8. Difunktionelle Katalyse: Stereokartographie ^[354]	1636
9. Carbene: Lewis-Base-Katalyse mit Doppelaktivierung	1647
10. Lewis-Base-Katalyse: Quo vadis?	1650

Wenn die Bildung eines Säure-Base-Addukts günstig ist, d.h., wenn Donor- und Akzeptoratome ihre Oktetts durch Bildung einer koordinativen Bindung vervollständigen und dadurch ein thermodynamisch stabilerer Zustand entsteht, ist die Reaktivität der Säure und der Base in erster Näherung vermindert (Neutralisierung). Beispielsweise zeigt der Trimethylphosphan-Boran-Komplex (**1**) nur wenig von der charakteristischen chemischen Reaktivität der beiden Stammverbindungen (Schema 1).^[5]

Aber ebenso wie bemerkenswerte Ausnahmen zu Lewis' Annahmen bezüglich der Oktettregel existieren, müssen Säure-Base-Wechselwirkungen nicht zwingend stabilisierend wirken und die Reaktivität vermindern.^[6] In der Literatur findet man eine Reihe von Beispielen für stabile Säure-Base-Addukte mit erhöhter Reaktivität. So sind stark Lewis-basische Lösungsmittel und Additive wichtige Beschleuniger für zahlreiche chemische Reaktionen,^[7] und Additive wie N,N,N',N' -Tetramethylethyldiamin (TMEDA) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) wirken sich in Umsetzungen von Alkylolithiumreagentien und lithiierten Amidbasen entschieden auf die Reaktivität und Selektivität aus

[*] Prof. Dr. S. E. Denmark, Dr. G. L. Beutner
Roger Adams Laboratory
University of Illinois at Urbana-Champaign
600 South Mathews Avenue, Urbana, IL 61801 (USA)
Fax: (+1) 217-333-3984
E-Mail: denmark@scs.uiuc.edu

[Schema 2, Gl. (1)].^[8] Bei starken Reduktionsmitteln wie Samariumdiodid erhöht die Zugabe von HMPA oder *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU)^[7a] das Oxidationspotential und die Reaktivität [Schema 2, Gl. (2)].^[9] In der Übergangsmetallkatalyse ermöglicht die Verwendung von Lewis-basischen Phosphanen^[10] und anderen Liganden^[11] die Feinabstimmung von Reaktivität und Stereoselektivität, so bei Kreuzkupplungen [Schema 2, Gl. (3)]^[12] und zahllosen anderen Reaktionen.^[13] Schließlich wird die Addition von Dialkylzinkreagentien an Aldehyde in Gegenwart des von Cyclohexan-1,2-diamin abgeleiteten Bis(sulfonamid)-Liganden **2** erheblich beschleunigt [Schema 2, Gl. (4)].^[14]



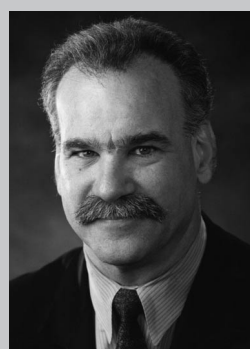
Schema 2. Wirkung von Lewis-Basen auf Reaktivitätsmuster. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Diese Beispiele zeigen, dass die Aktivierung durch Lewis-Basen die chemische Reaktivität auf verschiedene Arten steigern kann, die von einer Verstärkung der Nucleophilie oder Elektrophilie bis zu einer Modulation der elektrochemischen Eigenschaften reichen. Verglichen mit der Einfluss von Lewis-Säuren^[15] bewirkt die Aktivierung durch Lewis-Basen wesentlich breiter gefächerte Reaktivitätsmuster. Das erscheint auf den ersten Blick überraschend, weil beide Arten der Aktivierung auf der Bildung von Lewis-Säure-Base-Addukten beruhen, kann aber damit erklärt werden, dass eine Aktivierung durch eine Lewis-Säure nur zu einem Nettotransfer von Elektronendichte weg vom Substrat führt, während eine Aktivierung durch eine Lewis-Base zu einem Nettotransfer von Elektronendichte auf das Substrat führt. Dieser grundsätzliche Unterschied hat erhebliche Auswirkungen auf die Elektronendichteverteilung in den Addukten (siehe die Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2).

Obwohl die Aktivierung durch Lewis-Basen recht bekannt ist (oft aber nicht als solche erkannt wird), wird sie in der organischen Synthese weniger häufig genutzt als die Aktivierung durch Lewis-Säuren.^[16] Während Lewis-basische Cokatalysatoren als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse weit verbreitet sind, ist die metallfreie Lewis-Base-Katalyse kaum untersucht worden. Nahe liegende Gründe hierfür sind fehlende Lewis-saure Zentren in gewöhnlichen organischen Verbindungen und die begrenzten Möglichkeiten zur Valenzerweiterung am Kohlenstoffatom. Dass sich dieses interessante Konzept dennoch anwenden lässt, zeigt eine Reihe neuer katalytischer Methoden.

Hier wollen wir eine klare Definition des Begriffs „Lewis-Base-Katalyse“ geben. Da sie sich erheblich von der Lewis-Säure-Katalyse unterscheidet, muss die Lewis-Base-Katalyse für sich in den grundlegenden Konzepten von Struktur und Bindung verankert und mit den Eigenschaften koordinativer Wechselwirkungen vereinbar sein. Diese werden wiederum die Ursprünge der elektronischen Einflüsse erklären, die zu den unterschiedlichen Erscheinungsformen der Lewis-Base-Katalyse führen.

Das Thema wird wie folgt gegliedert: Wir geben zunächst eine kurze Definition des Konzepts und der Ursprünge der Lewis-Base-Katalyse (unter dem Aspekt aktueller Theorien zu Säure-Base-Wechselwirkungen) und erklären, wie man neue Beispiele leichter identifizieren und entwickeln kann.



Scott E. Denmark wurde 1953 in Lynbrook, New York, geboren. Er promovierte 1980 unter der Anleitung von Prof. Albert Eschenmoser an der ETH Zürich. Im selben Jahr begann seine Karriere an der University of Illinois, an der er 1986 Associate Professor und 1987 Full Professor wurde. Seit 1991 ist er Reynold C. Fuson-Professor für Chemie. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Entwicklung neuer Reaktionen, die Organoelementchemie sowie Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen. Er ist derzeit im Editorial Board von *Organic Syntheses* und Chefredakteur von *Organic Reactions*. Er war an der Gründung von *Organic Letters* beteiligt und ist Mitherausgeber von *Topics in Stereochemistry*.



Gregory L. Beutner wurde 1976 in Malden, Massachusetts, geboren. Im Jahr 1998 erhielt er seinen Bachelorabschluss in Chemie an der Tufts University, wo er mit Prof. Arthur Utz und Prof. Marc d'Alarcao arbeitete. Im Mai 2004 promovierte er unter Anleitung von Prof. Scott Denmark an der University of Illinois. Von Mai 2004 bis August 2006 forschte er als Postdoktorand mit NIH-Forschungsspendium am California Institute of Technology in der Gruppe von Prof. Robert Grubbs. Er ist jetzt bei den Merck Process Research and Development Laboratories in Rahway, NJ, beschäftigt.

Danach werden die Eigenschaften der Lewis-Basen selbst besprochen und ein Grundmechanismus der Aktivierung durch diese Katalysatoren vorgestellt. Darüber hinaus geben wir einen umfassenden Überblick über die aktuelle Literatur, um etablierte Lewis-Base-katalysierte Methoden hervorzuheben und das Augenmerk auf weniger gut bekannte oder noch nicht erkannte Beispiele zu lenken. Wir hoffen, dass dieser Aufsatz nicht nur zum Verständnis des Konzepts beiträgt, sondern auch Diskussionen über mögliche neuartige Katalyseverfahren anregt.

2. Definition der Lewis-Base-Katalyse

In Anbetracht der vielseitigen Anwendungen von Lewis-basischen Verbindungen ist eine klare Definition der Lewis-Base-Katalyse wichtig, um sie von der Verwendung von Lewis-Basen als stöchiometrischen Reagentien abzugrenzen. Das Erstellen dieser Definition beginnt mit einer klaren Darstellung der Art der Reagentien und ihrer Wirkungen auf eine bestimmte Reaktion. Da Lewis-Basen die Reaktivität auf verschiedene Weise beeinflussen können, sollen diese Wechselwirkungen hier nicht anhand ihrer Mechanismen charakterisiert werden, denn dies würde sich bei der Formulierung einer umfassenden Definition als problematisch erweisen.

Die Bezeichnung „Lewis-Base-Katalyse“ kann auf feststehenden chemischen Definitionen aufgebaut werden. Der allgemeinsten Definition zufolge gilt:

Lewis-Base-Katalyse ist ein Vorgang, durch den ein Elektronenpaardonor die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion durch Wechselwirkung mit einem Akzeptoratom in einem der Reagentien oder Substrate erhöht. Das Bindungsereignis kann entweder den elektrophilen oder den nucleophilen Charakter der gebundenen Spezies erhöhen. Außerdem sollte die Lewis-Base im Verlauf der Reaktion – wie bei jedem katalytischen Prozess – weder verbraucht noch verändert werden.^[17]

Diese breite Definition umfasst zwar die divergenten Reaktivitätsmuster bei Lewis-Base-Katalysen, schließt aber einige wichtige Phänomene aus. Zunächst lässt sie Reaktionen unberücksichtigt, in denen starke Lewis-Basen als Lösungsmittel^[18] oder Liganden für zuvor gebildete Lewis-Säure-Komplexe eingesetzt werden. Die wichtige Unterscheidung zwischen Lewis-Base-Katalyse und der Verwendung Lewis-basischer Katalysatoren in Verbindung mit Lewis-Säuren wird in Abschnitt 8 besprochen. Der Einsatz als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse, eines der am gründlichsten untersuchten Anwendungsgebiete der Lewis-Base-Katalyse, genügt der vorgeschlagenen Definition, geht aber über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus. Über die Verwendung substöchiometrischer Mengen von Lewis-basischen Liganden in Übergangsmetallsystemen zur effizienten Reaktivitätsabstimmung und Induktion von Stereoselektivität wurde bereits eingehend berichtet.^[13] Dabei ändern die Liganden die Reaktivität von Metallkomplexen in kinetisch signifikanter Weise, doch dies geschieht nach grundlegend anderen Mechanismen als den hier diskutierten.

Diese umfassende Definition der Lewis-Base-Katalyse ist zwar nützlich, sie enthält sich aber noch jeglicher Aussagen zum Mechanismus. Bevor wir daher auf Beispiele für Lewis-Base-katalysierte Reaktionen eingehen, müssen die Mechanismen der Wechselwirkung einer Lewis-Base mit einem Akzeptor zusammengefasst werden, und es muss erklärt werden, welche elektronischen Veränderungen die chemische Reaktivität erhöhen.

3. Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen

3.1. Jensen-Orbitalanalyse von Moleküladdukten: die Art der Lewis-Säure

Eine Lewis-Base-katalysierte Reaktion ist definitionsgemäß eine Reaktion, die durch die Wirkung eines Elektronenpaardonors (Katalysator) auf einen Elektronenpaarakzeptor (Substrat oder Reagens) beschleunigt wird. Die Bindung der Lewis-Base an eine Lewis-Säure führt zu einem Transfer von Elektronendichte auf den Akzeptorteil eines neu gebildeten Addukts. Bezüglich der Reaktivität ist diese Zunahme der Elektronendichte normalerweise als erhöhte Nucleophilie des Akzeptorteils zu interpretieren. Die Lewis-Base-Katalyse einfach als nucleophile Katalyse zu betrachten, ist zwar nicht verkehrt, gibt aber nur einen möglichen Effekt der Bindung einer Lewis-Base wieder. Eine weit weniger verbreitete – und intuitiv eigentlich sogar abwegige – Folge der Bindung einer Lewis-Base ist die mögliche Verstärkung der Elektrophilie eines Akzeptors. Diese Eigenschaft scheint dem zu widersprechen, was man allgemein als Ergebnis einer Säure-Base-Wechselwirkung erwartet.

Tatsächlich ist die Lewis-Base-Katalyse bei Reaktionen von nucleophilen, elektrophilen und amphiphilen Reagentien wirksam. Um das zu verstehen, ist eine eingehende Betrachtung der strukturellen und elektronischen Änderungen als Folge der Bindung für jede Aktivierungsart notwendig. Unabhängig von der Art der Lewis-Base oder Lewis-Säure hat der Akzeptorteil im Addukt eine höhere Elektronendichte als die ursprüngliche Lewis-Säure. Allerdings muss die Verteilung dieser Elektronendichte auf die einzelnen Atome berücksichtigt werden, um die Auswirkungen der Adduktbildung auf die Reaktivität zu erklären. Dabei ist es hilfreich, die Eigenschaften der neu gebildeten koordinativen Bindung zu untersuchen.

Jensen schlug vor, alle Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen anhand der wechselwirkenden Orbitale zu klassifizieren.^[2,19] Nach seiner Analyse gibt es durch Kombination der drei Arten von Akzeptororbitalen mit den drei Arten von Donororbitalen neun mögliche Bindungsarten (Tabelle 1). Obwohl jede dieser Kombinationen für eine produktive

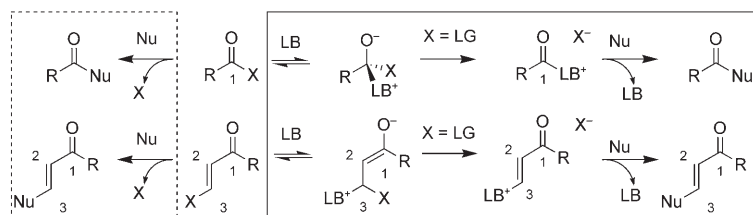
Tabelle 1: Orbitalanalyse von Molekülwechselwirkungen nach Jensen.

Donor	n^*	Akzeptor σ^*	π^*
n	$n-n^*$	$n-\sigma^*$	$n-\pi^*$
σ	$\sigma-n^*$	$\sigma-\sigma^*$	$\sigma-\pi^*$
π	$\pi-n^*$	$\pi-\sigma^*$	$\pi-\pi^*$

Wechselwirkung stehen könnte, sind in der Praxis nur drei Wechselwirkungen für die Katalyse von Bedeutung: 1) Wechselwirkungen zwischen nichtbindenden Elektronenpaaren und antibindenden Orbitalen mit π -Charakter ($n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkungen), 2) Wechselwirkungen zwischen nichtbindenden Elektronenpaaren und antibindenden Orbitalen mit σ -Charakter ($n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen) und 3) Wechselwirkungen zwischen nichtbindenden Elektronenpaaren und unbesetzten nichtbindenden Orbitalen ($n\text{-}n^*$ -Wechselwirkungen). Diese Analyse schließt nicht aus, dass andersartige Wechselwirkungen Einfluss auf die Katalyse nehmen können.^[20]

3.1.1. Katalyse durch nucleophile Addition: $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkungen

Die Unterscheidung zwischen diesen Arten der Wechselwirkung ist nicht nur wichtig, um bestimmte Lewis-Base-katalysierte Reaktionen näher definieren zu können, sondern auch, um die Auswirkungen der Bindung des Lewis-basischen Donors auf die Reaktivität des Lewis-sauren Akzeptors zu erklären. $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkungen bilden die größte und bekannteste Form der Lewis-Base-Katalyse, die allgemein – aber unzutreffend – als „nucleophile Katalyse“ bezeichnet wird (Schema 3).^[21,22] Hierbei tritt das nichtbindende Elek-



Schema 3. Parallelen zwischen katalysierten (rechts) und unkatalysierten Reaktionen (links) ungesättigter funktioneller Gruppen.

tronenpaar einer Lewis-Base in Wechselwirkung mit einem π^* -Orbital, das in Akzeptoren wie Alkin-, Alken-, Carbonyl-, Azomethin- und anderen ungesättigten funktionellen Gruppen vorliegt. Dieses Reaktivitätsmuster hat große Ähnlichkeit mit nucleophilen 1,2-Additionen an Carbonylgruppen (bei denen Alkoxide entstehen) und nucleophilen 1,4-Additionen an α,β -ungesättigte Verbindungen (die zu α -stabilisierten Anionen führen). Wegen dieser Parallelen mit bekannten Reaktionen waren diese Prozesse die ersten eindeutig bestimmten Beispiele für die Lewis-Base-Katalyse. Im Fall einfacher Carbonylgruppen als Akzeptoren führt der Angriff der Lewis-Base zu einer zwitterionischen tetraedrischen Zwischenstufe mit erhöhter Nucleophilie am Sauerstoffatom. Trägt die betreffende Carbonylverbindung eine Abgangsgruppe – wie in einem Säurechlorid und anderen aktiven Carbonsäureäquivalenten –, kann das Intermediat unter Bildung einer neuen ionischen Spezies zerfallen, die nun über erhöhte Elektrophilie an C1 verfügt. Ein ähnliches Reaktivitätsmuster tritt bei α,β -ungesättigten Verbindungen auf. Bei einfachen ungesättigten Carbonylverbindungen führt die konjugierte Addition der Lewis-Base zur Bildung eines zwitterionischen Enolats mit starker nucleophilem C2. Wenn

C3 aber wie bei α,β -ungesättigten γ -Alkoxy-carbonylverbindungen eine geeignete Gruppe trägt, kann das Zwitterion zerfallen und eine Spezies mit starker elektrophilem C3 bilden. In beiden Fällen kann ein Protonentransfer zu weiteren Arten der Reaktivität führen. Der Umstand, dass eine Lewis-Base sowohl eine elektrophile als auch eine nucleophile Aktivierung ermöglicht, ist ein einzigartiger Aspekt dieser Methoden und steht bei den folgenden Diskussionen im Vordergrund.

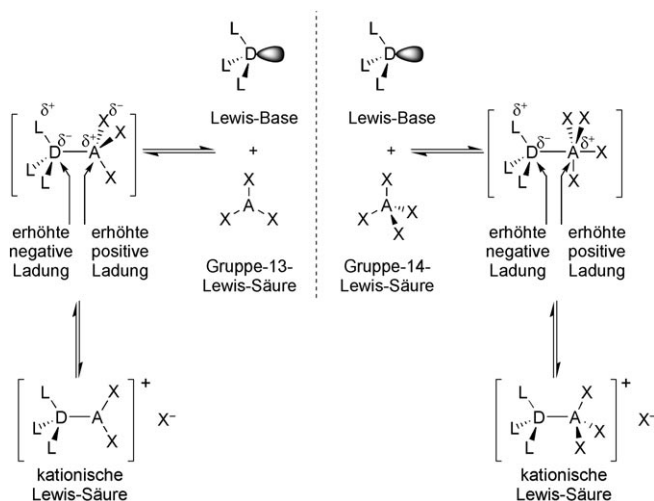
3.1.2. Katalyse durch Polarisierung: $n\text{-}\sigma^*$ - und $n\text{-}n^*$ -Wechselwirkungen

Die beiden anderen Wechselwirkungsarten, die $n\text{-}\sigma^*$ - und die $n\text{-}n^*$ -Wechselwirkung, sind weniger gut bekannte, aber ebenso vielseitige Katalysemechanismen. Die Verwendung von „ σ^* “ zur Beschreibung des Akzeptororbitals der Lewis-sauren Verbindung entspricht einer allgemeinen Bezeichnung, da die an diesen Wechselwirkungen beteiligten Verbindungen auch Organometallreagentien von Hauptgruppenelementen einschließt. Die Bezeichnung „ n^* “ steht für eine bestimmte Gruppe von Lewis-Säure-Akzeptoren wie Boranen und anderen Elementen der Gruppe 13. Eine wichtige Bedingung für diese Arten der Wechselwirkung ist, dass der Lewis-saure Akzeptor seine Koordinationssphäre erweitern und einen hypervalenten Zustand einnehmen kann.^[23] Die durch die Adduktbildung hervorgerufenen Änderungen der Bindungsordnung ermöglichen eine gleichzeitige Verstärkung der Nucleophilie und der Elektrophilie, die sich mit den Vorstellungen über die Bindungspolarisierbarkeit deckt, wie sie in der $n\text{-}\pi^*$ -Analyse angewendet werden. Das Verhalten hypervalenter Spezies ist mithilfe der empirischen Gutmann-Analyse von Säure-Base-Wechselwirkungen erklärbar.^[24]

3.1.2.1. Gutmann-Analyse

Gutmann erkannte, dass durch die Bildung eines Säure-Base-Addukts die Elektronendichte im Akzeptorteil zwar insgesamt erhöht wird, die Verteilung dieser Elektronendichte auf die einzelnen Atome aber nicht gleichmäßig ist (Schema 4). Diese Umverteilung der Elektronendichte hat erkennbare Auswirkungen auf die Bindungslängen, auf denen Gutmanns vier Regeln für die Bildung von Moleküladdukten beruhen:^[25] 1) Je kleiner der Abstand zwischen dem Donor (D) und dem Akzeptor (A) ist, desto größer ist die induzierte Verlängerung der peripheren Bindungen (A-X). 2) Je länger die Bindung zwischen D und A ist, desto stärker ist diese Bindung polarisiert. 3) Mit steigender Koordinationszahl eines Atoms nehmen die Längen aller von diesem Zentrum ausgehenden Bindungen zu. 4) Die Bindungen zu D und A werden entweder verkürzt oder verlängert, um die Änderungen der Elektronendichte an D und A zu kompensieren. Eine logische Konsequenz von Gutmanns vierter Regel betrifft Änderungen der Ladungsdichte:

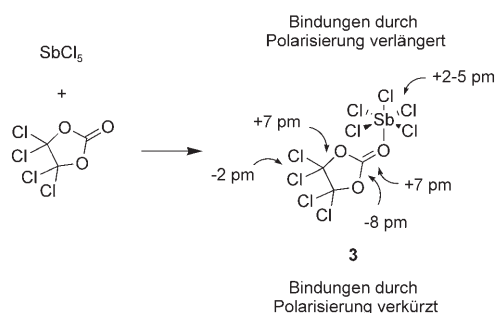
„Obwohl eine Donor-Akzeptor-Wechselwirkung in einer Nettoübertragung von Elektronendichte von der Donor- auf



Schema 4. Elektronenumverteilung aufgrund von Lewis-Säure-Base-Komplexierung.

die Akzeptorverbindung resultiert, führt sie bei mehratomigen Spezies in Wirklichkeit zu einer Nettozunahme oder einem ‚Anhäufen‘ von Elektronendichte am Donoratom der Donorverbindung und einer Nettoabnahme oder einem ‚Abfließen‘ von Elektronendichte am Akzeptoratom der Akzeptorverbindung. Dies ist eine Folge der durch die primäre Donor-Akzeptor-Wechselwirkung induzierten Änderungen der intramolekularen Ladungsverteilung. Die Nettoänderung der Elektronendichte wird auf alle Atome verteilt, sodass die anfangs am Donor- und am Akzeptoratom induzierten Änderungen überkompensiert werden. Dieses wichtige Ergebnis widerspricht der unter Organikern verbreiteten Annahme, dass die Nettoänderungen der formalen Ladung am Donor- und Akzeptoratom lokalisiert bleiben.“^[25a]

Jede dieser empirischen Regeln äußert sich bei der Adduktbildung zwischen einer Lewis-Säure und einer Lewis-Base nur in geringen Auswirkungen auf die Struktur und die Polarisation, die sich aber anhand von Beispielen veranschaulichen lassen. So wurde das Addukt aus einer Lewis-Base und der Lewis-Säure Antimonpentachlorid durch Kristallstrukturanalyse untersucht (Schema 5).^[24] Die Anbindung von Tetrachlorethylencarbonat an SbCl_5 induziert merkliche Abstandsänderungen im Komplex **3**: Einige Bindungen werden länger, andere kürzer als in den Ausgangsverbindungen. In der Untereinheit $(\text{RO})_2\text{C}=\text{O}-\text{Sb}-\text{Cl}$ ist die $\text{C}=\text{O}$ -Bindung verlängert und dadurch in Richtung des An-



Schema 5. Änderungen der Bindungslängen im Komplex **3** gegenüber SbCl_5 .

timonatoms polarisiert, was zu einer Zunahme von Elektronendichte am Carbonylsauerstoffatom und einer Abnahme der Elektronendichte am Carbonylkohlenstoffatom führt. Diese Änderungen der Bindungslängen sind ein eindeutiger Beleg für die erste und vierte Regel. Die Polarisation der $\text{C}=\text{O}$ -Bindung wird durch eine verstärkte Elektronenabgabe von den Carbonatsauerstoffatomen kompensiert, die zu Verkürzungen der Bindungen dieser Sauerstoffatome zum Carbonylkohlenstoffatom führt. Diese Beobachtung ist ebenfalls in Einklang mit den Aussagen der vierten Regel.

Der hinsichtlich einer Katalyse interessantere Effekt findet aber auf der Seite der Lewis-Säure statt. Als Folge der Bindung der Lewis-Base nimmt die Koordinationszahl des Antimonatoms um eins zu, und die Bindungen um das Antimonatom werden länger, wie es die dritte und vierte Regel vorhersagen. Das entspricht dem „Abfließen“, bei dem die zusätzliche Elektronendichte vom Antimonatom auf die elektronegativeren Nachbaratome verteilt wird. Durch dieses Abfließen wird das Lewis-saure Zentrum häufig aber elektrophiler als in der ursprünglichen Lewis-Säure, während seine Liganden nucleophiler werden.

Mit den Gutmann-Regeln vorhergesagte Strukturänderungen lassen sich durch kristallographische Analysen von Lewis-Säure-Base-Komplexen leicht bestätigen, dagegen können die tatsächlichen Partialladungen an den einzelnen Atomen nur rechnerisch ermittelt werden. Für Addukte verschiedener Elemente stehen aber auch hier eine Reihe von Daten zur Verfügung.^[26]

Die umfassendsten experimentellen und rechnerischen Studien liegen für Donor-Akzeptor-Komplexe mit Elementen der Gruppe 13 vor. Die „unerwartete“ Tendenz der Lewis-Acidität bei den Borhalogeniden ($\text{BF}_3 < \text{BCl}_3 < \text{BBr}_3$) führte zu anhaltenden Diskussionen und umfangreichen rechnerischen Analysen.^[27] Im Zusammenhang mit diesen Studien wurden auch die Addukte der Lewis-Säuren mit Lewis-Basen untersucht und in vielen Fällen die Partialladungen der Atome berechnet. Beispielsweise betragen auf dem MP2/6-311G(3df,2pd)-Niveau die NBO-Atomladungen für die Boratome in BF_3 und $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{BF}_3$ +1.590 bzw. +1.452, während die Boratome in BCl_3 und $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{BCl}_3$ die NBO-Ladungen +0.554 bzw. +0.518 aufweisen.^[28,29] Im Zuge einer umfassenden Analyse von Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen berechneten Frenking und Mitarbeiter die NBO-Atomladungen von Bor in einer Reihe von Komplexen auf dem MP2/6-31G(g)-Niveau. In allen Komplexen mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Kohlenstoffdonoren in verschiedenen Hybridisierungszuständen wurde eine ähnliche positive Ladung (+1.38 bis +1.49) für das Boratom erhalten wie in BF_3 (+1.49).^[28c] Außerdem ergaben zwei unabhängige Rechnungen zur Struktur von Lewis-Base-Addukten mit GaCl_3 ähnliche Tendenzen. Durch Dichtefunktionalrechnungen (B3LYP) mit der RHF/LANL2DZ-Methode wurden für die Galliumatome in GaCl_3 , $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{GaCl}_3$ und $\text{Py}\cdot\text{GaCl}_3$ Ladungen von +0.71, +0.70 bzw. +0.71 ermittelt.^[30] Die auf dem RHF/6-311++G**Niveau bestimmten Mulliken-Ladungen für GaF_3 , $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{GaF}_3$, GaCl_3 und $\text{H}_3\text{N}\cdot\text{GaCl}_3$ (+1.514, +1.531, +0.492 bzw. +0.636) lassen die Zunahme der positiven Partialladung am Galliumatom bei der Komplexierung eindeutig erkennen.

Für Elemente der Gruppe 14 sind die Tendenzen noch ausgeprägter, denn die Lewis-Säuren dieser Gruppe können sogar zwei Valenzerweiterungen eingehen. Die Mulliken-Ladungen am Siliciumatom betragen für SiF_4 , SiF_5^- und SiF_6^{2-} beispielsweise +1.19, +1.14 bzw. +2.12,^[31] für SiCl_4 , SiCl_5^- und SiCl_6^{2-} wurden Mulliken-Ladungen von +0.178, +0.279 bzw. +0.539 am Siliciumatom ermittelt.^[31b] Diese Tendenzen sind bemerkenswert, denn es werden Anionen (F^- und Cl^-) als Lewis-Basen gebunden, sodass negativ geladene Addukte entstehen. Aus diesem Grund wird das Silicium-Akzeptoratom oft irrtümlich als formal negativ geladen betrachtet, obwohl seine positive Ladung zunimmt!^[32]

3.1.2.2. Analyse der Hypervalenzbindung

Die Molekülorbitalanalyse der Hypervalenzbindung und die Bildung von Drei-Zentren-vier-Elektronen-Hybriden liefert ein anderes Bild der elektronischen Effekte bei $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen. Die Fähigkeit von Hauptgruppenelementen, Verbindungen zu bilden, die gegen die Langmuir-Lewis-Oktettregel zu verstoßen scheinen, wurde ursprünglich analog zur Komplexbildung bei Übergangsmetallen mit der Verfügbarkeit von d-Orbitalen (z.B. 3d für Silicium) erklärt.^[33] Silicium ist aber kein Übergangsmetall, und inzwischen ist allgemein anerkannt, dass die 3d-Orbitale am Silicium zu diffus sind, um eine ausreichend starke Bindung einzugehen.^[34] Die Erweiterung der Koordinationssphäre beruht beim Silicium auf der Fähigkeit der 3p-Orbitale, elektronenreiche Drei-Zentren-vier-Elektronen-Bindungen einzugehen.^[23] Diese Analyse wird an Beispielkomplexen veranschaulicht.^[35]

Silicium ergänzt den Elektronenbedarf für ein Außen-schalenoktett normalerweise dadurch, dass es an vier andere Atome bindet. In SiL_4 -Verbindungen ist das zentrale Siliciumatom tetraedisch umgeben und weist demnach sp^3 -Hybridisierung auf (Abbildung 1). Aus Sicht der Valenzbindungstheorie erfordert die Erweiterung zu einem fünffach koordinierten Siliciumkomplex (SiL_5) ein p-Orbital, um eine hypervalente Drei-Zentren-vier-Elektronen(3c-4e)-Bindung einzugehen. In diesen trigonal-bipyramidalen Komplexen ist das zentrale Siliciumatom sp^2 -hybridisiert. Die Aufweitung

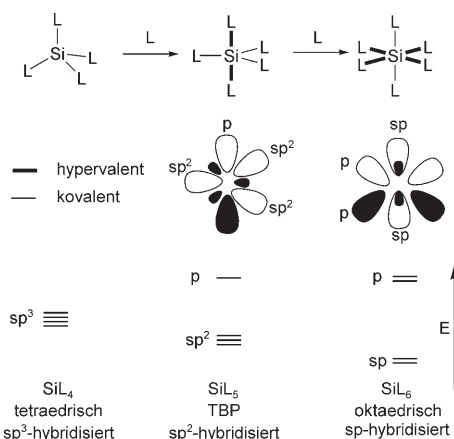


Abbildung 1. Hybridisierungsschema und Orbitaldarstellung von Siliciumkomplexen.

der Koordinationssphäre zu einem sechsfach koordinierten, oktaedrischen Komplex (SiL_6) erfordert ein weiteres p-Orbital für eine zweite hypervalente Bindung, sodass das Siliciumatom formal sp -hybridisiert ist (Abbildung 1). Durch Bildung der p-symmetrischen Orbitale für die Hypervalenzbindung wird die Energie der an der kovalenten Bindung beteiligten Hybridorbitale effektiv gesenkt, da deren s-Charakter zunimmt.

Hypervalenzbindungen sind von Natur aus elektronenreich an den umgebenden Liganden und elektronenarm am Zentralatom; durch Kombination von drei Atomorbitalen (AO) entstehen drei Molekülorbitale (MO) – ein bindendes, ein nichtbindendes und ein antibindendes (Abbildung 2). Das besetzte σ -Orbital des Akzeptors kombiniert mit dem besetzten n-Orbital des Donors zu einem Paar Hybridorbitale. Das HOMO dieses Hybridorbitals (ψ^2) hat einen Knoten am Zentralatom und lokalisiert die Elektronendichte an den peripheren Atomen. Damit wird klar, wie sowohl die Elektrophilie als auch die Nucleophilie der einzelnen Atome in diesem Addukt verstärkt wird. Mit zunehmender Donorstärke steigen die Polarisierung und der Energieabstand zwischen dem ψ^1 - und dem ψ^2 -Orbital. Im Extremfall führt das zu Ionisierung und Bildung einer kationischen Spezies (Schema 4). Folglich entsprechen die bei der Bildung von 3c-4e-Hybriden auftretenden Änderungen in der Bindungsordnung und der Polarisierung der Elektronendichte den vier Gutmann-Regeln. Die formale Bindungsordnung des 3c-4e-Hybrids in SiF_5^- beträgt 0.75, und tatsächlich lassen die röntgenkristallographischen Daten signifikant unterschiedliche Bindungslängen zu den axialen und äquatorialen Fluor-Atomen in SiF_5^- erkennen (F_{ax} 1.646 Å, F_{eq} 1.579 Å, $F_{\text{eq'}}$ 1.602 Å).^[36] Zudem entspricht die Polarisierung der Elektronendichte vom Zentralatom zu den Liganden in 3c-4e-Hybriden den Vorhersagen von Gutmanns vierter Regel und erklärt, warum elektronegative Substituenten bevorzugt die apicalen Positionen besetzen.^[37]

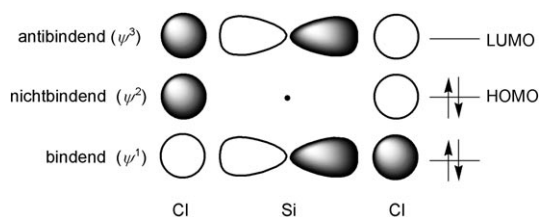


Abbildung 2. Molekülorbitaldiagramm von Drei-Zentren-vier-Elektronen-Hybriden.

Allgemein führt die $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung zu einem Kontinuum zwischen einem hypervalenten und einem ionisierten Zustand (Schema 4). Ebenso wie $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkungen ihre Entsprechung in bekannten Synthesemethoden verbindet, die zur Bildung kovalenter Bindungen führen. In $\text{S}_\text{N}2$ -Übergangszuständen treten beispielsweise vergleichbare 3c-4e-Bindungen auf wie in den hoch polarisierten, hypervalenten Zwischenstufen, die durch Bindung einer Lewis-Base an eine Lewis-Säure entstehen.^[38] Zusammen mit Gutmanns Vorschlag unterstreicht die Molekülorbitalanalyse dieser In-

intermediate die enge Verwandtschaft zwischen hypervalenten und ionisierten Zwischenstufen bei $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen.

Nach der eingangs vorgeschlagenen breiten Definition lässt sich die Lewis-Base-Katalyse nach der Art des Lewis-Säure-Akzeptors in drei Gruppen einteilen, denen eigenständige Wechselwirkungsarten zugrundeliegen: $n\text{-}\pi^*$ -, $n\text{-}\sigma^*$ - und $n\text{-}n^*$ -Wechselwirkungen. Das Potenzial dieser Mechanismen, Addukte mit nucleophilen und elektrophilen Eigenschaften zu erzeugen, ist ähnlich, diese werden jedoch auf unterschiedliche Weise hervorgerufen. Ein Merkmal der Lewis-Base-Katalyse ist die Polarisierung der Bindungen im Akzeptor als Folge der Anlagerung der Lewis-Base.

3.2. Definitionen – kritisch überdacht

3.2.1. Warum „Lewis-Base-Katalyse“ und nicht „nucleophile Katalyse“?

Zu den wichtigsten Schlussfolgerungen aus der oben beschriebenen Vielzahl von Wechselwirkungen, durch die Lewis-Basen die chemische Reaktivität steigern können, gehört die Erkenntnis, dass andere Definitionen der Katalyse mit Lewis-Basen bestenfalls unzulänglich oder schlimmstenfalls irreführend sind. Die in Abschnitt 2 vorgestellte Definition der Lewis-Base-Katalyse ist eindeutig, weil sie auf der Struktur der Verbindung beruht, die einer Reaktion zugegeben wird, die eine Geschwindigkeitserhöhung bewirkt, und die schließlich unverändert zurückgewonnen wird. Dabei muss man nicht wissen, in welcher Weise der Katalysator die Reaktion beschleunigt. Mit den Begriffen „nucleophil“ und „elektrophil“ sollten diejenigen *Eigenschaften der reaktiven Spezies* beschrieben werden, die durch den Katalysator verstärkt werden (und folglich mit dem Mechanismus verknüpft sind). Die Bezeichnungen Lewis-basisch und Lewis-sauer sollten den *Eigenschaften der Katalysatoren selbst* vorbehalten sein auf, das heißt Elektronenpaardonoren bzw. Elektronenpaarakzeptoren. Das Außergewöhnliche an der Lewis-Base-Katalyse ist, dass sie durch Erhöhung der Nucleophilie oder der Elektrophilie einer reaktiven Spezies wirken kann. Der häufig verwendete Begriff „nucleophile Katalyse“ ist nicht eindeutig, wie die unterschiedlichen Arten der Aktivierung durch 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) in der Acylierung (erhöhte Elektrophilie) oder in Ketenreaktionen (erhöhte Nucleophilie) zeigen. Daher ist von der Verwendung dieses Begriffs abzuraten.

3.2.2. „Lewis-Base-Katalyse“ oder „ligandenbeschleunigte Katalyse“?

Auf den ersten Blick liest sich die vorgestellte Definition der Lewis-Base-Katalyse ganz ähnlich wie diejenige der „ligandenbeschleunigten Katalyse“ nach Sharpless:

„Bei der ligandenbeschleunigten Katalyse erhöht die Zugabe eines Liganden die Reaktionsgeschwindigkeit einer bereits existierenden katalytischen Umwandlung. Der ligandenbeschleunigte Prozess und der zugrunde liegende katalytische Prozess sind gleichzeitig wirksam und konkurrieren miteinander.“^[6]

In der Lewis-Base-Katalyse ist die zu beschleunigende Reaktion dagegen nicht ohnehin schon ein katalytischer Prozess, sondern die gleichzeitig ablaufende Konkurrenzreaktion ist die stöchiometrische Reaktion aller Komponenten. Die Lewis-Base beschleunigt die Reaktion durch Bindung an eine dieser Komponenten und erhöht deren Nucleophilie oder Elektrophilie gegenüber einem der anderen Reaktionspartner. Nach der Reaktion wird die Lewis-Base vom Produkt abgespalten und tritt erneut in den Katalysezyklus ein. In dieser Hinsicht ist die ligandenbeschleunigte Katalyse dann als Spezialfall der Lewis-Base-Katalyse zu betrachten, wenn die zu bindende und aktivierte Spezies eine katalytische und keine stöchiometrische Komponente der Reaktion ist. Diese Form der Lewis-Base-Katalyse wurde bereits an anderer Stelle eingehend besprochen. Sie wird hier nicht behandelt, weil die Merkmale der allgemeineren Methode, die hauptsächlich für Reaktionen mit Hauptgruppenverbindungen gilt, sonst schwieriger zu erkennen wären.

3.3. Eine Skala der Lewis-Basizität: die Art der Lewis-Base

Der Einfluss von Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen auf die Reaktivität lässt sich mithilfe der Klassifikation nach Jensen verstehen, die auf der Art der wechselwirkenden Orbitale beruht (Tabelle 1). Dieses System ermöglicht in Bezug auf die Lewis-saure Einheit eine feinere Unterscheidung, dagegen werden alle Lewis-Basen durchweg als n -Donoren betrachtet, was aber eine grobe Vereinfachung ist. Auch wenn alle hier besprochenen Lewis-Basen nichtbindende Elektronenpaare zur Verfügung stellen, unterscheiden sie sich strukturell und elektronisch doch signifikant. Diese Unterschiede werden besonders deutlich, wenn man das Donoratom und die kinetischen und thermodynamischen Eigenschaften der Bindung an Akzeptoren betrachtet.

Die Frage nach der Art des Donoratoms ist schnell beantwortet. Die meisten n -Donor-Lewis-Basen enthalten Donoratome aus den Gruppen 15 und 16 wie Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor oder Schwefel. Als bemerkenswerte Ausnahmen wurden nucleophile Übergangsmetallspezies mit Cobalt- und Eisenzentren^[39] sowie N -heterocyclische Carbene bekannt.^[40] Die Energetik von Donorwechselwirkungen ist schwieriger zu beschreiben. Genau wie die Entwicklung einer thermodynamischen Skala der Lewis-Acidität war auch die Entwicklung einer Skala der Lewis-Basizität eine schwierige Aufgabe. Eine solche Skala würde die Entwicklung von Lewis-Base-katalysierten Reaktionen voranbringen, doch die Auswertung der entsprechenden Messungen wird durch mehrere Faktoren kompliziert: 1) Die Stärke der Wechselwirkungen muss sich auf einen bestimmten Akzeptor beziehen, 2) die Beiträge sterischer Effekte sind zu vereinheitlichen, 3) sekundäre Solvenswechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, und 4) chemische Reaktionen zwischen dem Donor und dem Akzeptor können auftreten.

Die bekannten Skalen der Lewis-Basizität enthalten jeweils Voraussetzungen bezüglich des Akzeptors und der Existenz sekundärer Wechselwirkungen, die ihre allgemeine Anwendbarkeit einschränken. Auch wenn diese Skalen keine einheitliche Quantifizierung geben können, stellen sie eine

konsistente qualitative Reihenfolge der Lewis-Basen dar und bieten Richtlinien für die Katalysatorwahl und -optimierung.

Da die gebräuchlichsten Lewis-Basen auch häufig verwendete organische Lösungsmittel sind, können in manchen Fällen physikalische Kenngrößen von Solventien genutzt werden, um die relative Donorstärke abzuschätzen. Als Richtwerte wurden die Trouton-Konstante, die den Grad der Assoziation zwischen Molekülen bewertet, der Innendruck (π) oder die Dielektrizitätskonstante (ϵ) verwendet.^[41] Diese Skalen sind zwar interessant, weil sie die Festlegung auf eine Bezugssäure vermeiden, gleichzeitig ist das aber auch ihr Hauptnachteil. Außerdem ist, wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt wurde, die Berücksichtigung der Akzeptoreinheit jedes Addukts der wichtigste definierende Faktor zur Bestimmung der katalytisch signifikanten Wechselwirkungen.

Eines der am häufigsten verwendeten Verfahren zur Beurteilung der relativen Stärke von Lewis-Basen beruht ironischerweise auf dem pK_s -Wert,^[42] weil für diese Skala – die sich auf das Proton, die Brønsted-Säure, bezieht^[43] – die meisten Daten vorliegen. Der schwerwiegendste Nachteil dieser Skala der Lewis-Basizität besteht darin, dass sie sterische Wechselwirkungen außer Acht lässt. Sie ist demzufolge kein gutes Modell für häufig verwendete Lewis-Säuren wie Bortrifluorid (BF_3) oder Zinntetrachlorid ($SnCl_4$).

Eine üblichere Skala für Lewis-Säuren mit praktischer Bedeutung ergeben die von Gutmann entwickelten Donorzahlen (donicity number, DN).^[24,44] Je nach Art der Lewis-Säure beruht diese Skala auf zwei experimentellen Meßwerten: der Enthalpie der Adduktbildung zwischen $SbCl_5$ und einer Lewis-Base in verdünnter 1,2-Dichlorethan-Lösung und der chemischen Verschiebung des ^{23}Na -NMR-Signals für das Addukt einer Lewis-Base mit $NaClO_4$. Obwohl diese Skala breite Anwendung fand, weil sie synthetisch relevante Lewis-Säuren berücksichtigt, wurde sie aus mehreren Gründen kritisiert. Die wichtigsten Punkte sind: 1) Bedenken in Bezug auf Wechselwirkungen zwischen $SbCl_5$ und dem Solvens, 2) der Einfluss sterischer Eigenschaften der Lewis-Base auf die Bildungsenthalpie und 3) das Auftreten von Nebenreaktionen zwischen bestimmten Lewis-Basen und $SbCl_5$. Dennoch scheint sich diese Kritik nur gegen einzelne Werte, besonders aus Messungen für extrem schwache oder starke Lewis-Basen, und nicht gegen die Methode im Allgemeinen zu richten.

Eine zweite kalorimetrische Untersuchung der Lewis-Basizität nutzt ein ähnliches experimentelles Verfahren, wie es für die DN-Skala verwendet wurde. Maria und Gal entwickelten eine Skala, die auf den Bildungsenthalpien der Komplexe zwischen einer Donoreinheit und BF_3 in verdünnter Dichlormethanolösung beruht.^[45] Diese Skala berücksichtigt unmittelbar die bei der DN-Skala erhobenen Bedenken, indem sie die Werte in zwei verschiedenartigen Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 und Nitrobenzol) vergleicht und anhand von Kontrollversuchen die Beiträge von unerwünschten Nebenreaktionen verringert. Das Problem wechselnder sterischer Beiträge zur Bildungsenthalpie bleibt, sollte aber den Autoren zufolge für die kleine Lewis-Bezugssäure gering sein und sich auf qualitative Schlussfolgerungen nicht stark auswirken. Diese Skala liefert die gleichen qualitativen Ergebnissen wie die DN-Skala von Gutmann.

Während die Verwendung von pK_s -Werten und spezifischen kalorimetrischen Daten immer an eine Lewis-Bezugssäure gebunden ist, gestattet die allgemeine E/C-Skala von Drago eine echte quantitative Vorhersage der Stärke einer Säure-Base-Wechselwirkung.^[46] Die E/C-Skala bestimmt für den Donor wie für den Akzeptor zwei Parameter: Die Größe E steht für die Fähigkeit der Spezies, eine elektrostatische Bindung einzugehen, die Größe C für die Fähigkeit derselben Spezies, eine kovalente Bindung einzugehen. Viele dieser Werte wurden experimentell durch Messung der Bildungsenthalpie von Säure-Base-Addukten bestimmt. Durch Verknüpfen dieser Parameter in der Gleichung $\Delta H_{AB} = E_A E_B + C_A C_B$ lässt sich die Bildungsenthalpie eines bestimmten Säure-Base-Addukts berechnen. Diese Methode vermeidet auch einen Schwachpunkt von anderen kalorimetrischen Verfahren, da sie nicht auf einer einzigen Lewis-Säure als Akzeptor beruht, allerdings bestehen Bedenken bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf ionische Systeme.^[47] Obwohl die E/C-Methode ein wirksames Hilfsmittel ist, wird sie in der organischen Synthesechemie selten verwendet.

Mithilfe von Verfahren wie der Kalorimetrie,^[44–46] der NMR-Spektroskopie^[48] und der Ionencyclotronresonanz-(ICR)-Spektroskopie^[49] wurden weitere Skalen für spezifische Lewis-Säuren entwickelt, die zwar meist begrenzt sind, aber im Großen und Ganzen mit den zuvor besprochenen Skalen übereinstimmen. Tatsächlich ergibt ein Vergleich mit verschiedenen Methoden ermittelter Werte eine gewisse Übereinstimmung und belegt damit die allgemeine Anwendbarkeit dieser Skalen für die meisten qualitativen Zwecke (Tabelle 2).^[50]

Tabelle 2: Vergleich von Lewis-Basizitätsskalen.

Nr.	Base	$\epsilon^{[a]}$	$pK_{BH}^{[b]}$	DN ^[c]	DN ^[d]	$E_B^{[e]}$	$C_B^{[e]}$	$k_{rel}^{[f]}$
1	NEt_3	2.42	10.8	61.0	135.87	0.991	11.09	–
2	Et_2O	4.20	–3.8	19.2	77.87	0.963	3.25	–
3	$EtOAc$	6.02	ca. –4	17.1	75.55	0.987	2.33	–
4	CH_2Cl_2	8.93	–	0	–	–	–	–
5	Pyridin	12.91	5.21	33.1	128.08	1.17	6.40	0.10
6	Aceton	20.56	–2.9	17.0	76.03	0.987	2.33	–
7	HMPA	29.6	–	38.8	117.53	1.52	3.55	9900
8	CH_3CN	35.94	–10	14.1	60.39	0.886	1.34	–
9	DMF	36.71	–1.2	26.6	110.49	1.32	2.58	0.81
10	DMSO	46.45	–1.8	29.8	105.34	1.34	2.85	–
11	PNO	–	0.79	–	–	1.34	4.52	66

[a] Relative Dielektrizitätskonstante, 23 °C.^[41] [b] pK_s in Wasser.^[42] [c] ΔH_b mit $SbCl_5$ in 1,2-Dichlorethan.^[44] [d] ΔH_b mit BF_3 in Dichlormethan.^[45] [e] Lit. [48]. [f] Reaktionsgeschwindigkeit mit Me_3SiOTf .^[48]

Die Stärke einer Lewis-Base hängt direkt mit der Leichtigkeit der Adduktbildung zusammen, sei es durch $n-\pi^*$ -, $n-\sigma^*$ - oder $n-n^*$ -Wechselwirkung. Für diesen Gleichgewichtsprozess gilt: Je größer der Enthalpiegewinn bei der Bildung des Addukts ist, desto größer ist seine Gleichgewichtskonzentration, und desto größer ist folglich der Einfluss auf die Geschwindigkeit der Lewis-Base-katalysierten Reaktion. In der folgenden Diskussion werden viele Reaktivitätserhöhungen, die durch Modifizierung eines Katalysators erzielt werden, mit der Stärke der Lewis-Base erklärt.

4. Umfang des Aufsatzes

Nach der detaillierten Definition des Begriffs Lewis-Base-Katalyse ist es nun hilfreich zu klären, was in den folgenden Abschnitten behandelt wird. Wir haben die grundlegendste Definition einer Lewis-Base als „einer Verbindung, die ein doppelt besetztes Orbital nutzt, um eine Reaktion auszulösen“ übernommen.^[4] In allen folgenden Beispielen leitet die Lewis-Base durch Bindung an einen der stöchiometrischen Reaktionspartner eine Reaktion ein, erleichtert und beschleunigt Bindungsänderungen und wird anschließend freigesetzt, um erneut in den Katalysezyklus einzutreten. Die wichtigste Gruppe Lewis-Base-katalysierter Reaktionen, die hier aber nicht besprochen wird, ist die „ligandenbeschleunigte Katalyse“. Demnach werden Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit basischen Liganden sowie stöchiometrische Reaktionen von Organometallverbindungen in Gegenwart koordinierender Liganden nicht diskutiert. Bei vielen der folgenden Beispiele wird ein Grund dafür angegeben, warum bestimmte Reaktionsklassen besprochen werden.

5. Beispiele für die Lewis-Base-Katalyse: die $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung

Frühe Lewis-Base-katalysierte Reaktionen stehen in engem Zusammenhang mit bekannten Methoden zur Addition stark basischer, anionischer Reagentien an ungesättigte funktionelle Gruppen von organischen Verbindungen. Durch Addition polarer Organometallreagentien an Carbonylverbindungen oder α,β -ungesättigte Systeme entstehen direkt anionische Zwischenstufen, die im Allgemeinen protoniert oder durch andere Elektrophile abgefangen werden. Die Zugabe starker neutraler Lewis-Basen zu diesen Substraten führt dagegen zu hoch reaktiven zwitterionischen Intermediaten, deren zusätzliche Reaktivität in neuartigen Bindungsbildungsverfahren genutzt werden kann.

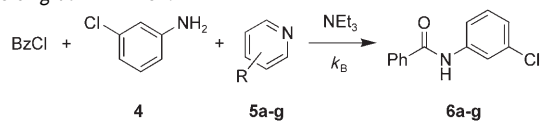
5.1. Elektrophile Aktivierung durch $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkungen

5.1.1. Lewis-Base-katalysierte Acylierungen

Die Acylierung von Alkoholen und Aminen ist eine verbreitete Umwandlung, die durch zahlreiche Katalysatoren wie Enzyme, Brønsted-Basen, Brønsted-Säuren und Lewis-Säuren beschleunigt wird. Eine klassische Methode zur Acylierung von Alkoholen verwendet Pyridin, das ursprünglich als allgemeiner basischer Katalysator betrachtet wurde, und ein Säurechlorid oder Anhydrid.^[51] Die Reaktionsbedingungen sind zwar mild, aber die Umsetzungen verlaufen besonders mit sterisch gehinderten sekundären und tertiären Alkoholen langsam.

Seit Mitte der 1960er Jahre konzentrierten sich die Arbeiten auf die Entwicklung wirksamerer Katalysatoren für diese Umwandlung. So erzielten Litvinenko und später Steglich und Mitarbeiter mit donorsubstituierten Pyridinen wesentlich höhere Reaktionsgeschwindigkeiten (Tabelle 3).^[52] Hammett-Studien zur Acylierung von Anilinen in Gegenwart

Tabelle 3: Untersuchungen zur Geschwindigkeit der pyridinkatalysierten Acylierung von Anilinen.



Nr.	R	k_B [$\text{L}^2 \text{mol}^{-2} \text{s}^{-1}$]	$\text{p}K_S$ (H_2O)	σ
1	3-NO ₂ (5a)	0.0231	0.81	0.710
2	3-Cl (5b)	0.0893	2.84	0.373
3	H (5c)	1.80	5.17	0
4	2-Me (5d)	0.0987	5.97	−0.170
5	3-Me (5e)	3.80	5.68	−0.069
6	4-Me (5f)	3.80	6.02	−0.170
7	4-NMe ₂ (5g)	10.0	9.58	−0.830

substituierter Pyridine ergaben, dass Substituenten in *meta*- und *para*-Position die Reaktion stark beschleunigen ($\rho = -3.74$, $R^2 = 0.985$). Diese Untersuchungen führten schließlich zu DMAP (**5g**) als einem hoch wirksamen Katalysator.^[53] Die meisten späteren Entwicklungen auf diesem Gebiet, ob aktivere achirale oder chirale Katalysatoren, hielten an dem ursprünglichen 4-Aminopyridin-Gerüst fest.^[54]

Mit dem Aufkommen dieser Katalysatoren ergaben sich auch neue Einblicke in den Mechanismus der Acylierung. Zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit, den Werten für den Hammett-Parameter σ und dem $\text{p}K_S$ -Wert wurden lineare Beziehungen nachgewiesen, die allerdings bei 2-substituierten Pyridinen versagten. Mit 2-Methylpyridin ist die Reaktionsgeschwindigkeit trotz geringer Änderungen des σ - und des $\text{p}K_S$ -Werts fast 100-mal kleiner als mit 3- oder 4-Methylpyridin. Die drastisch unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten mit 4- und 2-Methylpyridin lassen sich nicht mit einer einfachen Brønsted-Säure-Katalyse erklären. Daher wurde ein alternativer Mechanismus für eine Lewis-Base-Katalyse formuliert, der durch zahlreiche Untersuchungen der vergangenen 30 Jahre gestützt wird (Abbildung 3).^[55]

Die Reaktion wird durch den Angriff des Pyridin-Stickstoffatoms auf einen Acyldonor wie Acetanhydrid eingeleitet, der zur Bildung eines hoch elektrophilen N-Acylpyridiniumions **I** führt. Für das Auftreten dieser aktivierten Spezies sprechen IR- und UV-spektroskopische sowie kristallographische Untersuchungen. Die planare Struktur des Ions er-

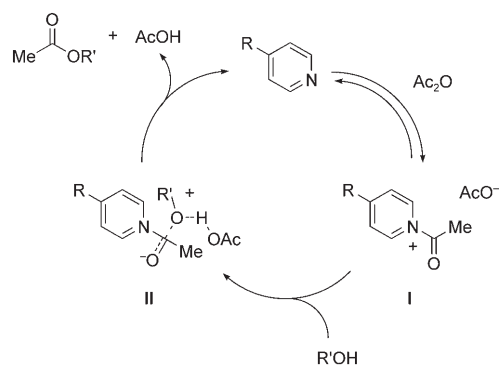


Abbildung 3. Mechanismus für pyridinkatalysierte Acylierungen.

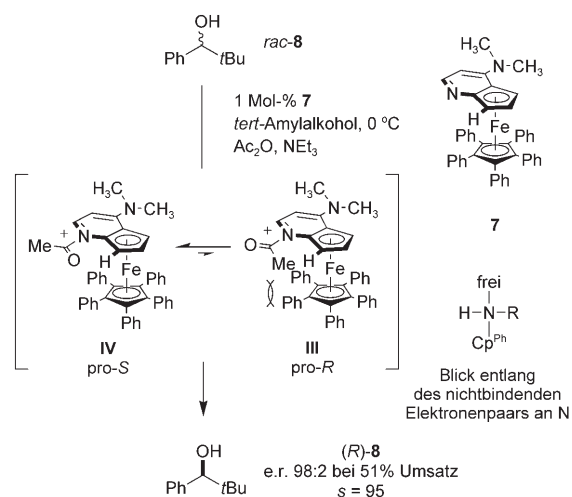
klärt die überraschend niedrige Reaktivität von 2-substituierten Pyridinkatalysatoren: Um die Konjugation zwischen dem Donorsubstituenten und der Acylgruppe zu maximieren, muss eine vollständig planare Konformation erreicht werden. Ein 2-Substituent in 2-Stellung führt zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen und dreht die Acylgruppe aus der Ebene des Moleküls, sodass dieses destabilisiert wird. Neuen Rechnungen zufolge wirkt sich die Stabilität des N-Acylpyridiniumions **I** und damit die Lage des Anfangsgleichgewichts direkt auf die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit aus.^[55b]

Diese hoch elektrophile Zwischenstufe wird nach ihrer Bildung vom Substrat angegriffen, wobei die Spezies **II** entsteht. Obwohl **II** meist als eine klassische Zwischenstufe in der Acylübertragung formuliert wird, lassen neuere Rechnungen darauf schließen, dass es sich um den Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts handelt.^[55b] Der Zerfall von **II** durch Deprotonierung unter Freisetzung des acylierten Produkts und des Katalysators schließt den Katalysezyklus. Um den Lewis-basischen Katalysator vor einer Protonierung durch die im geschwindigkeitsbestimmenden Protonentransferschritt gebildete Säure zu schützen, ist im Allgemeinen die Zugabe einer Hilfsbase wie Triethylamin in stöchiometrischer Menge erforderlich.

Obwohl die Wirkung einer Lewis-Base den Hauptbeitrag zur Katalyse dieser Umwandlung liefert, findet offensichtlich auch eine Brønsted-Base-Katalyse statt. Die von Null verschiedenen Werte des Brønsted-Parameters β für die Reaktionen von Alkoholen ($\beta_{\text{MeOH}} = 0.20$) und Aminen ($\beta_{\text{Morpholin}} = 0.6$) lassen auf die Beteiligung des Protonentransfers im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt schließen. Neuere Experimente und Rechnungen haben zur Klärung der Aufgabe des Protonentransfers bei diesen Reaktionen beigetragen. So haben Albert und Mitarbeiter nachgewiesen, dass sich das Gegenion des N-Acylpyridiniumions stark auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirkt.^[56a] Basischere Gegenionen wirken beschleunigend ($k_{\text{rel.}}: \text{CN} \gg \text{OAc} > \text{Cl}$), und auch die Hilfsbase hat einen deutlichen Einfluss auf die Acylierungsgeschwindigkeit.

Die Identifizierung dieser Acylierung als Lewis-Base-katalysierte Reaktion bot eine Grundlage für die Entwicklung einer katalytischen enantioselektiven Methode. Einer der bekanntesten Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen und Aminen durch Acylierung ist das von Fu und Mitarbeitern entwickelte chirale DMAP-Derivat **7** (Schema 6).^[57] In Gegenwart von **7** gelingt die kinetische Racematspaltung sekundärer Arylalkyl- und Alkenylalkylalkohole mit hoher Selektivität.

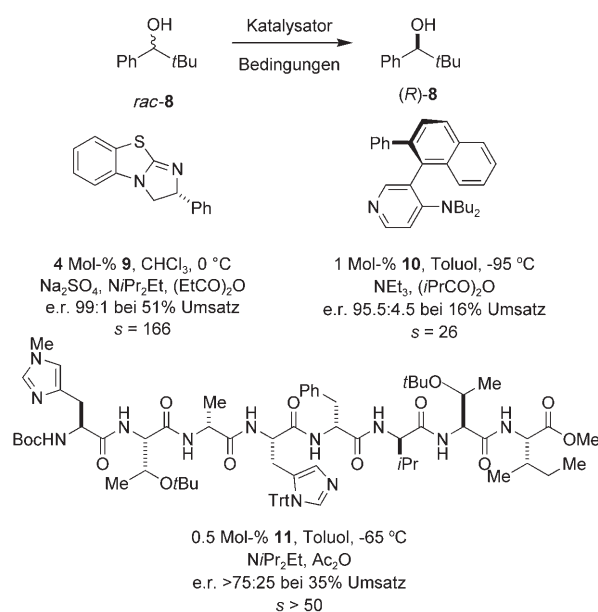
Das Designprinzip dieser Katalysatorklasse leitet sich aus der Struktur der acylierten Katalysatorzwischenstufe ab. Aus der Seitenansicht entlang der C-N-Achse der Acylgruppe wird deutlich, dass ein Nucleophil von der Oberseite des Katalysators angreifen sollte, weil die Unterseite durch den sperrigen Cyclopentadienylring blockiert ist. Allerdings kann keine Differenzierung zwischen den beiden diastereotopen Seiten der Acylgruppe erfolgen, es sei denn, es wird nur ein Konformer des acylierten Katalysators gebildet. Im Fall von **7** benachteiligen ungünstige Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten an der Acylgruppe und dem *ortho*-Proton am



Schema 6. Durch ein chirales Pyridinderivat katalysierte kinetische Racematspaltung von Alkoholen.

benachbarten Ring das Prä-*R*-Konformer **III** stark. Die Reaktion verläuft daher über das Prä-*S*-Konformer **IV**, und die Selektivität ist hoch. Die Fähigkeit eines bestimmten Komplexes, ein einzelnes Konformer der acylierten Zwischenstufe zu bilden, hängt direkt mit seinem Erfolg als chiraler Katalysator zusammen.

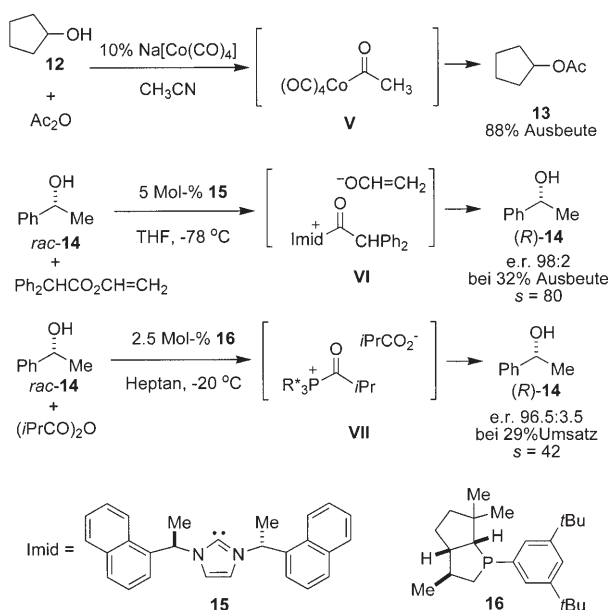
Die Verwendung der chiralen Lewis-Base **7** in kinetischen Racematspaltungen weckte großes Interesse an ähnlichen Katalysatorstrukturen (Schema 7). Eine umfangreiche Reihe von Pyridin abgeleiteter Katalysatoren mit Chiralitätszentren^[58] und -achsen^[59] zeigt ähnliche Selektivität wie die ursprünglichen chiralen DMAP-Derivate. Auch andere Klassen von Stickstoffheterocyclen, wie das von Birman und Mitarbeitern entwickelte **9**, waren hoch selektiv.^[60] Der Einbau von N-Alkylimidazolen in synthetische Peptide (wie in **11**) durch



Schema 7. Chirale Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen. Trt = Triphenylmethyl.

die Arbeitsgruppe von Miller führte zu einer Klasse von Katalysatoren, die auf Substrate abgestimmt werden können und dadurch hohe Selektivitäten erzielen.^[61] In den meisten Fällen wurde auch die Struktur des Acylierungsmittels optimiert, um die Selektivität zu steigern. Diese Abhängigkeit wurde darauf zurückgeführt, dass bei Verwendung eines einfachen Acyldonors zum einen die Konformation der acylierten Katalysatorzwischenstufe nur schlecht beeinflusst werden kann^[57] und zum anderen Konkurrenzreaktionen auftreten können.^[55]

Über die vielseitigen Stickstoff-Lewis-Basen hinaus ist eine Reihe von Katalysatoren verfügbar, die die Reaktion über ähnliche acylierte Zwischenstufen beschleunigen (Schema 8): Cobaltationen,^[62] N-heterocyclische Carbene

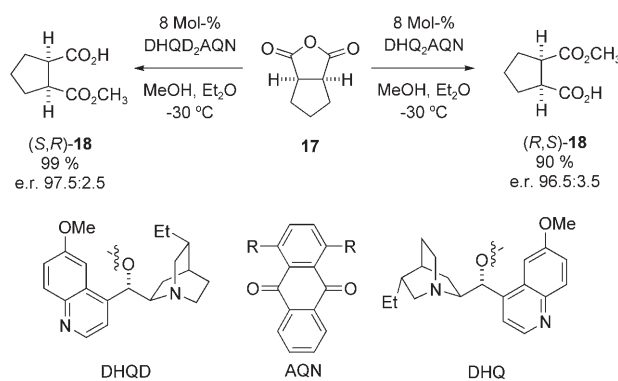


Schema 8. Unterschiedliche Lewis-Base-Katalysatoren für die Acylierung von Alkoholen.

(NHCs)^[63] und Phosphane^[64] sind ebenfalls wirksame Katalysatoren für diese Acylierungen. Besonders erwähnenswert ist die phosphankatalysierte kinetische Racematspaltung von Alkoholen. Diese Reaktionen benötigen keine Hilfsbase, um die Desaktivierung des Katalysators durch Protonierung zu verhindern; die Divergenz zwischen Brønsted- und Lewis-Basizität ermöglicht die Entwicklung einfacherer Syntheseverfahren. Man nimmt an, dass die Reaktionen aber noch nach ähnlichen Mechanismen verlaufen, obwohl das oben diskutierte N-Acylpyridiniumion durch eine andere acylierte Katalysatorzwischenstufe ersetzt wurde. Spektroskopische Untersuchungen durch Vedejs und Mitarbeiter mit Tri-*n*-butylphosphan sprechen dafür, dass die aktive Spezies in phosphankatalysierten Acylierungen ein acyliertes Phosphoniumion **VII** ist.^[65] Durch Einbetten des Lewis-basischen Zentrums in eine chirale Umgebung, z. B. im Katalysator **16**, können bei der kinetischen Spaltung sekundärer Alkohole ähnliche Selektivitäten erhalten werden. Sperrige Acylierungsreagentien sind erforderlich, um das Verhältnis zwischen den beiden

Konformeren der acylierten Katalysatorzwischenstufe zu verbessern.

In Anbetracht der großen Vielfalt an Katalysatoren für diese Umwandlung ist die Grenze zwischen Brønsted- von Lewis-Base-katalysierten Prozessen mit Sorgfalt zu ziehen. Ein ausgezeichnetes Beispiel stammt aus Untersuchungen über die Desymmetrisierung von *meso*-Anhydriden mit Cinchona-Alkaloiden (Schema 9), die ursprünglich von Oda und anderen untersucht wurden.^[66] Neuere Untersuchungen durch Deng und Mitarbeiter haben ergeben, dass diese Methode hoch selektive Desymmetrisierungen zahlreicher Anhydridstrukturen ermöglicht.^[67] Bei oberflächlicher Betrachtung lässt sich nur ein kleiner Unterschied zwischen dieser Umwandlung und den zuvor beschriebenen Racematspaltungen durch Acylierung erkennen, mechanistische Studien durch Oda haben aber gezeigt, dass diese Reaktionen wahrscheinlich als allgemeine Basenkatalyse verlaufen und nicht als Lewis-Base-Katalyse. Das große k_H/k_D -Verhältnis von 2.3 für MeOD liegt in der Größenordnung des entsprechenden Werts von 3 für allgemein basenkatalysierte Esterhydrolysen. Die stärkere sterische Abschirmung des Chinuclidin-Stickstoffatoms schwächt seine Lewis-Basizität, ohne sich auf die Brønsted-Basizität auszuwirken. Diese Untersuchung kann auch den Mechanismus ähnlicher Umwandlungen infrage stellen, die Oriyama und Mitarbeiter zur kinetischen Racematspaltung von Alkoholen mit chiralen tertiären Aminen ausführten.^[68] Demnach sollte die Differenzierung von *meso*-Diolen über das Acylammoniumsalz eines von Prolin abgeleiteten Katalysators verlaufen, was aber aufgrund fehlender spektroskopischer Hinweise unwahrscheinlich ist.



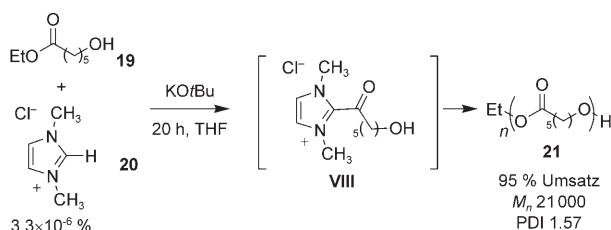
Schema 9. Katalytische Desymmetrisierungen von *meso*-Anhydriden.

5.1.2. Elektrophile Reaktionen von acylierten Lewis-Base-Katalysatoren: weitere Anwendungen

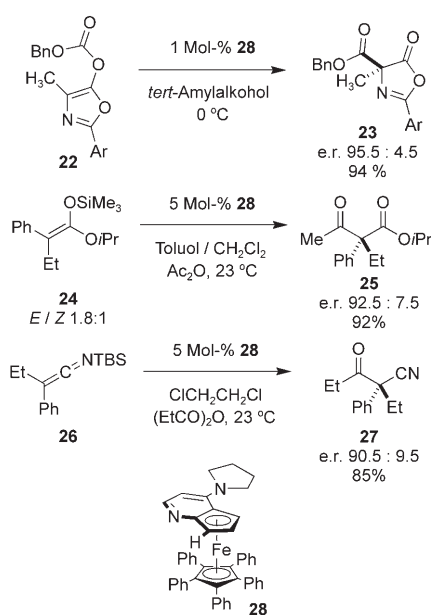
Die große Vielfalt an Katalysatoren für die Acylierung von Alkoholen und Aminen über hoch elektrophile acylierte Katalysatorspezies war ein Hinweis darauf, dass derartige Zwischenstufen über einfache kinetische Racematspaltungen hinaus auch für zahlreiche weitere Bindungsbildungsreaktionen verwendet werden könnten. So erhielten Waymouth und Mitarbeiter durch effiziente NHC-katalysierte Umeste-

ungen Polyester mit einstellbaren Molekülmassen und niedrigen Polydispersitäten (Schema 10).^[69]

Durch den Angriff eines geeigneten Nucleophils auf die acylierte Katalysatorzwischenstufe können C-C-Bindungen geknüpft werden (Schema 11). Fu und Mitarbeiter berichte-



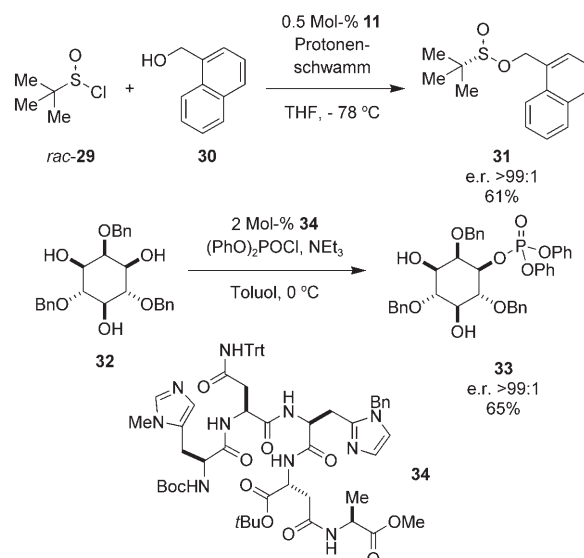
Schema 10. Lewis-Base-katalysierte Polymerisationen von Hydroxyestern.



Schema 11. Lewis-Base-katalysierte Acylierungen von Kohlenstoffnucleophilen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

ten über die Reaktion eines O-Acyllactons **22** mit einem chiralen DMAP-Analogon **28**, bei der ein quartäres Chiralitätszentrum mit hoher Enantiomerenreinheit aufgebaut wird.^[70] In neueren Arbeiten wurde das Verfahren auf Furane, Benzofuranone und Oxindole angewendet und als allgemeine Methode zum Aufbau quartärer Kohlenstoffchiralitätszentren etabliert.^[71] In einer ähnlichen Arbeit wurde beschrieben, dass N-Acylpyridiniumionen auch durch Silylketenacetale und Silylketenimine abgefangen werden können; dabei werden ebenfalls durch Lewis-Base-Katalyse quartäre Kohlenstoffchiralitätszentren gebildet.^[72]

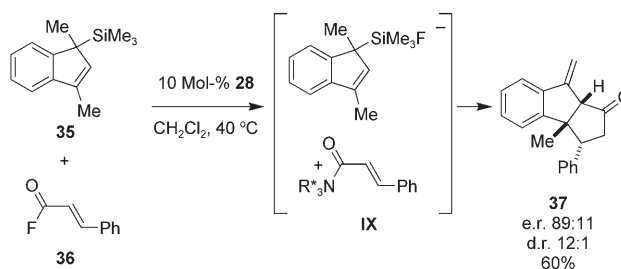
Neuartige Anwendungen dieser allgemeinen Reaktion betreffen Nucleophile mit anderen Strukturen (Schema 12). So wurden analoge Reaktionsverläufe für Sulfonylierungen^[73] und Phosphorylierungen^[74] beschrieben. Die besten Kataly-



Schema 12. Lewis-Base-katalysierte Sulfonylierungen und Phosphorylierungen. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

satoren für beide Reaktionen hatten sich bereits in einfachen Acylierungen als wirksam und selektiv erwiesen.

Weitere Untersuchungen zu dieser Klasse $n-\pi^*$ -Lewis-Base-katalysierter Reaktionen führten auch zu neuen Reaktivitätsmustern (Schema 13).^[75] Umsetzungen mit α,β -ungesättigten Acylfluoriden haben ergeben, dass die erhöhte Elektrophilie in N-Acylpyridiniumionen nicht unbedingt am *ipso*-Kohlenstoffatom lokalisiert ist: Bei der Reaktion von Cinnamylfluorid mit dem Allylsilan **35** ermöglicht eine erhöhte Elektrophilie am β -Kohlenstoffatom die konjugierte Addition des Allylsilans in **IX**. Das so entstandene Enolat zerfällt anschließend unter Bildung eines Ketens, das mit der anhängenden C=C-Bindung intramolekular mit guter Ausbeute und Stereoselektivität zum tricyclischen Produkt **37** reagiert.



Schema 13. Lewis-Base-katalysierte Sequenz aus Allylierung und Acylierung.

5.2. Nucleophile Aktivierung durch $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen

5.2.1. Nucleophile Reaktionen von acylierten Lewis-Base-Katalysatoren

In den oben beschriebenen Lewis-Base-katalysierten Acylierungen wirkt das intermediäre N-Acylpyridiniumsalz

als Acyldonor und allgemeiner Basenkatalysator. Die Überführung eines Anhydrids oder Säurehalogenids in ein gewissermaßen difunktionelles Reagens ist die Ursache für die hohe Reaktivität derartiger Katalysatoren.

Die Addition von Cyanformaten an Carbonylgruppen stellt eine weitere interessante Anwendung der Lewis-Base-Katalyse dar, die aber nach einem anderen Mechanismus verläuft (Abbildung 4). Bei dieser Reaktion entsteht durch

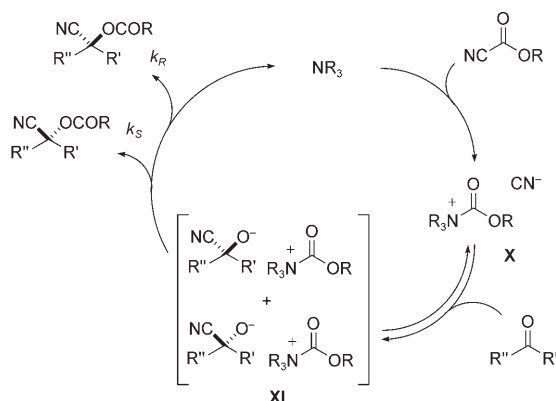
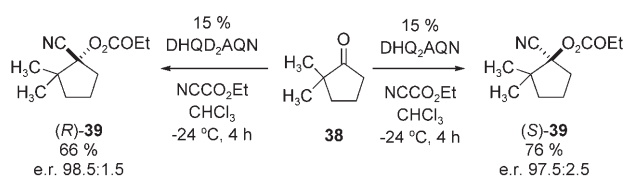


Abbildung 4. Mechanismus von Lewis-Base-katalysierten Cyanoformylierungen.

den Angriff eines Lewis-basischenamins auf das Cyanformat eine hoch reaktive Zwischenstufe **X** aus einem elektrophilen N-Alkoxycarbonylammonium-Kation und einem eher nucleophilen als basischen Cyanid-Anion. Die Addition dieses Anions an eine C=O-Bindung mit nachfolgendem Abfangen des entstandenen Alkoxids mit dem N-Alkoxycarbonylammoniumion führt unter Freisetzung des Lewis-Base-Katalysators zur Bildung eines Cyanhydrinderivats. Wie Poirier und Mitarbeiter gezeigt haben, kann ein sekundäres Amin die Addition eines Cyanformats an die C=O-Bindung eines Ketons vermitteln.^[76]

Die Entdeckung dieser Reaktion ließ zunächst an mögliche Anwendungen in der Schutzgruppenchemie denken, neuere Untersuchungen ergaben jedoch eine Methode zur asymmetrischen Synthese unter Verwendung von Cinchona-Alkaloiden. Mit zahlreichen cyclischen und acyclischen Ketonen erhielten Deng und Mitarbeiter die zugehörigen Produkte in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 14).^[77] Obwohl für die Reaktion ein einfacher Mechanismus postuliert wurde, lassen die Ergebnisse auf eine kompliziertere Situation schließen, weil die Enantioselektivität zeitabhängig ist. Das wurde damit erklärt, dass die anfängliche Cyanidaddition reversibel verläuft, während die Carbonat-Bildung der geschwindigkeits- und konfigurations-



Schema 14. Lewis-Base-katalysierte Cyanoformylierung von Ketonen.

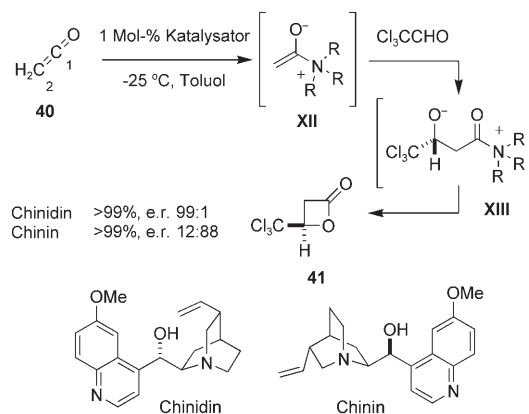
bestimmende Schritt ist. Diese Hypothese ist insofern interessant, als sie davon ausgeht, dass das elektrophile chirale N-Alkoxycarbonylammonium-Ion eine dynamische Racematspaltung der intermediären Cyanhydrin-Alkoxide **XI** vermittelt.

5.2.2. Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Ketonen

Die Addition einer starken neutralen Lewis-Base an eine Carbonylgruppe ist nicht auf Reaktionen von Estern, Anhydriden, Formiaten und Säurechloriden beschränkt, sondern spielt auch in der Ketenchemie eine große Rolle. Ketene sind wegen ihrer hohen Reaktivität gegenüber Nucleophilen und Elektrophilen sowie in [2+2]-Cycloadditionen mit Alkenen seit langem von großem Interesse.^[78] Für die bekannte Addition von Alkoholen und Aminen an die C=C-Bindung von Ketonen wurden auch asymmetrische Varianten entwickelt.^[79] Allerdings gab es Diskussionen über den Mechanismus dieser Reaktionen, die in manchen Fällen unter Brønsted-Base-Katalyse zu verlaufen scheinen.^[80] Bei den [2+2]-Cycloadditionen lassen Untersuchungen eher auf eine Lewis-Base-Katalyse schließen. Man nimmt allgemein an, dass die Lewis-Base zur Bildung eines zwitterionischen Enolatintermediats mit erhöhter Elektrophilie an C1 und erhöhter Nucleophilie an C2 führt.

Die Verwendung chiraler Amine zur Beschleunigung der [2+2]-Cycloadditionen von Ketonen mit aktivierten Aldehyden war in den letzten 50 Jahren Gegenstand zahlreicher präparativer Untersuchungen.^[81] Die Versuche, eine asymmetrische Lewis-Base-katalysierte Variante dieser formalen Cycloaddition zu entwickeln, reichen zurück bis zu den bahnbrechenden Arbeiten von Prelog, Pracejus, Wegler und Borrmann.^[82]

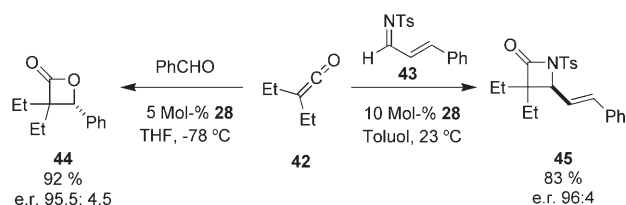
Anfang der 1980er Jahre begannen Wynberg und Staring mit einer systematischen Untersuchung der formalen Cycloaddition zwischen Ketonen und Aldehyden (Schema 15).^[83] Für diese Reaktion wird folgender Verlauf angenommen: Der Angriff desamins auf Keten (**40**) führt zur Bildung des hoch reaktiven Amidonumenolats **XII**, das dann an einen elektrophilen Aldehyd addiert. Dabei entsteht ein Alkoxid, das unter Ringschluss mit dem Acylammoniumfunktion in **XIII** und Abspaltung des Lewis-Base-Katalysators zum β -Lacton **41** reagieren kann. Klassische Arbeiten belegen, dass



Schema 15. Lewis-Base-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen von Ketonen.

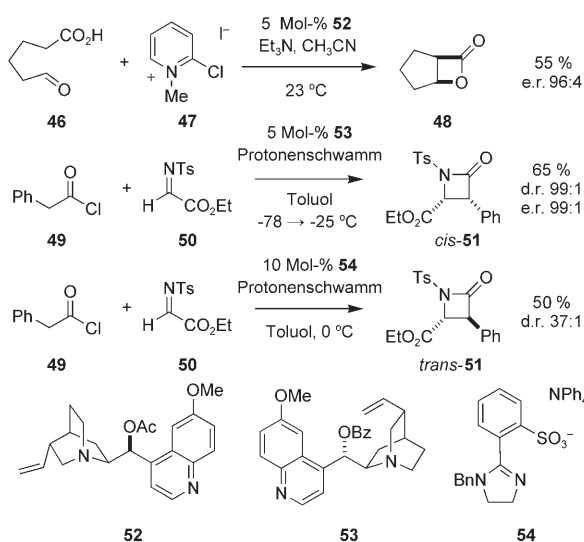
mit unterschiedlichen Alkaloidkatalysatoren beide Enantiomere des Produkts leicht erhältlich sind. Aus der späteren Strukturanalyse dieser Verbindungen in festem und gelöstem Zustand wurden abgeleitet, welche Faktoren die Stereoselektivität beeinflussen.^[84] Im Zusammenhang mit den bisher besprochenen Lewis-Base-katalysierten Reaktionen ist interessant, dass die erhöhte Nucleophilie an C2 für die C-C-Verknüpfung und die erhöhte Elektrophilie an C1 im abschließenden Cyclisierungsschritt wichtig sind.

Die Lewis-Base-Katalyse fand ferner Anwendung in asymmetrischen [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen und Iminen (Staudinger-Reaktion),^[85] wobei das Verfahren erheblich verbessert wurde. Für die Reaktion wurden zwei Hauptstrategien eingeführt: Eine beruht auf einer reinen Lewis-Base-Katalyse,^[86] die andere auf einer kombinierten Brønsted-/Lewis-Base-Katalyse.^[87] Unter reiner Lewis-Base-Katalyse mit chiralen DMAP-Analoga oder einem modifizierten Cinchona-Alkaloid verliefen die Reaktionen zuvor gebildeter Ketene hoch enantio- und diastereoselektiv (Schema 16).^[86]



Schema 16. Lewis-Base-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen von Aldehyden und Iminen.

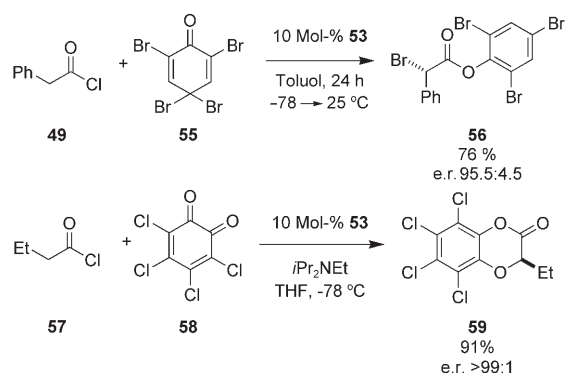
Die zweite Strategie umgeht die Verwendung von Ketenen und nutzt eine chirale Base, die zwei Aufgaben erfüllt: Sie wirkt an verschiedenen Stellen im Katalysezyklus als Brønsted- und als Lewis-Base-Katalysator (Schema 17). Als Ausgangsverbindung für das Keten wird bei diesen Reaktio-



Schema 17. Lewis-Base-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen mit in situ hergestellten Ketenen. Bz = Benzoyl, Ts = Toluolsulfonyl.

nen entweder eine Carbonsäure oder ein Säurechlorid eingesetzt. Aus Carbonsäuren wird das Keten mit *N*-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid (**47**)^[88] hergestellt, bei Säurechloriden führt die Freisetzung des Ketens über eine Deprotonierung und Bildung eines Aminhydrochlorids. Dieses Salz überträgt das Proton auf eine zweite, in stöchiometrischer Menge eingesetzte Brønsted-Base, z. B. Diisopropylethylamin. Dadurch kann die Lewis-Base wieder in den Katalysezyklus eintreten, an das Keten addieren und eine aktive Amidonumenolat-Zwischenstufe (vergleichbar mit **XII**) bilden. Ähnlich wie bei anderen Reaktionen bieten Cinchona-Alkaloide wie **52** oder **53** als basische Katalysatoren eine differenzierte chirale Umgebung, sodass die gewünschten β -Lactone oder -Lactame hoch enantio- und diastereoselektiv entstehen. Diese beiden Methoden, bei denen das Keten in situ erzeugt wird, führten zu hoch selektiven formalen Cycloadditionen, die bestehende Strategien ergänzen und Umsetzungen mit schwer zu isolierenden Ketenen ermöglicht. Darüber hinaus gelingen dank der Verwendung in situ erzeugter Ketene neue Reaktionen: So berichteten Gruppen um Calter und Romo, dass Cinchona-Alkaloide die Dimerisierung von Ketenen zu β -Lactonen effizient und hoch selektiv katalysieren.^[89]

Lectka und Mitarbeiter haben in situ erzeugte Ketene und ihre Reaktionen mit Haloniumion-Äquivalenten zu nicht-racemischen α -Halogenestern untersucht (Schema 18).^[90] Unter Lewis-Base-Katalyse gelang auch die erste [4+2]-Cy-



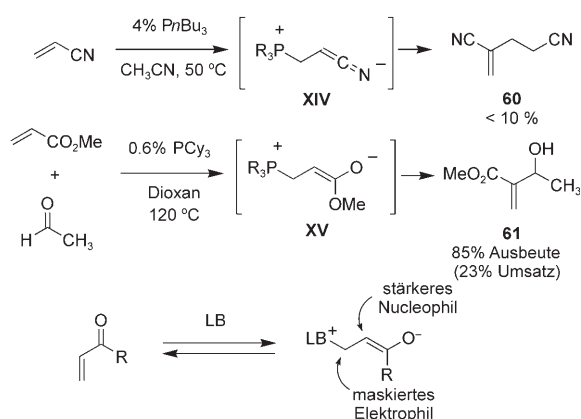
Schema 18. Lewis-Base-katalysierte α -Halogenierungen.

cloaddition eines Ketens mit einem *ortho*-Chinon, **58**, die wieder über ein ähnliches Amidonumenolat als Zwischenstufe verlief.^[91] Die Spaltung von **59** führte mit hohen Ausbeuten zu enantiomerenangereicherten α -Hydroxycarbonsäure-Derivaten.

5.2.3. Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion: Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Alkenoaten

Die Reaktionen von Ketenen sind nicht repräsentativ für die $n\text{-}\pi^*$ -Aktivierung, weil die $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung nicht unbedingt die Elektrophilie und die Nucleophilie der Zwischenstufe verstärken muss. Eine Reaktion, die ausschließlich durch die erhöhte Nucleophilie eines Lewis-Base-Addukts gesteuert wird, ist die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, die Umsetzung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen mit Al-

dehyden und Iminen (Schema 19).^[92] Starke Lewis-Basen wie Trialkylphosphane beschleunigen die Dimerisierung von α,β -ungesättigten Nitrilen.^[93] Die Annahme, dass die Reaktionen über hoch reaktive Carbanionen wie **XIV** oder **XV** als Inter-



Schema 19. Lewis-Base-Katalyse in der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

mediate verlaufen, verdeutlicht die Analogie zwischen dieser Umsetzung und der konjugierten Addition von polaren Organometallreagentien wie Organocupraten. Daher liegt es nahe, die zwitterionische Spezies mit Elektrophilen, z. B. mit Aldehyden, abzufangen, um ein selektiveres und produktives Verfahren zu ermöglichen.

Bei der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion werden normalerweise stark Lewis-basische Phosphane oder Amine, z. B. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), als Katalysatoren zugesetzt.^[94] Dennoch verlaufen diese Reaktionen langsam, sodass brauchbare Umsätze oft erst nach Tagen erreicht werden. Physikalische Methoden wie eine Druckerhöhung^[95] konnten das Problem zwar lösen, eine chemische Methode fehlte aber. In zahlreichen mechanistischen Studien wurde versucht, die geringen katalytischen Wirksamkeiten zu erklären. Da der Mechanismus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion jedoch kompliziert ist und stark von den Reaktionsbedingungen abhängt, zeichnete sich erst vor kurzem eine Lösung ab.

Der Katalysezyklus beginnt mit der konjugierten Addition eines Lewis-basischen Katalysators, z. B. DABCO, an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung (Abbildung 5). Dabei entsteht ein zwitterionisches Enolat **XVI**, in dem die Nucleophilie von C2 verstärkt ist. Diese Spezies greift dann den Aldehyd unter Bildung des zwitterionischen Alkoxids **XVII** an. Für das Auftreten dieser beiden reaktiven Intermediate sprechen die Isolierung wichtiger Zwischenstufen^[96] sowie NMR-^[97] und ESI-MS-Studien.^[98] Von hier führen zwei verschiedene Wege zu den beobachteten Produkten: Auf dem ersten Weg wird der Katalysezyklus durch einen Protonentransfer in **XVIII** und nachfolgende Eliminierung des Lewis-Base-Katalysators beendet. Der zweite Weg verläuft über den Angriff des Alkoxids **XVII** auf ein zweites Aldehydmolekül unter Bildung des zwitterionischen Halbacetals **XIX**, das den Protonentransfer und die anschließende Eliminierung des Lewis-Base-Katalysators erleichtert.^[99] Für den zweiten Me-

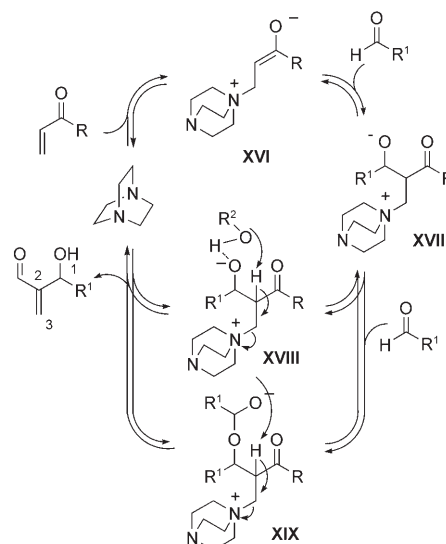


Abbildung 5. Mechanismus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

chanismus spricht das Auftreten von Dioxanonen als Produkten bei bestimmten Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen.^[99b]

Eine genauere Untersuchung der vermuteten Zwischenstufen ergibt, dass die niedrigen Reaktionsgeschwindigkeiten unter anderem auf die Stabilität des zwitterionischen Enolats **XVI** zurückzuführen sind. Ist das Alkoxid **XVII** einmal gebildet, kann es nach auf zweierlei Weise weiterreagieren: unter Eliminierung des Katalysators oder durch nucleophilen Angriff auf den Aldehyd. Wenn zusätzliche stabilisierende Wechselwirkungen fehlen, ist die Eliminierung des Katalysators aus dieser Zwischenstufe ein intramolekularer Prozess und somit kinetisch günstiger als ein intermolekularer nucleophiler Angriff. Eine geringe Gleichgewichtskonzentration des aktiven zwitterionischen Enolats äußert sich in einer niedrigen Geschwindigkeit für den C-C-Verknüpfungsschritt.

Nach der Bildung des zwitterionischen Aldolats **XVII** beeinflussen weitere Faktoren die Reaktionsgeschwindigkeit. Wenn kein Reagens vorhanden ist, das das Alkoxid in **XVII** abfangen kann, wird die C-C-Verknüpfung ganz ähnlich wie bei Aldoladditionen zu einem reversiblen Prozess, der erneut zu einer geringen Gleichgewichtskonzentration an **XVII** und einer niedrigen Geschwindigkeit für den nachfolgenden Schritt der Produktbildung führt.

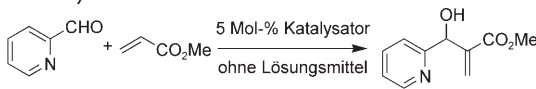
Diese thermodynamischen Verhältnisse sind einer der Gründe, warum die Reaktion so schwierig durchzuführen ist. So lassen sich auch die widersprüchlichen Ergebnisse von kinetischen Studien verstehen, in denen für den Aldehyd verschiedene Reaktionsordnungen ermittelt wurden, während die Reaktionen bezüglich der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung wie auch des Katalysators immer erster Ordnung sind.^[100] Kleinste Änderungen der Reaktionsbedingungen oder der elektronischen Eigenschaften des Aldehyds können die relativen Geschwindigkeiten grundlegender Reaktionsschritte verschieben. Neuere Untersuchungen lassen sogar darauf schließen, dass sich der geschwindigkeitsbe-

stimmende Schritt im Reaktionsverlauf ändert.^[101] Zunächst ist der Protonentransfer im zwitterionischen Alkoxid **XVII** geschwindigkeitsbestimmend, dagegen verläuft der Protonentransfer in späteren Reaktionsstadien – wenn sich eine signifikante Produktkonzentration aufgebaut hat – autokatalytisch, und die C-C-Verknüpfung wird zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Die Kenntnis der entscheidenden Bedeutung des Protonentransfers in **XVII** half bei der Entwicklung von Katalysatorsystemen für schnelle und effiziente Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen. Eine Strategie konzentriert sich noch immer auf die Verwendung einfacher Lewis-basischer Katalysatoren in Alkoholen als Lösungsmitteln; Untersuchungen belegen die drastischen Geschwindigkeitserhöhungen selbst gegenüber herkömmlichen polaren Solventien.^[102] Eine zweite Strategie nutzt Lewis-basische Katalysatoren mit Brønsted-sauren Gruppen. Die Diskussion dieser Reaktionen wird in zwei Abschnitte aufgeteilt: Hier besprechen wir nur Umsetzungen mit einfachen Lewis-basischen Katalysatoren. Methoden mit difunktionellen Katalysatoren, die zusätzlich über Wasserstoffbrücken bildende Gruppen verfügen, werden im Abschnitt 8.4 behandelt.

Eine Möglichkeit, die Geschwindigkeit der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion zu erhöhen, liegt in der Verwendung basischerer Katalysatoren. Mit zunehmender Basizität des Katalysators verschiebt sich das Anfangsgleichgewicht zwischen der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung und dem zwitterionischen Enolat nach rechts. Ungeachtet anderer Faktoren sollte sich eine Zunahme der Gleichgewichtskonzentration dieser Spezies in einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit ausdrücken. Nach Untersuchungen von Agarwal und Mitarbeitern besteht innerhalb einer Gruppe strukturell verwandter Amine zwischen dem pK_s -Wert und der Gesamtreaktionsgeschwindigkeit ein direkter Zusammenhang (Tabelle 4).^[103] Die Autoren wiesen ausdrücklich

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Basizität und Geschwindigkeit bei der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

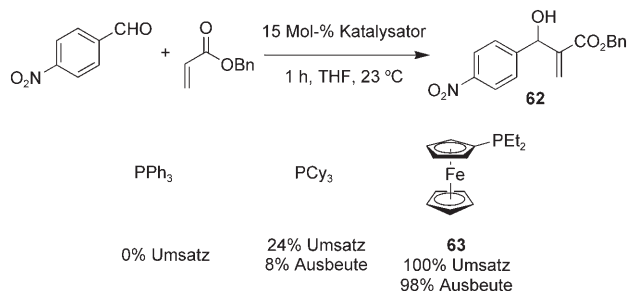


Katalysator	Geschwindigkeit [% min ⁻¹]	pK_s (H ₂ O)	k_{rel}
Chinuclidin	1.8	11.3	9.0
3-Hydroxychinuclidin	8.8×10^{-1}	9.9	4.3
3-Acetoxychinuclidin	3.1×10^{-2}	9.3	0.15
DABCO	2.1×10^{-1}	8.7	1

auf einen Unterschied zu früheren Studien hin: Dort war kein Zusammenhang zwischen dem pK_s -Wert und der Geschwindigkeit gefunden worden, weil pK_s -Werte aus Messungen in Wasser verwendet wurden.^[104] Mit den in DMSO bestimmten pK_s -Werten war dagegen ein eindeutiger Zusammenhang erkennbar.

Eine ähnliche Tendenz tritt häufig bei Untersuchungen von phosphankatalysierten Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen auf.^[105] Stark basische Alkylphosphane, z. B. Tri-*n*-butylphosphan (pK_s (H₂O) = 8.43) und Diphenylmethylphosphan

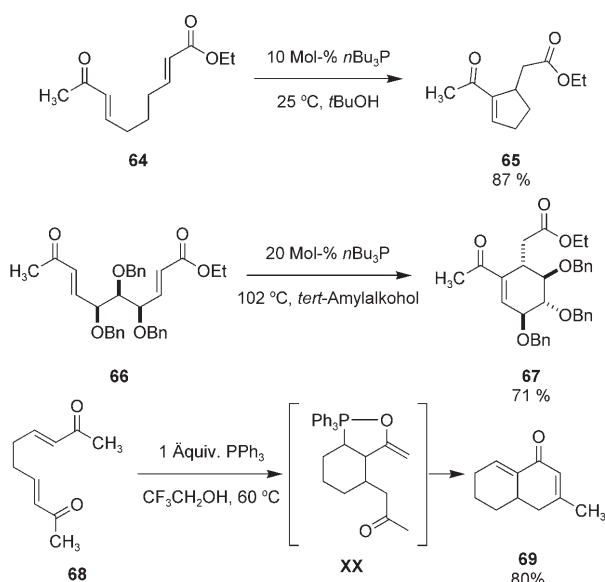
(pK_s (H₂O) = 6.50), sind normalerweise wirksamer als Arylphosphane wie Triphenylphosphan (pK_s (H₂O) = 2.73).^[106] Allerdings sind auch einige Fälle bekannt, in denen Triphenylphosphan wirksamer ist, obwohl als Erklärung hierfür auch andere Änderungen der Reaktionsbedingungen infrage kommen.^[107] Das Wissen um die Bedeutung der Basizität führte zur Entwicklung neuer Katalysatoren. So lieferte die Umsetzung von Acrylaten mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden in Gegenwart des Ferrocenylphosphans **63** ohne Brønsted-Säure-Cokatalysator nach kurzen Reaktionszeiten die zugehörigen Additionsprodukte in hohen Ausbeuten (Schema 20).^[108]



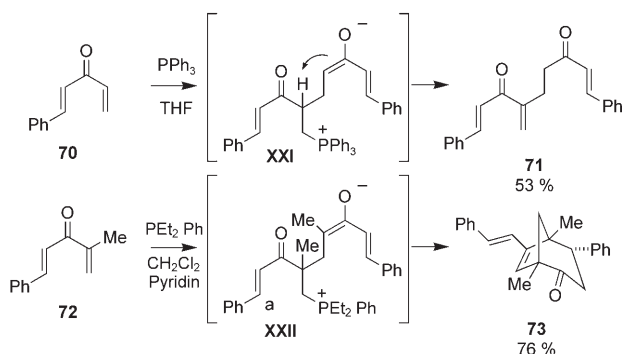
Schema 20. Phosphankatalysierte Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen.

Die wichtigsten Fortschritte in der asymmetrischen Morita-Baylis-Hillman-Reaktion gehen zwar auf difunktionelle Katalysatoren zurück, es wurden aber auch einige neue Synthesemethoden mit reinen Lewis-Base-Katalysatoren entwickelt.^[109] In den letzten Jahren galt den Rahut-Currier-Cyclisierungen ein zunehmendes Interesse. Bei dieser intramolekularen Variante der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion werden viele der sonst auftretenden Probleme umgangen, und einfache Lewis-Base-Katalysatoren erweisen sich als bemerkenswert effektiv. Die Regioselektivität des Ring-schlusses bei Rahut-Currier-Cyclisierungen lässt sich anhand der relativen Reaktivität der beiden α,β -ungesättigten Systeme nachvollziehen (Schema 21).^[110] Mit dieser Cyclisierungsmethode können hoch funktionalisierte Cycloalkene hergestellt werden.^[111] Für die Reaktion wurden zahlreiche Michael-Akzeptoren eingesetzt, darunter Ester, Ketone und Sulfone, und in einigen Fällen sind durch nachfolgende Enolisierung und Aldolreaktion bicyclische Systeme zugänglich.^[112] Bei der Reaktion des Diketons **68** soll das zunächst gebildete zwitterionische Enolat als allgemeiner Basenkatalysator für die Enolisierung wirken.^[113] Die Selektivität der Enolisierung wird durch die Bildung eines Oxa-phospholidins **XX** aus der β -Phosphoniumgruppe erhöht.

Eine weitere interessante Substratklasse für diese Reaktionen sind die Divinylketone (Schema 22).^[114] Bei der Umsetzung von **70** wird das Morita-Baylis-Hillman-Produkt erhalten, weil der intramolekulare Protonentransfer in **XXI** leicht ist und zur Abspaltung des Katalysators führt. Wenn C2 kein acides Proton trägt, wie in **72**, reagiert das zwitterionische Enolat **XXII** dagegen unter intramolekularer konjugierter Addition an Position **a**, und nach anschließendem Protonentransfer und Olefinierung wird schließlich das Bicyclo[3.2.1]octenon **73** mit guter Ausbeute erhalten.

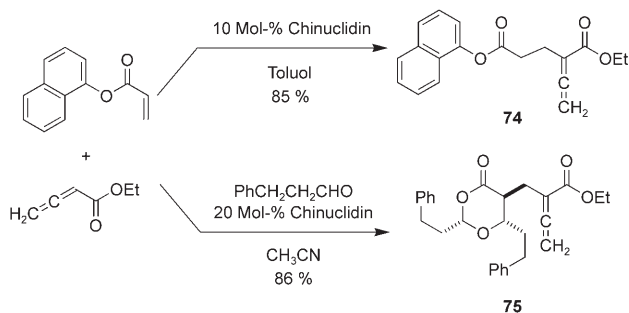


Schema 21. Lewis-Base-katalysierte Rauhut-Currier-Cyclisierungen.



Schema 22. Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Divinylketonen.

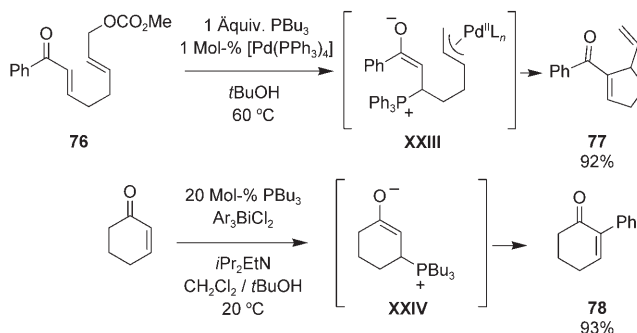
Der Anwendungsbereich der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion lässt sich durch Strukturveränderungen der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung vergrößern. Mit Allenen entsteht eine etwas andere Enolatzwischenstufe ähnlicher Reaktivität. Miller und Mitarbeiter haben gezeigt, dass diese konjugierten Additionen durch Aminkatalysatoren wie Chinucidin beschleunigt werden (Schema 23).^[115] Außerdem ermöglicht die Zugabe eines Aldehyds zum Reaktionsgemisch die Bildung von hoch funktionalisierten Dioxanon-



Schema 23. Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Allenen.

derivaten wie **75**. Shi und Mitarbeiter haben diese Methode auf *ortho*-Hydroxybenzaldehyde und -imine angewendet.^[115b,c]

Wie die elektrophilen N-Acylpyridiniumionen, die in DMAP-katalysierten Reaktionen nachgewiesen wurden, so fanden auch die nucleophilen zwitterionischen Enolate aus den Lewis-Base-katalysierten Morita-Baylis-Hillman-Reak-



Schema 24. Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von α,β -ungesättigten Ketonen.

tionen Anwendung in weiteren Reaktionen (Schema 24). Krische und Mitarbeiter haben π -Allylpalladiumspezies als wirksame Elektrophile für die Bildung cyclischer 1,4-Diene aus acyclischen Vorstufen beschrieben.^[116] Unter Phosphankatalyse lassen sich auch Reaktionen mit $C(sp^2)$ -Elektrophilen wie Arylbismut(V)-Verbindungen durchführen.^[117] Die Kombination aus milden Bedingungen und hoher Reaktivität macht die phosphankatalysierten Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zweifellos zu einer vielseitigen Synthesemethode.

5.3. Nucleophile und elektrophile Aktivierung durch $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen

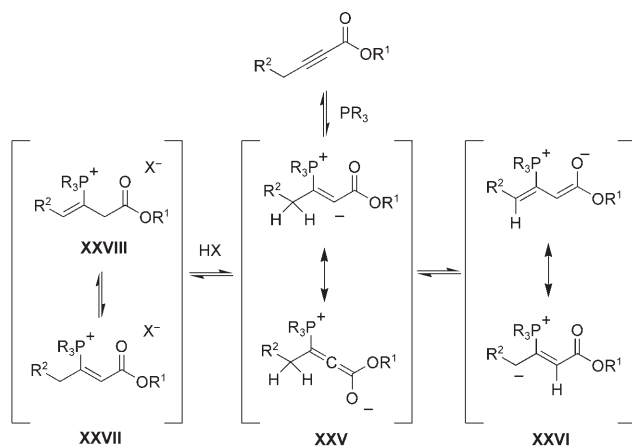
5.3.1. Jenseits der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion: Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Alkinoaten

In den vorherigen Beispielen für die $n-\pi^*$ -Lewis-Base-Aktivierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wird die hohe Nucleophilie zwitterionischer Enolatzwischenstufen wie **XVI** zur Bildung einer neuen C-C-Bindung genutzt. Bei intramolekularen Reaktionen wie der Rauhut-Currier-Cyclisierung konkurriert dieser erwünschte Prozess erfolgreich mit dem unproduktiven Zerfall des zunächst gebildeten zwitterionischen Enolats unter Freisetzung des Katalysators (Schema 22), sodass gute Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden. Bei intermolekularen Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen ist die Situation nicht so günstig, und für Anwendungen in Synthesen müssen die Reaktionsbedingungen der Carbonyladdition genau eingestellt werden.

Fehlt ein produktiver Reaktionsweg, wie der nucleophile Angriff auf einen Aldehyd, so neigen hoch reaktive Zwitterionen wie **XVI** zur Weiterreaktion über alternative Wege. Das zeigte sich anhand der unkontrollierten Oligomerisierung beim Versuch einer phosphankatalysierten Dimerisierung von Acrylnitril. Bei einfachen Substraten wie Acrylnitril er-

folgt die Oligomerisierung über einen Angriff von **XIV** auf ein zweites Molekül Acrylnitril oder auf das gewünschte Produkt **60** (Schema 19).

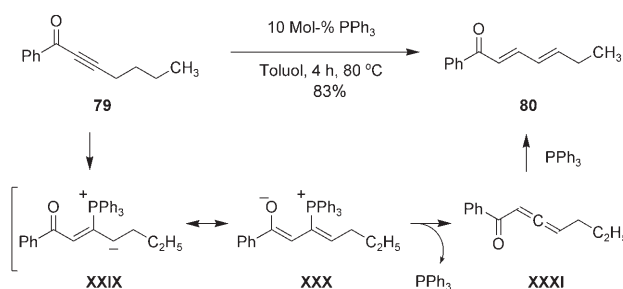
Die Verwendung von Alkinoaten anstelle von Alkenoaten führt zu neuen produktiven Reaktionsverläufen. Durch konjugierte Addition der Lewis-Base entsteht zunächst das Vinylanion **XXV**, das einem raschen intramolekularen Protonentransfer von C4 unterliegt. So wird eine neue zwitterionische Spezies **XXVI** gebildet, in der die nucleophile Re-



Schema 25. Protonentransfergleichgewichte bei konjugierter Addition von Lewis-Basen.

aktivität von C2 weg verlagert ist (Schema 25). Wenn ein geeigneter Reaktionsweg verfügbar ist, kann auch ein intermolekularer Protonentransfer die Zahl möglicher Synthesestufen weiter erhöhen. Eine Protonierung überführt die nucleophile Spezies **XXV** in ein Vinylphosphoniumsalz **XXVII** mit verstärkter Elektrophilie. Durch rasche Äquilibrierung dieser zwitterionischen Spezies kann ein energieärmer Reaktionsweg ermittelt werden, der zu einem Produkt und nicht wieder zu der Ausgangsverbindung führt. Die rasche Einstellung des Gleichgewichts zwischen den verschiedenen reaktiven Zwischenstufen, die durch Lewis-Base-Katalysatoren gebildet werden, resultierte in einer Reihe neuartiger phosphankatalysierter Reaktionen.^[118]

Die Möglichkeiten phosphankatalysierter Reaktionen lassen sich an dem einfachen Beispiel der Lewis-Base-katalysierten Isomerisierung von Alkinoaten zu Dienoaten verdeutlichen. Trost und Mitarbeiter berichteten, dass Alkinoate in Abwesenheit eines Elektrophils oder externen Nucleophils mit Triphenylphosphan zu Dienoaten isomerisiert werden können (Schema 26).^[119c] Man nimmt an, dass beim Fehlen einer externen Protonenquelle, die das Zwitterion **XXIX** protonieren kann, der intramolekulare Protonentransfer von der γ -Position erfolgt. Anschließend kann die Doppelbindung in **XXIX** unter Bildung des Dienolats **XXX** umlagern. Durch Abspaltung des Katalysators aus **XXX** entsteht das Allenon **XXXI**, das über einen intramolekularen Protonentransfer schließlich zum Produkt **80** isomerisiert. In weiteren Arbeiten wurde diese Reaktion auch auf höher funktionalisierte Alkinoate und auf die Isomerisierung von Eninen zu Trienen und Diinen zu Tetraenen angewendet.^[119] In Anbetracht der

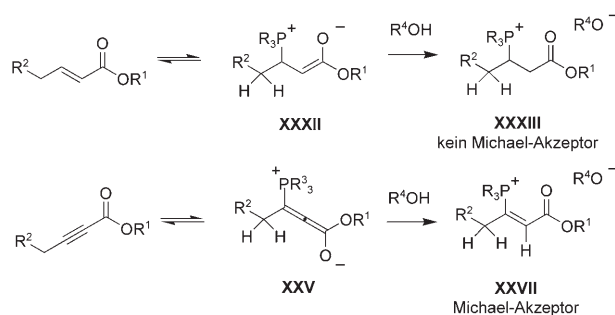


Schema 26. Lewis-Base-katalysierte Isomerisierung von Alkinoaten.

vielfältigen Strukturen im Reaktionsgemisch eröffnen sich zahlreiche Ansatzpunkte für externe Reagentien und Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Bindungsbildungsprozesse.

In diesem Abschnitt spielt Triphenylphosphan als Lewis-Base-Katalysator eine Hauptrolle. Dieses schwach basische Phosphan ($pK_s(\text{H}_2\text{O}) = 2.73$) ist oft wirksamer als stärker basische Trialkylphosphane wie Tri-*n*-butylphosphan ($pK_s(\text{H}_2\text{O}) = 8.43$), das zu unerwünschten Oligomeren führt. Stark basische Amine waren in diesen Reaktionen unwirksam, allerdings ist eine mögliche Beteiligung basischer Amine an ähnlichen Reaktionen nicht auszuschließen (Abschnitt 5.3.2.).

Bei der Addition eines Phosphans an ein Alkinoat in Gegenwart eines protischen Pränucleophils, z. B. eines Alkohols, Amins oder einer Verbindung mit acidem Kohlenstoffzentrum, ist ein „katalytischer“ Reaktionsverlauf möglich. Für diese konjugierte Addition gibt es zahlreiche Beispiele, die genaue Aufgabe des Phosphans ist allerdings noch umstritten.^[120] Zwischen phosphankatalysierten Reaktionen mit Alkinoaten und den durch Phosphane ausgelösten Umsetzungen von Alkenoaten ist sorgfältig zu unterscheiden (Schema 27). Eine nähere Betrachtung der Zwischenstufen dieser Reaktionen macht die Unterschiede deutlich. Die

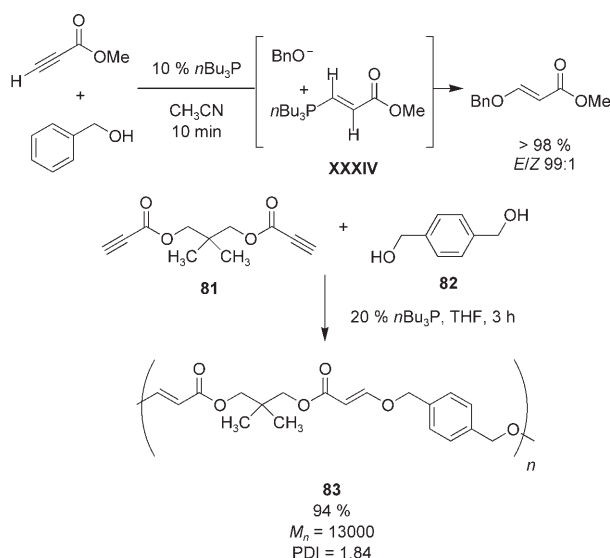


Schema 27. Vergleich von durch Phosphane ausgelösten und phosphankatalysierten Reaktionen.

Deprotonierung eines protischen Substrats durch das anfangs gebildete Zwitterion (**XXXII** oder **XXV**) führt zur Bildung eines β -Phosphonium-Ionenpaares (**XXXIII** oder **XXVII**). Im Fall des Alkenoats ist die Zwischenstufe **XXXII** an C3 nicht signifikant elektrophiler als die Ausgangsverbindung. Das Alkoxid reagiert daher mit einem weiteren Alkenoatmolekül unter konjugierter Addition zu einem Enolat, das dann als Brønsted-Base wirkt und ein zweites Alkoholmolekül de-

protoniert, womit der Katalysezyklus geschlossen ist. Man nimmt man daher an, dass konjugierte Additionen an Alkinoate durch das Phosphan lediglich ausgelöst werden; Markierungsversuche von Bergman und Mitarbeiter sprechen stark für diese Hypothese.^[113]

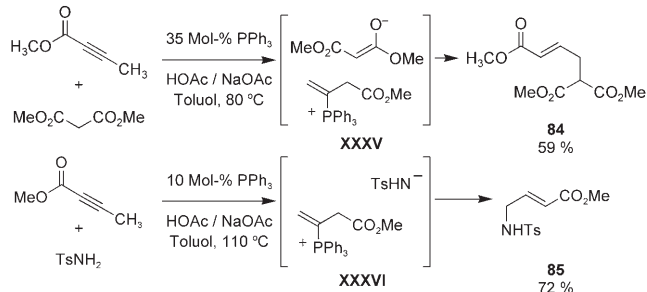
Dagegen verfügt die β -Phosphoniumspezies **XXVII**, die durch Addition eines Phosphans an ein Alkinoat gebildet wird, über eine erhöhte Elektrophilie an C3 und kann daher mit Elektrophilen reagieren. Diese Reaktionen scheinen demnach phosphankatalysiert zu sein. So konnten Malonate, Alkohole und Thiole in Gegenwart substöchiometrischer Phosphanmengen an Alkinoate addiert werden (Schema 28).^[121] Die Anwendung dieser Methode auf eine anionische Gruppentransferpolymerisation ermöglichte die Synthese komplizierter Polymere mit niedrigen Polydispersitäten.^[122]



Schema 28. Phosphankatalysierte konjugierte Additionen.

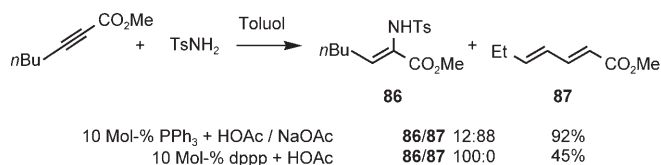
Da der Zugang zu einzelnen reaktiven Zwischenstufen, z. B. der an den katalytischen konjugierten Additionen beteiligten Vinylphosphoniumspezies **XXVII**, durch die relativen Geschwindigkeiten von Protonentransfer und intermolekularer Reaktion gesteuert wird, kann eine Modulation der experimentellen Bedingungen die Verteilung dieser Zwischenstufen ändern und so weitere Reaktionswege eröffnen. In schwach saurem oder gepuffertem Milieu konkurrieren die Geschwindigkeiten für weitere Protonentransfers mit derjenigen eines intermolekularen nucleophilen Angriffs, und das Vinylphosphoniumion **XXVII** ist im Gleichgewicht mit **XXVIII** (Schema 25). Die Reaktivität dieses Isomer ist aufgrund der Stellung der Vinylphosphoniumgruppe auf ungewöhnliche Weise umgepolt. Eine interessante Möglichkeit ist der nucleophile Angriff durch ein externes Reagens an der γ -Position von **XXVIII**, da dies der a^4 -Reaktivitätsumpolung des ursprünglichen Alkinoats entspricht.^[123] Alkohole,^[124] Amine,^[125] Carbonsäuren,^[126] Malonate,^[127] Glyciminine und Nitroalkane^[128] reagieren unter γ -Addition an **XXXV** oder

XXXVI zu den Produkten **84** bzw. **85** (Schema 29).^[129] Die γ -Addition difunktioneller Reagentien wie Diole, Diamine und Aminothiole führt zu neuen phosphankatalysierten Synthesen von Thiazolen, Dihydrofuranen und weiteren Heterocyclen.^[130]



Schema 29. Phosphankatalysierte γ -Additionen mit Reaktivitätsumpolung.

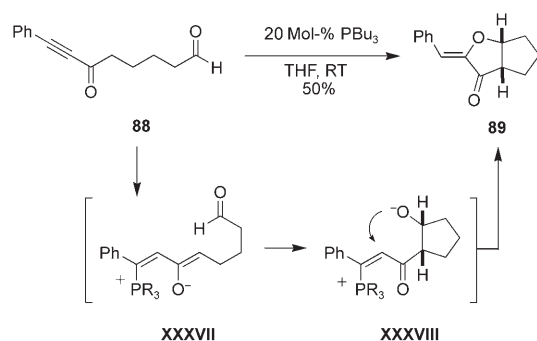
Ein anderes Beispiel dafür, wie sich durch Abgleichen der relativen Geschwindigkeiten von Protonentransfer und intermolekularem nucleophilem Angriff neue Reaktivitätsformen erschließen lassen, ist ein Wechsel der Reaktivitätsumpolung von a^4 zu a^2 bei einer Änderung der Reaktionsbedingungen (Schema 30).^[131] Durch Addition von Aminen und



Schema 30. Phosphankatalysierte α -Additionen mit Reaktivitätsumpolung. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Malonaten an C2 eines β -Phosphoniumions ähnlich **XXVII** werden die α -Additionsprodukte **86** im Allgemeinen hoch selektiv erhalten. Die Synthese der α -Additionsprodukte geht allerdings gewöhnlich von Substraten aus, die nur eine Reaktion an C2 ermöglichen.

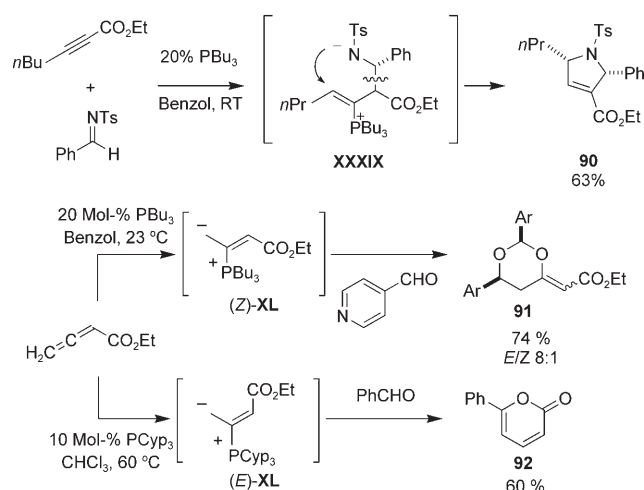
Die bemerkenswerte Eigenschaft der schnellen Protonentransfergleichgewichte, eine Vielzahl reaktiver Zwischenstufen mit neuen Reaktivitätsmustern zugänglich zu machen, zeigt sich in einer von Tomita und Mitarbeiter beschriebenen Cyclisierungskaskade von Alkinoaten (Schema 31).^[132] Zunächst entsteht durch konjugierte Addition von Tri-*n*-butylphosphan an **88** und nachfolgenden Protonentransfer das zwitterionische Enolat **XXXVII**, das danach eine glatte Aldolcyclisierung eingeht. Durch anschließende α -Addition der Alkoxid-Funktion von **XXXVIII** an das β -Phosphoniumion erfolgt der Ringschluss zum Bicyclus. Nach Abspaltung des Katalysators wird das funktionalisierte bicyclische Keton **89** mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten.



Schema 31. Phosphankatalysierte Cyclisierungskaskade.

5.3.2. Phosphankatalysierte Cycloadditionen

Die Phosphankatalyse ist auch für katalytische Cycloadditionen von großer Bedeutung. Die im vorherigen Abschnitt besprochenen zwitterionischen Zwischenstufen, die aus Alkinoaten oder Allenen erhalten werden können, gehen mit Iminen, α,β -ungesättigten Ketonen, α,β -ungesättigten Nitrilen und Thioamiden formale [3+2]-Cycloadditionen ein (Schema 32). Zhang und Fu haben mit chiralen Phosphanen hoch regio- und enantioselektive Cycloadditionen induziert.^[136] Das Verfahren wurde erfolgreich in den Totalsynthesen von Hirsuten^[137] und Hinesol genutzt.^[138]

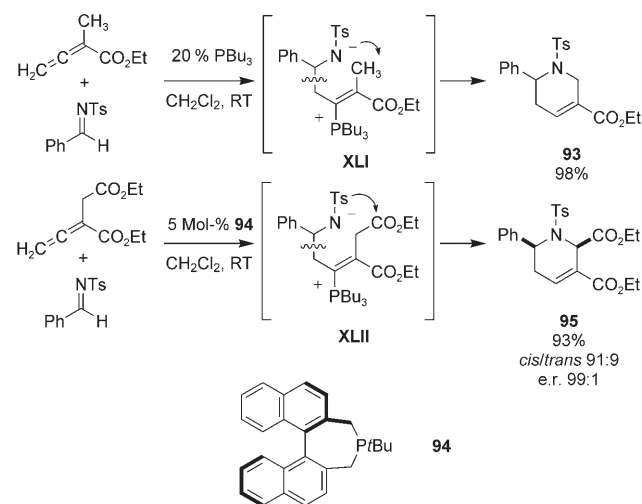


Schema 32. Phosphankatalysierte [3+2]-Cycloadditionen. Cyp = Cyclopentyl; Ar = 4-Pyridyl.

Interessanterweise erhielten Kwon und Mitarbeiter bei der phosphankatalysierten Reaktion von Allenen mit Aldehyden nicht die erwarteten 2,5-Dihydrofurane als die formalen [3+2]-Cycloadditionsprodukte, sondern es entstanden – je nach Katalysatorstruktur und Reaktionsbedingungen – hoch selektiv die 1,3-Dioxan-4-ylidene **91**^[139] oder die 2-Pyrone **92**^[140] (Schema 32). Diese Abweichung wird auf das intermediäre Zwitterion **XL** zurückgeführt. In Gegenwart eines Phosphankatalysators wie Tributylphosphan mit geringem Raumbedarf ist (*Z*)-**XL** aus elektrostatischen Gründen bevorzugt. Es reagiert mit dem Aldehyd zu einem Alkoxid, das danach eine Evans-Tischtschenko-Reaktion eingeht.

Durch nachfolgenden Ringschluss an das Phosphoniumion entsteht **91**. In Gegenwart eines sperrigeren Katalysators wie Tricyclopentylphosphan wird bevorzugt das *E*-Isomer des intermediären Zwitterions **XL** gebildet. Durch Reaktion von (*E*)-**XL** mit dem Aldehyd entsteht ein Alkoxid in unmittelbarer Nähe zur Esterfunktion. Daher findet eine Umesterung statt, die nach Abspaltung des Phosphankatalysators zum 2-Pyron **92** führt. Die Ergebnisse von Rechnungen lassen darauf schließen, dass die drastischen Reaktivitätsunterschiede des Zwitterions **XL** gegenüber Aldehyden und Iminen (γ - bzw. α -Addition) auf unterschiedliche stabilisierende Wechselwirkungen zwischen der Phosphoniumgruppe und der negativen Partialladung am Aldehyd oder Imin im Übergangszustand des C-C-Verknüpfungsschritts zurückzuführen sind.^[141]

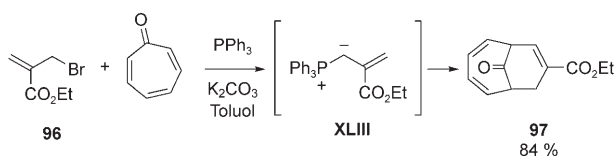
Kwon und Mitarbeiter haben die Vielseitigkeit der Phosphankatalyse an einer weiteren Reaktion gezeigt und eine ungewöhnliche Klasse formaler [4+2]-Cycloadditionen mit Iminen auch durch Lewis-Base-Katalyse zugänglich gemacht (Schema 33).^[142] Der erste Schritt verläuft ähnlich wie



Schema 33. Phosphankatalysierte [4+2]-Cycloadditionen.

bei den zuvor besprochenen [3+2]-Additionen. Da der Substituent an C2 des Allenen aber acide Protonen trägt, schließt sich ein leichter Protonentransfer in **XLI** an, und die Isomerisierung führt zur Bildung einer Vinylphosphoniumspezies, die intramolekular cyclisieren kann. Diese effiziente Methode zur Synthese hoch substituierter Piperidine wurde kürzlich in Totalsynthesen der Alkaloide Alstonerin und Macrolin genutzt.^[143] Darüber hinaus haben Fu und Wurz gezeigt, dass auch das chirale Phosphepin **94** ein wirksamer enantioselektiver Katalysator für diese [4+2]-Cycloadditionen ist.^[144]

Die Beteiligung von Zwitterionen wie **XLI** und **XLII** als Reaktionspartner in Cycloadditionen ist nicht auf die üblichen [3+2]- oder [4+2]-Kombinationen beschränkt. Lu und Mitarbeiter haben auch Lewis-Base-katalysierte [6+3]-Cycloadditionen beschrieben (Schema 34).^[145] Das aus dem Allylbromid **96** unter basischen Bedingungen erzeugte Zwitterion **XLIII** reagiert mit Tropon unter [6+3]-Cycloaddition in

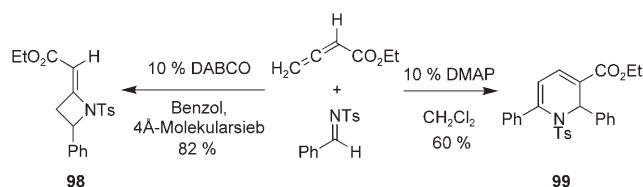


Schema 34. Phosphankatalysierte [6+3]-Cycloadditionen.

guter Ausbeute zu **97**. Das Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als bei Umsetzungen von Tropon normalerweise andere Cycloadditionsarten gegenüber dem [6+3]-Mechanismus begünstigt sind.^[146]

Interessanterweise werden bei allen im vorherigen Abschnitt diskutierten Lewis-Base-katalysierten Reaktionen Phosphane verwendet. Anders als die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, die mit Stickstoff- und Phosphor-Lewis-Base-Katalysatoren gleich gut verläuft, scheinen diese Reaktionen nur durch Phosphane katalysierbar zu sein. In Untersuchungen zur α -Addition von Malonaten an Alkinoate durch Taran und Mitarbeiter erwiesen sich unter zahlreichen Amin- und Phosphanbasen nur wenige Phosphane als wirksam.^[131]

Besonders bemerkenswert sind daher die von Shi und Zhao beschriebenen, durch Amine katalysierten Reaktionen zwischen Allenen und Iminen (Schema 35).^[147] Durch Wechseln zwischen den Katalysatoren DABCO und DMAP sind verschiedene Reaktivitätsmuster zugänglich, sodass aus den gleichen Ausgangsverbindungen zwei Produktklassen erhalten werden können. Die Beschleunigung dieser Umsetzungen durch Stickstoff-Lewis-Basen eröffnet zweifellos neue Entwicklungsmöglichkeiten für derartige Lewis-Base-katalysierte Reaktionen.



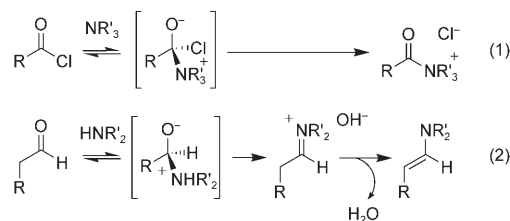
Schema 35. Aminkatalysierte Cycloadditionen von Allenen.

5.3.3. „Organokatalyse“: $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-Katalyse mit Aminen

Die Rolle des Protonentransfers bei der Bildung oder Stabilisierung neuer reaktiver Zwischenstufen ist für einige Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von Bedeutung. In den vorherigen Abschnitten wurde das an Beispielen für Lewis-Base-katalysierte Acylierungen, Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen und die zahlreichen Umsetzungen verdeutlicht, die unter dem Begriff „Phosphankatalyse“ zusammengefasst werden. Auch wenn Wasserstoffbrücken und Protonentransfer entscheidend an diesen Prozessen beteiligt sind, bleibt die Wirkung der Lewis-Base der wichtigste Beitrag zur Katalyse. Das hoch reaktive Lewis-Säure-Base-Addukt ist in allen Fällen die katalytisch aktive Zwischenstufe.

Die Addition von Lewis-Basen an ungesättigte funktionelle Gruppen führt normalerweise zur Bildung geladener Zwischenstufen wie dem zwitterionischen Enolat **XVI** oder

dem N-Acylpyridiniumion **I**. Allerdings resultiert das Ion **I** nicht direkt aus einem Angriff der Lewis-Base, sondern es ist vielmehr eine stabilere, durch den Zerfall einer tetraedrischen Zwischenstufe gebildete Spezies. Beim Angriff einer Lewis-Base auf ein Säurechlorid führen die Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe und ihr anschließender Zerfall unter Abspaltung von Chlorid zu einem N-Acylammoniumion [Gl. (1) in Schema 36]. Wenn eine ionisierbare Ab-



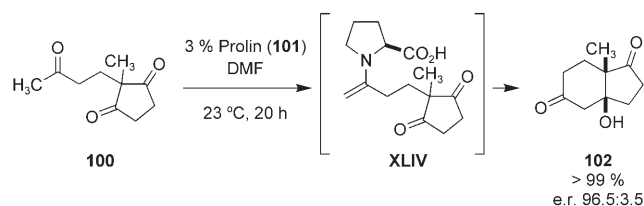
Schema 36. Zerfall von Lewis-Base-Addukten verschiedener Carbonylverbindungen.

gangsgruppe fehlt, z.B. bei Reaktionen von Aldehyden und Ketonen, kann diese Art der Katalyse nicht ablaufen, weil das tetraedrische Intermediat reversibel gebildet wird. Das bedeutet aber nicht, dass Lewis-Base-katalysierte Reaktionen dieser Carbonylverbindungen unmöglich sind.

Bei den zuvor beschriebenen Lewis-Base-katalysierten Umsetzungen von Säurechloriden, Anhydriden und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen werden häufig tertiäre Amine als Katalysatoren eingesetzt. Wird stattdessen ein sekundäres Amin verwendet, könnte ein intramolekularer Protonentransfer zur Bildung eines resonanzstabilisierten neutralen Amids und damit zum Verlust der Reaktivität führen. Das bedeutet zwar eine Einschränkung bei diesen Substraten, eröffnet aber neue Möglichkeiten für die Lewis-Base-katalysierte Umsetzung von Aldehyden und Ketonen, die ohne Protonentransfer keine Abgangsgruppe enthalten. Der Angriff eines sekundärenamins auf einen Aldehyd oder ein Keton erzeugt eine tetraedrische Zwischenstufe, die nach einem anderen Mechanismus zerfällt. Durch Protonentransfer und Abspaltung von Wasser entsteht ein Iminiumion mit erhöhter Elektrophilie [Gl. (2) in Schema 36]. Die Abspaltung eines Protons vom α -Kohlenstoffatom kann danach zu einem Enamin mit erhöhter Nucleophilie führen. Damit ist die Analogie zwischen dieser und anderen Arten der $n\text{-}\pi^*$ -Katalyse klar: Beide hängen von der Bildung einer hoch reaktiven tetraedrischen Zwischenstufe ab. Genau wie bei den phosphankatalysierten Reaktionen führen zusätzliche Protonentransferschritte nach dem Angriff der Lewis-Base zu neuen Intermediaten mit anderen Reaktivitätsmustern.

Die hoch reaktiven Iminiumionen und Enamine wurden oft als stöchiometrische Reagentien in der Synthese eingesetzt, so etwa in effizienten Mannich-Reaktionen^[148] und Cyclisierungen von Acyliminiumionen.^[149] Darüber hinaus ist der Nutzen der nucleophilen Doppelbindungen von Enaminen in Alkylierungen und Cycloadditionen gut dokumentiert.^[150] In der Enzymkatalyse ist die Bildung von Iminiumionen, z.B. mit Tetrahydrofolat-abhängigen Enzymen, ebenso bekannt^[151] wie die Aufgabe von Enaminen in Typ-I-Aldola-

sen.^[152] Dennoch wurden niedermolekulare Katalysatoren, die Iminiumionen oder Enamine als Zwischenstufen bilden, erst vor kurzem entwickelt. In wegweisenden Arbeiten berichteten Hajos und Parrish sowie Eder, Sauer und Wiechert, dass durch prolinkatalysierte Robinson-Anellierung von Diketonen zahlreiche bicyclische Diketone mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten zugänglich sind,^[153] für diese katalytische Umwandlung ist die Bildung einer Enaminzwischenstufe ähnlich **XLIV** entscheidend.^[154–156] Über die direkte Anwendung der Methode hinaus wurde in dieser Arbeit nachgewiesen, dass solche hoch reaktiven Intermediate katalytisch und unter milden Bedingungen gebildet werden können (Schema 37).



Schema 37. Prolinkatalysierte Robinson-Anellierungen.

Bemerkenswerterweise blieben diese Ergebnisse mehr oder weniger unbeachtet, bis die Katalyse durch Iminiumionen und Enamine zur vergangenen Jahrhundertwende eine Renaissance erlebte.^[157] Dieses Gebiet ist in den letzten Jahren stark gewachsen und befindet sich noch immer im Prozess der Selbstdefinition. Eine Reihe wichtiger Reaktionen, die jetzt unter die Rubrik „Organokatalyse“ fallen, sind aber in Wirklichkeit Formen der $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-Katalyse sowie der difunktionellen Katalyse.

Seit dem Jahr 2000 wurde die Iminiumion-Katalyse in Arbeiten der Gruppe von MacMillan wieder aufgegriffen und auf eine Reihe bekannter Synthesereaktionen angewendet.^[158] In den Jahren danach stieg das Interesse an der Verwendung von chiralen Aminen, z.B. Imidazolidinonen und Aminosäuren, zur Beschleunigung von C-C- und C-Heteroatom-Verknüpfungen enorm, was zur Entwicklung von Katalysatoren mit anderen Strukturen führte (Abbildung 6). Eine genaue Betrachtung der Reaktionen lässt erkennen, dass sie ähnlich wie die zuvor besprochenen Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen in zwei Gruppen unterteilt werden können: Bei Reaktionen, an denen Imidazolidinon- und andere Katalysatoren ohne zusätzliche Brønsted-saure Zentren beteiligt sind, handelt es sich um eine einfache $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-Katalysen. Andere Umsetzungen wie Aldol- und Mannich-Reaktionen werden durch Aminosäurederivate katalysiert, deren Brønsted-saure Komponente die Reaktivität und Selektivität entscheidend erhöht. Die Reaktionen dieser difunktionellen Katalysatoren werden in Abschnitt 8 besprochen. Die Entscheidung, ob eine bestimmte aminkatalysierte Reaktion als einfache $n\text{-}\pi^*$ - oder als difunktionelle Katalyse zu klassifizieren ist, kann im Allgemeinen anhand des Vorliegens oder Fehlens einer Brønsted-sauren Position in der Katalysatorstruktur getroffen werden. In manchen Fällen kann aber auch die von Jørgensen vorgeschlagene

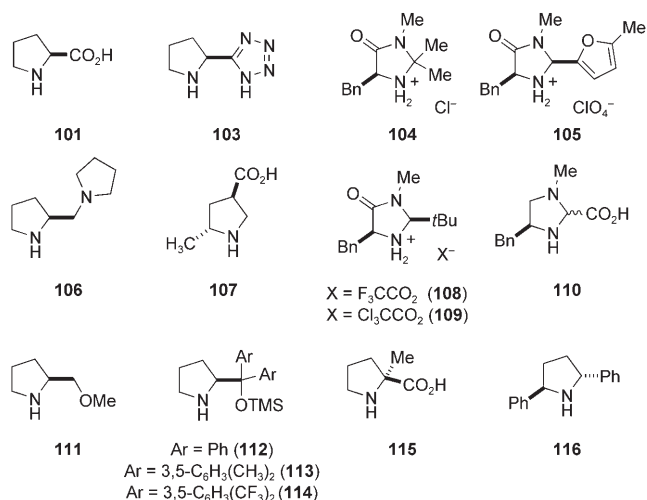
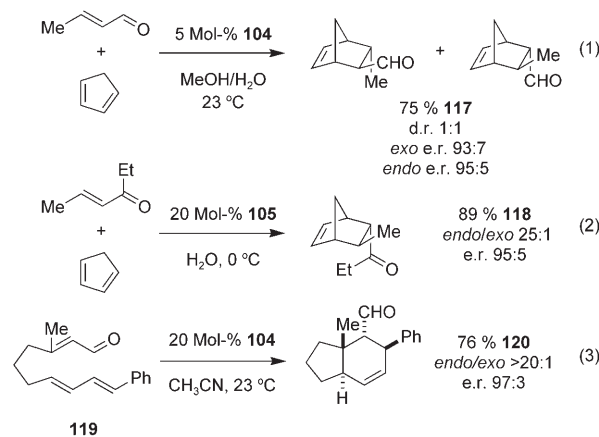


Abbildung 6. Sekundäre Amine als Katalysatoren für $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-katalysierte Reaktionen.

Produktanalyse, die auf die Beziehung zwischen Katalysatorstruktur und Produktkonfiguration zurückgeht, zur Klärung des Katalysemodus einer bestimmten aminkatalysierten Reaktion beitragen.^[159]

Der erste Bericht von MacMillan und Mitarbeitern über derartige Lewis-Base-katalysierte Reaktionen mit Aminen betraf die Diels-Alder-Reaktion. Anders als bei der üblichen Aktivierung durch Temperaturerhöhung oder durch Lewis-Säuren werden Lewis-Base-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen durch Bildung eines intermediären Iminiums gesteuert. Mit dem Salz eines chiralen Imidazolidinons gelingt die Umsetzung selbst einfacher Diene bei Raumtemperatur mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten, auch wenn die Diastereoselektivitäten unterschiedlich sind [Gl. (1) in Schema 38]. Auf diesen ersten Bericht über die Cycloaddition einfacher Diene und Aldehyde folgten weitere Arbeiten, die teilweise problematische asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen behandelten.^[160] In einer effizienten und hoch selektiven Reaktion wurden ungesättigte Ketone als Dienophile verwendet [Gl. (2) in Schema 38]. Während bei [4+2]-Cycloadditionen mit Ketonen in Gegenwart chiraler Lewis-Säuren unselektiv zwei Lewis-Säure-Keton-Addukte gebildet

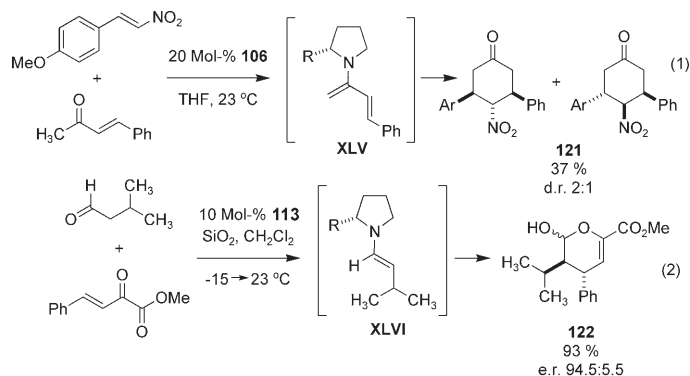


Schema 38. Aminkatalysierte [4+2]-Cycloadditionen.

werden, gewährt das Imidazolidinon **105** eine gute Kontrolle über die Konfiguration des Iminiumions, die sich in der nachfolgenden Cycloaddition direkt in eine hohe Enantioselektivität umsetzt.^[160g] In Gegenwart von Imidazolin-Katalysatoren gelangen zudem hoch selektive intramolekulare Typ-I- und Typ-II-Diels-Alder-Reaktionen, selbst wenn wie in **120** ausschließlich kohlenstoffsubstituierte quartäre Chiralitätszentren gebildet werden [Gl. (3) in Schema 38].^[160b]

Die Ursache für die drastischen Geschwindigkeitserhöhungen dieser Lewis-Base-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen ist die Bildung eines hoch elektrophilen α,β -ungesättigten Iminiumions. Dadurch wird das LUMO des Dienophils energetisch abgesenkt und eine Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf begünstigt. Nach rechnerischen Untersuchungen durch Houk und Gordillo sind die Aktivierungsenergien für diese Lewis-Base-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen um 11–13 kcal mol⁻¹ niedriger als für die entsprechenden thermischen Reaktionen.^[161,162]

Ganz ähnlich wie bei vielen anderen Lewis-Base-katalysierten Reaktionen wird die verstärkte Elektrophilie der Lewis-Base-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen durch sehr ähnliche Prozesse ergänzt, bei denen die verstärkte Nucleophilie eine wichtige Rolle spielt. Bei der Umsetzung eines α,β -ungesättigten Ketons mit einem sekundären Amin kann das zunächst gebildete Iminiumion durch Protonentransfer in ein konjugiertes Enamin **XLV** überführt werden, das als Dien Diels-Alder-Reaktionen eingehen kann [Gl. (1) in Schema 39].^[163] In diesem Fall steuert die erhöhte Nucleophilie der Zwischenstufe **XLV** die Reaktion so, dass **121** schneller entsteht. Die Bildung von Enaminen aus Aldehyden ermöglicht auch Lewis-Base-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf [Gl. (2) in Schema 39].



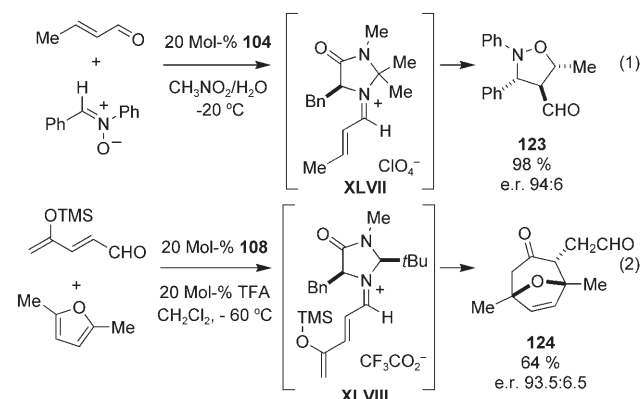
Scheme 39. Aminkatalysierte [4+2]-Cycloadditionen. Ar = 4-MeOC₆H₄.

Beispielsweise sind aminkatalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von β,γ -ungesättigten α -Ketoestern,^[164] Iminen^[165] und Nitrosoalkenen^[166] beschrieben. Die Kombination dieser Art von Diels-Alder-Reaktivität mit der Knoevenagel-Kondensation ermöglicht eine ebenso effiziente Dreikomponentenreaktion zwischen Aldehyden, Malonaten und α,β -ungesättigten Enonen.^[167]

Die Diels-Alder-Reaktion ist nicht die einzige Cycloaddition, die dieser Art der Lewis-Base-Katalyse zugänglich ist. Die Aktivierung durch Bildung einer Iminiumion-Zwischenstufe hat auch in der [3+2]-Cycloaddition von Nitronen^[168]

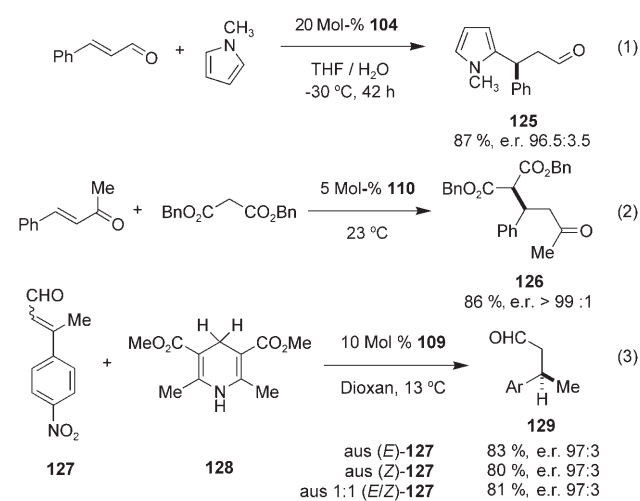
und der [4+3]-Cycloaddition von Furanen^[169] entscheidende Bedeutung (Schema 40).

Der ersten Arbeit von MacMillan und Mitarbeitern über die katalytische Diels-Alder-Reaktion folgte eine Flut von



Scheme 40. Aminkatalysierte [3+2]- und [4+3]-Cycloadditionen. TFA = Trifluoressigsäure.

Veröffentlichungen. Es wurden neue Katalysatorstrukturen und neue Reaktionen identifiziert. Die durch Wirkung chiraler Aminkatalysatoren gebildeten Iminium- und Enaminzwischenstufen fanden umfangreiche Anwendungen bei zahlreichen C-C- und C-Heteroatom-Verknüpfungen. In Lewis-Base-katalysierten asymmetrischen konjugierten Reduktionen, Friedel-Crafts- und Michael-Reaktionen ist die Bildung eines Iminiumions von entscheidender Bedeutung (Schema 41). Die von MacMillans Gruppe 2001 erstmals beschriebene Lewis-Base-Katalyse von asymmetrischen Friedel-Crafts-Reaktionen erweiterte den Anwendungsbereich der Methode beträchtlich [Gl. (1) in Schema 41]. Eine Vielzahl elektronenreicher Arene, darunter Pyrrole,^[170] Indole,^[171] Furane, Thiophene, Oxazole und Anilinderivate,^[172] lieferte die gewünschten Friedel-Crafts-Produkte mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Quartäre Chiralitätszentren können mit dieser Methode mit guten Diastereo- und Enan-



Scheme 41. Elektrophile Aktivierung bei aminkatalysierten Reaktionen. Ar = 4-NO₂C₆H₄.

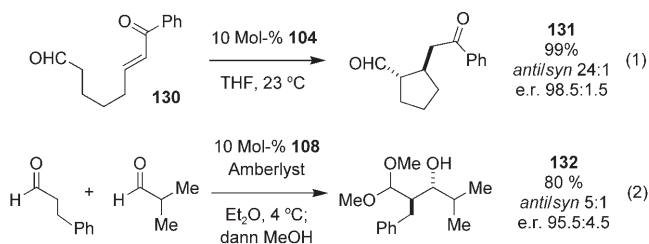
tioselektivitäten aufgebaut werden. Rechnungen zufolge verläuft die Reaktion über einen ähnlichen Mechanismus wie andere Lewis-Base-katalysierte Reaktionen dieser Klasse.^[173]

Wie bei den asymmetrischen Friedel-Crafts-Reaktionen ist die erhöhte Elektrophilie auch für zahlreiche Lewis-Base-katalysierte Michael-Additionen von großer Bedeutung. Der Angriff von Malonaten,^[174] Cumarinen,^[175] Nitroalkanen,^[176] Siloxyfuranen,^[177] Sulfiden^[178] und Aminen^[179] auf chirale Iminiumionen ergibt hohe Enantioselektivitäten [Gl. (2) in Schema 41]. Lewis-Base-katalysierte Michael-Additionen bilden außerdem den ersten Schritt in vielen Lewis-Base-katalysierten Reaktionskaskaden, darunter Aldol-Aldol-^[180] und Michael-Darzens-Reaktionen,^[181] Cyclopropanierungen^[182] und Epoxidierungen.^[183]

Die Entwicklungen auf diesem Gebiet der Lewis-Base-Katalyse waren darüber hinaus von Vorteil für asymmetrische konjugierte Reduktionen von Carbonylverbindungen, die mit herkömmlichen katalytischen Methoden schwierig sind. Durch Angriff des organischen Hydridonors **128** auf das intermediäre Iminiumion konnten in der konjugierten Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen hohe Enantioselektivitäten erzielt werden [Gl. (3) in Schema 41].^[184] Interessanterweise sind diese Reaktionen unempfindlich gegenüber der Konfiguration der C=C-Bindung des Substrats, die bei manchen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen problematisch ist.^[185] Durch Isomerisierung des intermediären Iminiumions verläuft die Reduktion ausschließlich über ein einziges Isomer, sodass unabhängig von der Konfiguration des Substrats oder seiner Einheitlichkeit konstant hohe Selektivitäten erhalten werden.

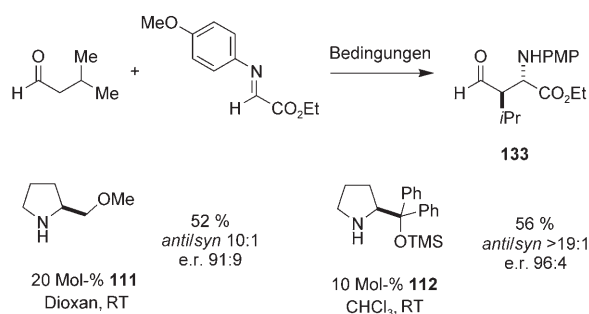
Die vielfältigen aminkatalysierten Reaktionen, die unter den Oberbegriff $n-\pi^*$ -Katalyse fallen (ausschließlich der difunktionellen Katalyse mit Aminosäuren), umfassen viele Beispiele für die nucleophile Aktivierung. So wurden Lewis-Base-katalysierte Michael- und Aldolreaktionen sowie α -Carbonylfunktionalisierungen entwickelt, bei denen ein chirales Enamin als Zwischenstufe auftritt. Die inter- und intramolekulare Michael-Addition von Aldehyden und Ketonen verläuft vermutlich über den Angriff eines hoch nucleophilen chiralen Enamins auf einen geeigneten Akzeptor [Gl. (1) in Schema 42].^[186] Aldolreaktionen zwischen zwei Aldehyden sind unter Lewis-Säure-Katalyse nur schwer durchführbar, gelingen aber mit chiralen Imidazolidinonen als Katalysatoren [Gl. (2) in Schema 42].^[187]

Obwohl diese Umsetzungen hohe Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten lieferten, werden Imidazolidinone in Aldolreaktionen nicht oft verwendet. Für $n-\pi^*$ -Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktionen ist Prolin als Katalysator



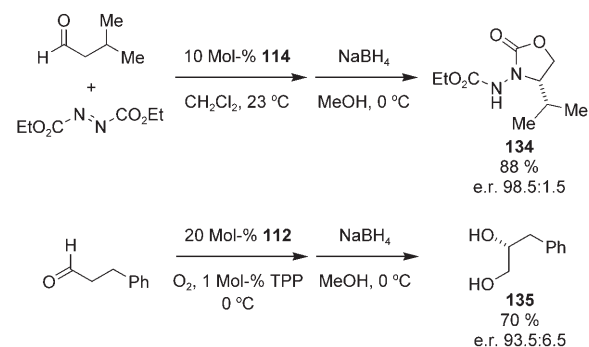
Schema 42. Nucleophile Aktivierung bei aminkatalysierten Reaktionen.

wesentlich nützlicher, weil es über die Carbonsäureeinheit entscheidende Wasserstoffbrücken bilden kann (siehe Abschnitt 8, difunktionelle Katalyse). Die Lewis-Base-Katalyse der Mannich-Reaktion mit chiralen Aminen wurde ebenfalls untersucht, allerdings werden auch die meisten dieser Reaktionen mit difunktionellen Katalysatoren wie Prolin ausgeführt (Schema 43). Bemerkenswerte Ausnahmen sind 2-Methoxymethylpyrrolidin und das Diarylprolinol **112**, mit denen hohe Enantio- und *anti*-Diastereoselektivitäten erhalten werden konnten.^[188] Die Diastereoselektivität dieser Lewis-Base-katalysierten Mannich-Reaktionen ist besonders bemerkenswert, denn die meisten prolinalysierten Reaktionen ergeben das *syn*-Produkt (Abschnitt 8.5).

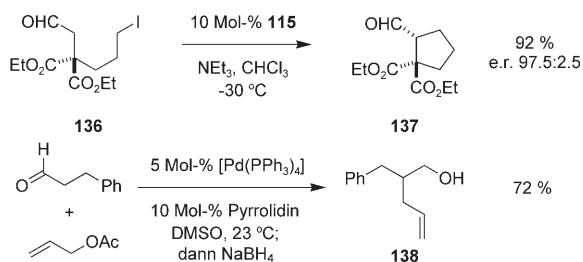


Schema 43. Nucleophile Aktivierung bei aminkatalysierten Reaktionen.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei α -Carbonylfunktionalisierungen in Gegenwart von Aminkatalysatoren erhalten. Manche der zahlreichen untersuchten C-Heteroatom-Verknüpfungen benötigen zum Erreichen hoher Reaktivität und Selektivität difunktionelle Katalysatoren wie Prolin, andere hingegen nicht. Aminierungen mit Azodicarboxylaten und Oxidationen mit Singulett-Sauerstoff wurden hauptsächlich in Gegenwart von Aminosäurekatalysatoren ausgeführt, es gibt aber auch einige interessante Beispiele, die als reine $n-\pi^*$ -Katalyse einzuordnen sind (Schema 44).^[189] Genau wie bei den Aldol- und Mannich-Reaktionen soll die Knüpfung der Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung über ein nucleophiles Enamin verlaufen. Es überrascht daher nicht, dass auch aminkatalysierte Alkylierungen möglich sind (Schema 45).^[190] Intramolekulare Reaktionen führen hochselektiv zur Bildung



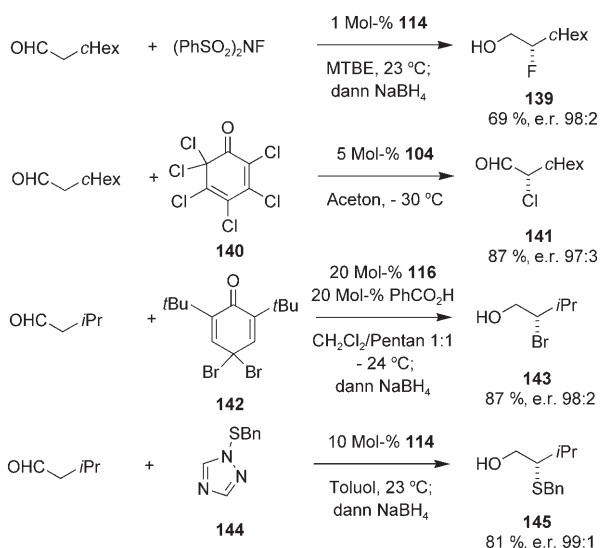
Schema 44. Aminkatalysierte α -Aminierungen und Oxidationen. TPP = Tetraphenylporphin.



Schema 45. Aminkatalysierte α -Alkylierungen.

von Drei- und Fünfringen. Intermolekulare Alkylierungen gelangen in Kombination mit einer Palladiumkatalyse.

Anders als die C-N- und C-O-Verknüpfungen verlaufen α -Fluorierungen,^[191] -Chlorierungen,^[192] -Bromierungen,^[193] -Iodierungen, -Sulfonylierungen^[194] und -Selenylierungen^[195] unter $n\text{-}\pi^*$ -Katalyse ohne zusätzliche Brønsted-Säure-Katalyse (Schema 46). Mit chiralen Imidazolidinonen und sily-



Schema 46. Aminkatalysierte α -Funktionalisierungen.

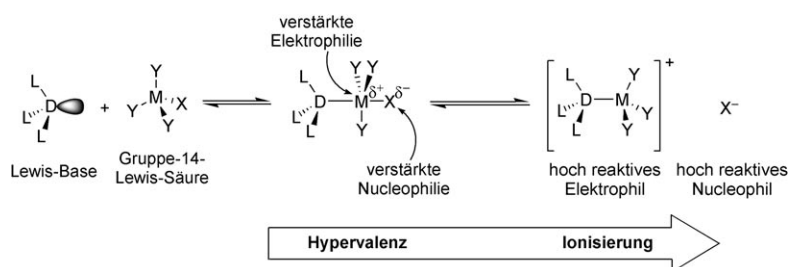
lierten Diarylprolinolen lassen sich hohe Enantioselektivitäten erzielen. Die Richtung der absoluten asymmetrischen Induktion kann leicht mit einer gemeinsamen Enaminzwischenstufe erklärt werden.

Diese Beispiele zeigen, dass viele organische Reaktionen von Carbonylverbindungen, die normalerweise durch chirale Lewis-Säuren katalysiert werden, auch durch chirale Amine katalysiert werden können. Das Ausmaß, in dem diese Katalysatoren die Elektrophilie verstärken, ist in Anbetracht ihrer Vereinbarkeit mit vielen funktionellen Gruppen und Solventien wirklich bemerkenswert. Die Verwendung entsprechend starker Lewis-Säure-Katalysatoren würde den Anwendungsbereich der Reaktion und die experimentellen Bedingungen erheblich einschränken.

Bevor wir den Abschnitt über die $n\text{-}\pi^*$ -Aktivierung beenden, ist ein Bemerkung bezüglich der Klassifizierung von Lewis-Base-katalysierten Reaktionen über intermediäre Iminiumionen und Enamine unter dem Oberbegriff „organokatalytische“ Reaktionen angebracht. Ein Vergleich der in diesem Abschnitt diskutierten Lewis-Base-katalysierten Reaktionen mit anderen „organokatalytischen“ Reaktionen, z.B. ketonkatalysierten Epoxidierungen oder phasentransferkatalysierten Alkylierungen,^[157] macht deutlich, dass unter diesem Begriff eine große Vielfalt von Reaktionsarten zusammengefasst ist. Die mangelnde Spezifität betrifft auch die Katalysatorstrukturen und sogar die Reaktionsmechanismen. Begriffe wie „Organokatalyse“ müssen präziser definiert und bewußter angewendet werden, damit sie zur eindeutigen Klassifizierung von Reaktionen beitragen können. Die derzeitige Definition von „Organokatalyse“ beruht auf dem Fehlen einer bestimmten Komponente (einem Metall) und nicht auf einem gemeinsamen Mechanismus. Eine solche Definition ist zu vage, um nützlich zu sein. Die Definition der Lewis-Base-Katalyse beruht dagegen auf einem bestimmten Strukturmerkmal des Katalysators (nach Jensen ein nicht-bindendes Elektronenpaar) und einer bestimmten Art der Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Substrat.

6. Die $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung: Lewis-Base-Katalyse mit polarisierten und ionisierten Zwischenstufen

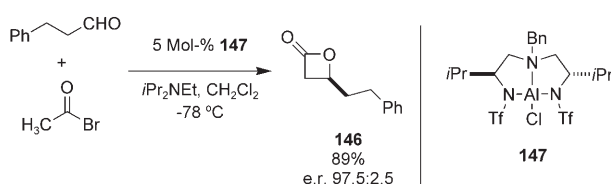
Wie die Beispiele in Abschnitt 5 zeigen, ist die $n\text{-}\pi^*$ -Katalyse charakteristisch für Reaktionen von ungesättigten funktionellen Gruppen mit Lewis-sauren Kohlenstoffzentren. Die höhere Stabilität des vierfach koordinierten Kohlenstoffatoms gegenüber dreifach und fünffach koordinierten Spezies sowie die geringe Polarisierbarkeit von C-C- σ -Bindungen beschränken Lewis-Base-katalysierte Reaktionen an funktionellen Gruppen mit gesättigten Kohlenstoffzentren. Die Wechselwirkung von Lewis-Basen mit gebräuchlicheren Lewis-Säuren, wie Übergangsmetallverbindungen und elektronenarmen Hauptgruppen-Organometallreagentien, ist charakteristisch für eine grundlegend andere Art der Katalyse: die $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung. Wie bei der $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-Katalyse induziert die Bindung der Lewis-Base an die Lewis-Säure eine Umverteilung der Elektronendichte im neu gebildeten Addukt (Schema 47). Im Modell der $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung führt dies zu einer Polarisierung der benachbarten Bindungen, wodurch die Elektronendichte am Zentralatom



Schema 47. Reaktivitätskontinuum in der $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Katalyse.

abnimmt und an den äußeren Atomen zunimmt. So entsteht eine hypervalente Spezies mit ungewöhnlichem Reaktivitätsmuster, in dem sowohl die Elektrophilie als auch die Nucleophilie des Addukts verstärkt sind. Darüber hinaus gibt es Fälle, in denen die Bindung der Lewis-Base(n) eine so starke Polarisierung der benachbarten Bindungen hervorruft, dass eine Ionisierung stattfindet. In dem so gebildeten Ionenpaar sind sowohl die Elektrophilie des Zentrums M als auch die Nucleophilie der Einheit X stark erhöht, was kinetische und stereochemische Konsequenzen hat.

Für die elektrophile wie auch nucleophile Aktivierung beider Spezies – hypervalente Zwischenstufen und Ionenpaare – sind Beispiele bekannt. Eine ausgezeichnete Darstellung der erhöhten elektrophilen Reaktivität einer hypervalenten Zwischenstufe stammt aus einer Arbeit von Nelson und Mitarbeiter über vierfach koordinierte Aluminiumkomplexe (Schema 48).^[196] Untersuchungen von [2+2]-Cycloadditionen ergaben, dass neutrale chirale Aluminiumkomplexe



Schema 48. Aluminiumkatalysierte asymmetrische [2+2]-Cycloadditionen.

wie **147** Reaktionen vermitteln, für die vorher die stark elektrophile Aluminiumverbindung $\text{Al}(\text{SbF}_6)_3$ mit ähnlicher Aktivität eingesetzt worden war.^[197] Die erhöhte Nucleophilie hypervalenter Spezies zeigt sich nach der Bildung von Silicaten aus Trialkylsilylreagentien, die an zahllosen C-C-Verknüpfungen beteiligt sind (siehe den folgenden Abschnitt).

Beispiele für Ionenpaare mit hoch reaktiven kationischen oder anionischen Zwischenstufen sind ebenfalls bekannt. Zumeist handelt es sich um Organosiliciumverbindungen. In dieser Gruppe sind die nicht an der Reaktion beteiligten Liganden am Siliciumatom das wichtigste Strukturmerkmal, denn sie bestimmen, ob eine elektrophile oder eine nucleophile Aktivierung zum Tragen kommt. Unter Aktivierung durch eine Lewis-Base zeigen Trialkylsilane verstärkte Nucleophilie, während Trihalogensilane erhöhte Nucleophilie und/oder Elektrophilie aufweisen. Nach diesem Kriterium ist der folgende Abschnitt gegliedert.

6.1. Nucleophile Aktivierung durch $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen: Trialkylsilane und -stannane

6.1.1. Aktivierung durch Fluoridionen: Lewis-Base-Katalyse oder durch Anionen ausgelöste Reaktion?

Die ersten $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-katalysierten Reaktionen stammen aus der Silanchemie.^[198] Dass Silicium stabile hypervalente Zustände einnehmen kann, ist seit langem bekannt und war besonders im Zusammenhang mit Untersuchungen über den stereochemischen Verlauf nucleophiler Substitutionen am Siliciumatom von großem Interesse.^[199]

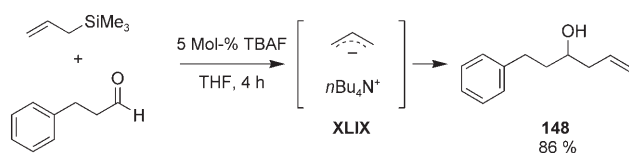
Die ungewöhnliche Reaktivität dieser Verbindungen wurde allerdings erst ab Mitte der 1970er Jahre in der organischen Synthese genutzt.^[200] Ein entscheidender Fortschritt auf diesem Gebiet ist Corriu zuzuschreiben, der Fluoridionen einsetzte, um die Bildung eines reaktiven hypervalenten Silicats zu beschleunigen. Die extrem hohe Enthalpie der Silicium-Fluor-Bindung ($135 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[201] macht Fluorid zu einem wirksamen Aktivator für zahlreiche siliciumvermittelte C-H- und C-C-Verknüpfungen. Corriu und Mitarbeiter konzentrierten sich auf unlösliche Fluoride als Aktivatoren,^[202] doch das Interesse an derartigen Umsetzungen stieg erst mit dem Einsatz löslicher Fluoridquellen wie Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF).^[203]

Zahlreiche Trialkylsilane sind an fluoridbeschleunigten Reaktionen beteiligt, unter anderem Hydrosilane an Reduktionen, Allyl- und Alkynylsilane sowie zahlreiche silylierte Prä-nucleophile wie TMSCN , TMSN_3 und TMSCF_3 an Carbonyladditionen und verschiedene Enoxysilane an Aldolreaktionen und Michael-Additionen. Der präparative Nutzen dieser Reaktionen führte zu Fragen über den Mechanismus der Fluoridaktivierung und die Beteiligung hypervalenter Fluorosilicate. Die Antworten auf diese Fragen sind entscheidend für die Entwicklung enantioselektiver katalytischer Verfahren.

Grundsätzlich gibt es zwei Grenzfälle für die Aktivierung von Trialkylsilylverbindungen durch Fluoridionen: 1) die Bildung eines intermediären hypervalenten Fluorosilicats, das sich mit dem Substrat verbindet, und 2) die Spaltung einer Si-X-Bindung unter Bildung eines reaktiven Ionenpaars. Welche Bedingungen zu einem dieser beiden Grenzfälle (und den damit verbundenen stereochemischen Konsequenzen) führen, ist nur bei eingehender Untersuchung des Silans und seiner übertragbaren Liganden zu verstehen (Schema 47). Intermediäre hypervalente Fluorosilicate entstehen bevorzugt mit sperrigen Trialkylsilanen, die schwach elektronegative oder kaum zur Delokalisation befähigte Substituenten tragen. Kleinere Trialkylsilane mit stark elektronegativen oder delokalisierenden Substituenten neigen hingegen zur Bildung eines Ionenpaars. In diesem Fall ist das hypervalente Fluorosilicat nur ein Übergangszustand auf dem Weg zu der ionisierten aktiven Spezies. Die Berücksichtigung der Art des übertragbaren Liganden ist von Bedeutung, um die Reaktionen von Trialkylsilanen in das Bild der von Gutmann entwickelten und in Abschnitt 3.1.2 allgemein besprochenen $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Katalyse einzupassen.

6.1.1.1. Allylierung

Die erste Verwendung löslicher Fluoridquellen bei C-C-Verknüpfungen geht auf einen Bericht von Sakurai und Mitarbeitern aus dem Jahr 1978 zurück, wonach TBAF die Addition von Allylsilanen an Aldehyde induziert (Schema 49).^[203] Neben der Übertragung einfacher Allylgruppen gelangen auch Umsetzungen mit 2-Butenylsilanen, die mit hoher *syn*-Diastereokonvergenz zu Homoallylalkoholen führten. Sakurai schlug zur Erklärung dieses Selektivitätsmusters ursprünglich ein Ionenpaar mit Tetra-*n*-butylammonium als Gegenion als aktive Spezies vor.^[204] Die Reaktion verläuft zweifellos über einen offenen Übergangszu-

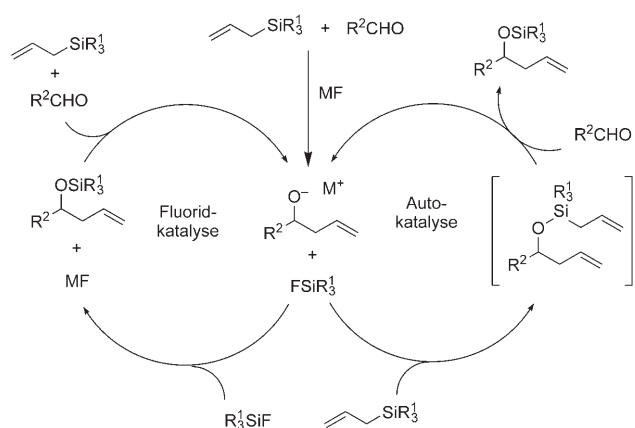


Schema 49. Durch Fluoridionen ausgelöste Allylierung mit Allyltrimethylsilan.

stand, denn bei Beteiligung eines geschlossenen sechsgliedrigen Übergangszustands wäre eine stereodivergente Reaktion zu erwarten.^[205] Die ursprünglich vorgeschlagene Carbanionzwischenstufe **XLIX** fand keine breite Zustimmung, weil vor allem Bedenken bezüglich der hohen Brønsted-Basizität eines solchen Carbanions bestanden.^[206] Neuere Untersuchungen von Reich und Biddle liefern jedoch überzeugende Beweise, dass in dieser und anderen durch Fluorid ausgelösten Reaktionen eine Zwischenstufe wie **XLIX** auftritt.^[207] Ein Vergleich der Regio- und Diastereoselektivitäten von Reaktionen mit definierten Lithium-Allyl-Ionenpaaren und mit Allylsilanen in Gegenwart von Fluoridionen lässt Rückschlüsse auf die Struktur der reaktiven Zwischenstufen zu. Die Tatsache, dass die Selektivität durch Fluorid ausgelöster Reaktionen der von solvensgetrennten Ionenpaaren mit Lithiumionen gleicht, spricht stark für das Auftreten einer carbanionischen Zwischenstufe wie **XLIX**. Weitere Untersuchungen bestätigen diese Annahme, indem sie einen geringen Einfluss der Struktur der Silaneinheit auf die Selektivität ergaben. Dennoch ist bei einer Verallgemeinerung dieser Ergebnisse Vorsicht angebracht. Der pK_s -Wert der korrespondierenden Säure des Nucleofugs wirkt sich stark darauf aus, ob ein Carbanion oder ein hypervalentes Silicat als reaktive Zwischenstufe gebildet wird. Weniger basische, von Silylacetylen abgeleitete Spezies^[208] reagieren sicherlich über den Carbanionmechanismus, dagegen kann die Situation bei stärker basischen Spezies anders sein.

Ob eine Reaktion durch Fluorid ausgelöst oder katalysiert wird, muss sorgfältig unterschieden werden. Die entscheidende Aufgabe von Fluorid bei der Bildung aktiver hypervalenter Fluorosilicate und Ammoniumionen ist unstrittig, allerdings bleibt die Frage offen, ob die Reaktionen bezüglich Fluorid tatsächlich katalytisch sind.^[209] Im entscheidenden Umwandlungsschritt muss das entstandene Alkoxid silyliert werden, damit Fluorid abgespalten und der Katalysator regeneriert wird. Angesichts der Stärke der Silicium-Fluor-Bindung^[201] wurde die Rolle von TMSF als aktives Silylierungsmittel angezweifelt. Corriu und Mitarbeiter vermuten, dass nicht TMSF, sondern Trimethyldifluorsilicat (TMSF₂⁻) das aktive Silylierungsmittel ist, sie bleiben aber dabei, dass die Reaktionen fluoridkatalysiert sind.^[210]

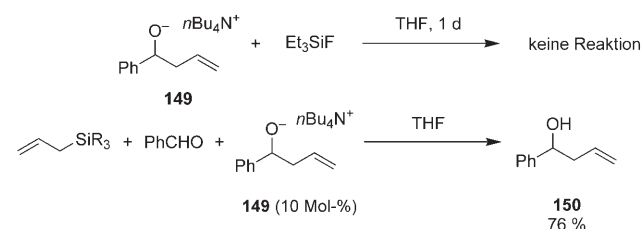
Außer der Spaltung der starken Silicium-Fluor-Bindung in TMSF oder TMSF₂⁻ im Regenerierungsschritt des Katalysezyklus wurden auch andere Aktivierungsmechanismen vorgeschlagen (Schema 50). Bei einem ursprünglich von Kuwajima und Mitarbeiter im Zuge von Untersuchungen zur Transsilylierung von α -Silylestern vermuteten Reaktionsweg handelt es sich um einen Siliciumtransfermechanismus. Dabei reagiert das durch den nucleophilen Angriff von Fluorid zunächst gebildete Anion direkt mit einem weiteren silylierten



Schema 50. Vergleich durch Fluoridionen ausgelöster mit fluoridkatalysierten Prozessen.

Nucleophil und schließt den „Katalyse“-Zyklus.^[211] Demnach ist das Enolation, oder in diesem Fall das Alkoxidion, der echte Kettenträger.

Für diese Art der Autokatalyse spricht eine Induktionsperiode im Reaktionsgeschwindigkeitsprofil. Demnach wird die langsamere Reaktion während der Anfangsphase durch Fluorid beschleunigt, während die schnellere Reaktion in der späteren Phase durch eine anderes, in situ erzeugtes Anion vermittelt wird. Nach Untersuchungen von Hou und Mitarbeitern sind Ammoniumalkoxide wie **149**, die bei Allylierungen mit Allyltrimethylsilan und Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat (TASF) entstehen, tatsächlich aktive Katalysatoren für nachfolgende Allylierungen (Schema 51).^[212] Darüber hinaus belegen viele Beispiele für die Aktivierung von Silylnucleophilen mit Alkoxiden, dass



Schema 51. Reaktivität von Ammoniumalkoxiden.

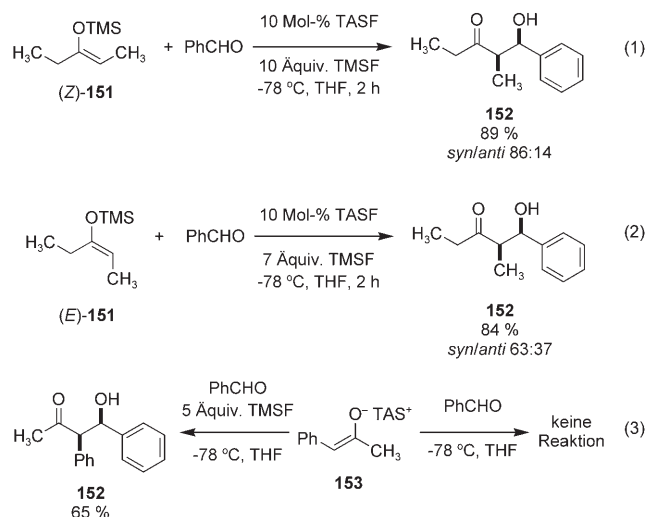
dieser Reaktionsweg möglich ist. Eingehende kinetische Studien ähnlich denen von Kuwajima^[211] sind sicherlich wünschenswert, um die Aufgabe von Fluorid in den hier besprochenen Aldolreaktionen und Allylierungen zu bestimmen. Das ändert jedoch nichts daran, dass die Nucleophilie in fluoridvermittelten Reaktionen auf die Wirkung einer Lewis-Base zurückzuführen ist.^[212,213]

6.1.1.2. Aldoladdition

Der Einfluss der Silanstruktur auf den Mechanismus und den stereochemischen Verlauf fluoridbeschleunigter Reaktionen wird anhand der Umsetzungen von Silylenolethern und Silylketenacetalen deutlicher. Untersuchungen durch

Kuwajima und Nakamura ergaben schon früh, dass Silylenol-ether in Gegenwart von Benzyltrimethylammoniumfluorid alkyliert werden können.^[214] Man nahm an, dass die wirksame Spezies ein Ammoniumenolat ist. Bei einem solchen Mechanismus würde wahrscheinlich ein hypervalentes Fluorosilicat als Übergangszustand durchlaufen. Der vorhergehenden Analyse zufolge kann man wegen der geringen Brønsted-Basizität der aus Ketonen erhaltenen Enolate von einer glatten Ionisierung ausgehen. Hierfür würden auch spätere Arbeiten sprechen. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage für Arbeiten zu ähnlichen Aldolreaktionen mit Carbonylelektrophilen.

Die Beschleunigung von Aldolreaktionen durch Fluoridionen wurde einige Jahre später durch Heathcock und Mitarbeiter beschrieben.^[215] In Gegenwart stöchiometrischer Fluoridmengen reagierten die Silylenol-ether von Ketonen hoch *anti*-diastereoselektiv mit Aldehyden. Später wiesen die Arbeitsgruppen von Kuwajima und Noyori gemeinsam nach, dass schnelle und effiziente *syn*-diastereoselektive Aldolreaktionen lediglich substöchiometrische Mengen löslicher Fluoridquellen erfordern [Gl. (1) und (2) in Schema 52].^[216] Auch in diesem Fall wird als Zwischenstufe ein „nacktes“ Ammoniumenolat wie **153** und kein hypervalentes Fluorosilicat vermutet [Gl. (3) in Schema 52].



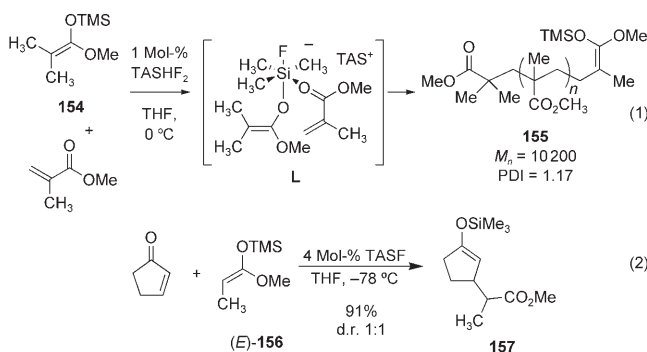
Schema 52. Fluoridkatalysierte Reaktionen von Enoxysilanen.

Für diesen Mechanismus sprechen auch Untersuchungen zur Reaktivität von isolierten Ammoniumenolaten.^[216b] Erste Versuche ergaben, dass diese hoch reaktiven Spezies keine produktiven Aldolreaktionen eingehen können. Hohe Umsätze werden nur durch Zugabe eines Silylierungsreagens erreicht. Auch wenn das gewisse Zweifel am vorgeschlagenen Mechanismus aufkommen lassen könnte, ist zu bedenken, dass unter den von Noyori und Mitarbeitern angegebenen Reaktionsbedingungen die Erzeugung des Ammoniumenolats zur Bildung von Trimethylsilylfluorid (TMSF) führen würde, das als Silylierungsreagens wirken könnte.

Dass die Reaktionen isolierter Ammoniumenolate ein zusätzliches Silylierungsreagens erfordern, kann ohne weiteres mit der bekannten Reversibilität des C-C-Verknüpfungsschritts in Aldolreaktionen erklärt werden.^[217] Das Ammoniumaldolat muss durch ein Silylierungsmittel abgefangen werden, damit die Gesamtreaktion thermodynamisch günstig ist. Bei Umsetzungen eines isolierten Tris(dimethylamino)sulfoniumenolats **153** werden hohe Umsätze durch Zugabe von 5 Äquivalenten TMSF zum Reaktionsgemisch erreicht [Gl. (3) in Schema 52].^[210] Die Abspaltung des Fluorids bei der Silylierung des Aldolats kann anschließend die fluoridkatalysierte Reaktion beenden. Allerdings ist die Möglichkeit eines durch Fluorid ausgelösten und durch ein Enolat katalysierten Prozesses nicht auszuschließen: Reich und Biddle haben vorgeschlagen, dass beide Mechanismen in diesen Aldolreaktionen wirksam sein können.^[207]

6.1.1.3. Gruppentransferpolymerisation und Michael-Additionen

Die relativ geringe Basizität der von Ketonen abgeleiteten Enolate ermöglicht die leichte Ionisierung von Silylenol-ethern durch Fluorid über ein intermediäres hypervalentes Fluorosilicat. Demzufolge könnte die Umsetzung basischerer Enolate, die z. B. aus Estern oder Amiden erhältlich sind, zu einer Änderung des Mechanismus und einem anderen Reaktivitätsmuster als bei Beteiligung eines hypervalenten Fluorosilicats führen.^[218] Während fluoridkatalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen nicht belegt sind, finden sich überzeugende Hinweise auf die Beteiligung hypervalenter Fluorosilicate in Arbeiten zur fluoridkatalysierten Gruppentransferpolymerisation (GTP) von Silylketenacetalen und α,β -ungesättigten Estern [Gl. (1) in Schema 53].^[219]



Schema 53. Fluoridkatalysierte Reaktionen von Silylketenacetalen (GTP und Michael-Addition).

Diese Methode eröffnet den Zugang zu zahlreichen Acryl-olpolymeren mit niedrigen Polydispersitäten. Das lässt auf eine „lebende“ Polymerisation schließen, in der Ketten-transferprozesse ungünstig sind. Man nimmt an, dass die bei diesen Reaktionen erhaltenen niedrigen Polydispersitäten auf einen geschlossenen achtgliedrigen Übergangszustand **L** zurückzuführen sind. Die Bildung von hoch reaktiven Ammoniumenolaten würde die Selektivitäten senken, sodass die für „lebende“ Polymere dieser Art üblichen engen Molekülmassenverteilungen unerreichbar wären.

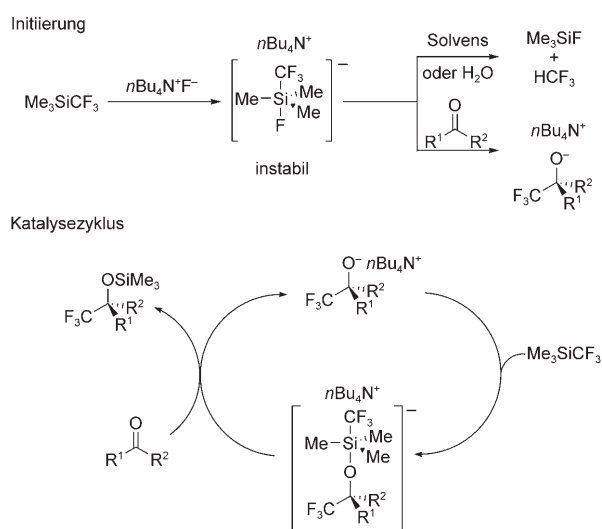
RajanBabu und Mitarbeiter haben TASF in der Michael-Addition von Silylketenacetalen an Enone angewendet [Schema 53, Gl. (2)].^[220] Bei Raumtemperatur verlaufen die Reaktionen rasch zu Silylenolethern wie **157**, die weiter umgesetzt werden können. Die Diastereoselektivitäten waren aber schlecht, und es konnte nicht geklärt werden, nach welchem Mechanismus die Silylgruppe übertragen wird.^[221]

Durch die Vielfalt möglicher Mechanismen ist es schwierig, katalytische enantioselektive Varianten für die fluoridbeschleunigten Reaktionen von Trialkylsilylenolethern und Allylsilanen zu entwerfen. Es wurden zwar Methoden unter Verwendung chiraler Ammoniumsalze entwickelt, befriedigende Selektivitäten wurden aber nicht erhalten.^[222] Yamamoto und Mitarbeiter waren mit einer Kombination aus einer chiralen Lewis-Säure und Fluoridionen erfolgreich; diese Strategie einer difunktionellen Katalyse wird in Abschnitt 8.3 diskutiert.

6.1.1.4. Trifluormethylierung mit Trifluormethyltrimethylsilan^[223]

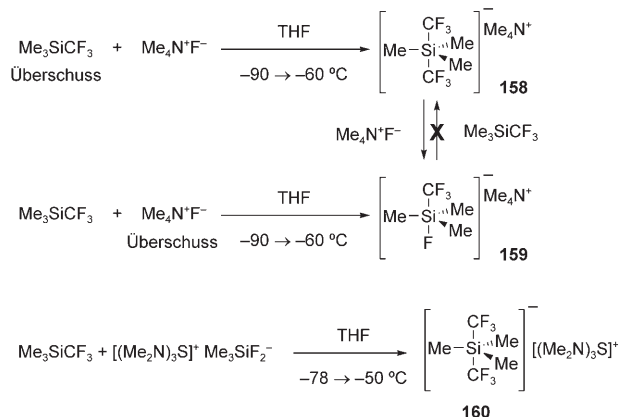
Die Entwicklung des Ruppert-Prakash-Reagens (Me_3SiCF_3) hat die nucleophile Einführung von Trifluormethylgruppen in organische Verbindungen deutlich vereinfacht.^[224] In Kombination mit einem fluoridhaltigen Aktivator, normalerweise TBAF, ermöglicht das Reagens die effiziente Addition einer Trifluormethylgruppe an viele funktionelle Gruppen, unter anderem Aldehyd-, Keton-, Ester-, Amid-, verschiedene Azomethin- und andere Heteroatomgruppen.^[223c] Andere anionische Aktivatoren sind KF ^[225a] CsF ,^[225b] $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$,^[225c] $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ ^[225d] und Alkoxide.^[225a] Auch wenn keine detaillierten mechanistischen und kinetischen Untersuchungen vorliegen, geht man davon aus, dass die Reaktion (mit Carbonylverbindungen) durch Fluorid ausgelöst wird und alkoxidkatalysiert verläuft (Schema 54).^[224]

Die Reaktion zwischen Fluorid und TMSCF_3 wurde NMR-spektroskopisch untersucht.^[226] Beim Mischen von TMSCF_3 und $\text{Me}_4\text{N}^+\text{F}^-$ in verschiedenen Verhältnissen



Schema 54. Katalysezyklus der nucleophilen Trifluormethylierung mit TMSCF_3 .

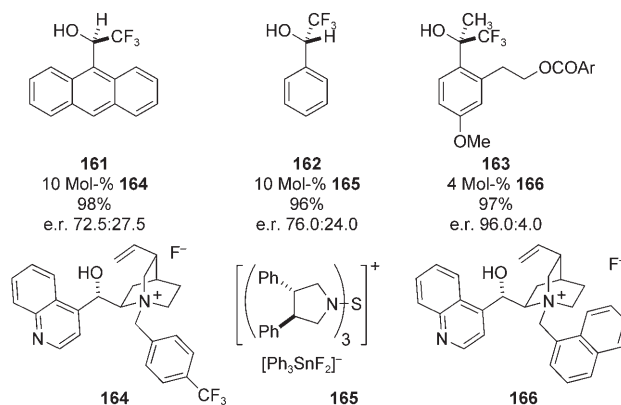
wurden bei -60°C zwei Spezies nachgewiesen (Schema 55). Die Spezies **158** tritt auf, wenn TMSCF_3 im Überschuss vorliegt, während **159** mit $\text{Me}_4\text{N}^+\text{F}^-$ im Überschuss beobachtet wird. Die verwandte Verbindung **160** konnte isoliert und



Schema 55. Hypervalente Siliciumzwischenstufen aus TMSCF_3 .

kristallographisch als $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}]^+$ -Salz charakterisiert werden.^[226b] Diese hoch reaktiven Verbindungen sind wirksame Trifluormethylierungsmittel, ihr Auftreten bei den Additionen an Carbonylverbindungen unter katalytischen Bedingungen ist aber nicht bewiesen.

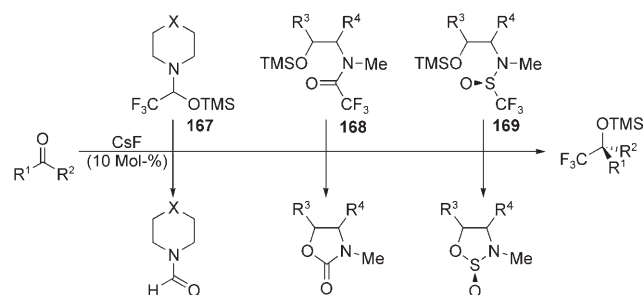
Trotz mangelhafter Kenntnisse des Mechanismus und der Möglichkeit, dass diese Reaktionen durch das Alkoxidprodukt und nicht durch das Fluoridion katalysiert werden, gelang die enantioselektive Trifluormethylierung mit chiralen Ammoniumfluoriden. Iseki und Mitarbeiter erhielten bei der Trifluormethylierung aromatischer Aldehyde in Gegenwart eines modifizierten Cinchoniniumfluorids die Produkte **161** und **162** in hohen Ausbeuten und mit mäßigen Enantioselektivitäten (Schema 56).^[227a] Diese Arbeitsgruppe berichtete auch über chirale Triaminosulfonium-difluortriphenylstanate als Katalysatoren für die enantioselektive Trifluormethylierung.^[227b] Der 3,4-Diphenylpyrrolidino-Katalysator **165** wirkt am selektivsten und liefert mit Benzaldehyd ein Enantiomerenverhältnis von 76:24. Der beste Katalysator für die Reaktion ist das Cinchoniniumsalz **166**, mit dem Caron und



Schema 56. Katalytische enantioselektive Trifluormethylierung.

Mitarbeiter das Produkt **163** aus dem zugehörigen Keton erhielt; darüber hinaus optimierten sie das Lösungsmittel, die Temperatur und den Substituent am Stickstoffatom.^[227c] Der Katalysator **166** ist zwar für andere Ketone nicht selektiv, dennoch sind seine Effizienz und Selektivität bemerkenswert. Diese Ergebnisse regen zu weiteren Untersuchungen an, um die Zwischenstufen der Reaktion und den konfigurationsbestimmenden Schritt besser zu verstehen.

Obwohl das Trifluormethylanion instabil ist, kann es als sehr gute Abgangsgruppe beim Zerfall einer elektronenreichen Verbindung gebildet werden. Langlois und Mitarbeiter entwickelten die Reagentien **167–169** als „CF₃-Reservoir“ in Form von Halbaminale, Trifluoracetylderivaten bzw. Trifluorsulfonamiden.^[228] Aus diesen Reagentien kann das Trifluormethylanion durch Aktivierung mit einer stöchiometrischen Menge an Base oder aber durch katalytische Wirkung von Fluoridionen auf die silylierten Vorstufen freigesetzt werden (Schema 57). Die Abspaltung der Trifluormethylgruppe verläuft zwar recht effizient, aber leider wird auch diese Reaktion wahrscheinlich durch Fluorid ausgelöst und durch Alkoxid katalysiert; ein solcher Mechanismus bietet selbst mit chiralen Reagentien keine Möglichkeit einer asymmetrischen Induktion.

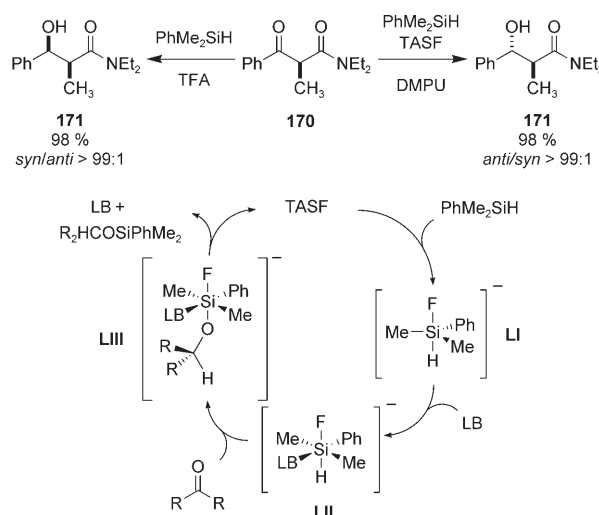


Schema 57. Reagentien für katalytische nucleophile Trifluormethylierungen.

6.1.1.5. Reduktion von Carbonylverbindungen mit Silylhydriden

Hydrosilane können mit Lewis-Basen, Lewis-Säuren oder Übergangsmetallderivaten aktiviert werden, um als Reduktionsmittel zu wirken.^[229] Die Aktivierung durch Fluorid (wie auch durch Alkoxide) ist zwar weniger verbreitet, zeichnet sich aber durch chemische Besonderheiten und ungewöhnliche Stereoselektivitäten aus. Erste Arbeiten belegen, dass lösliche Fluoridquellen wie TBAF die Reduktion zahlreicher Carbonylverbindungen mit PhMe₂SiH beschleunigen können (Schema 58).^[230] Als wirksames Reagens wurde zunächst das Fluorosilicat **LI** betrachtet, das Ketone mit stereogenen Zentren in α -Stellung, z. B. α -substituierte β -Ketoamide, mit ausgezeichneter *anti*-Diastereoselektivität reduzierte. Durch Einstellen der Reaktionsbedingungen konnte selektiv das *anti*- oder das *syn*-Reduktionsprodukt erhalten werden. Dieses Selektivitätsmuster wurde durch einen Wechsel zwischen einem offenen dimolekularen und einem geschlossenen unimolekularen Übergangszustand erklärt.

Zu Beginn dieser Untersuchungen entdeckten Hiyama und Fujita, dass die Zugabe stark Lewis-basischer Cosolven-



Schema 58. Fluoridkatalysierte Reduktionen mit Silanen. DMPU = N,N'-Dimethylpropylenharnstoff.

tien wie HMPA oder DMPU die Reaktion ebenfalls erleichterte.^[230e] Kinetische Studien der Reduktion ergaben eine Abhängigkeit erster Ordnung von der Konzentration des Cosolvens, was darauf schließen lässt, dass diese polaren Zusätze über die einfache Solvatisierung hinaus für die Gesamtreaktion von Bedeutung sind. Aus diesem Grund wurde der Mechanismus revidiert und ein hexakoordiniertes Silicat **LII** vorgeschlagen, an das ein Fluoridion und eine neutrale Lewis-Base gebunden sind.^[231]

Baba und Shibata haben nachgewiesen, dass die normalerweise radikalische Reduktion funktioneller organischer Gruppen mit *n*Bu₃SnH in Gegenwart von Lewis-Basen einem ionischen Reaktionsmechanismus nehmen kann.^[232] Mit TBAF verlief die Reduktion von α -Alkoxyketonen glatt und mit hoher *syn*-Diastereoselektivität.^[233] Als Zwischenstufe wurde ein fünffach koordiniertes Fluorostannat vermutet, das aber spektroskopisch nicht nachgewiesen werden konnte.^[233b] Baba und Shibata zufolge könnten starke neutrale Lewis-Basen hier, analog zur Aktivierung von Silanen durch Fluorid, eine ähnliche Wirkung haben wie anionische Lewis-Basen. Bei Umsetzungen mit Stannanen wirkten neutrale Lewis-Basen dagegen ohne Fluoridionen äußerst effizient. Die Erkenntnis, dass neutrale Lewis-Basen Silane und Stannane aktivieren können, führte zu neuen katalytischen Verfahren, die unter milden Bedingungen arbeiten (siehe den folgenden Abschnitt).^[234]

6.1.2. Nucleophile Aktivierung mit anderen Lewis-Basen

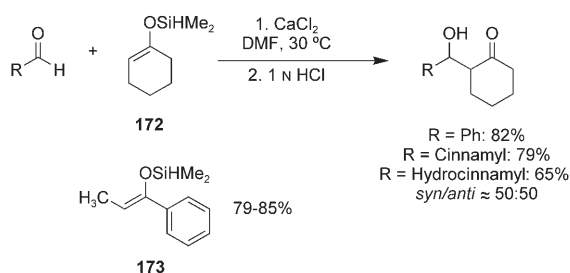
Die Entwicklung der Organosiliciumchemie und ihre Bedeutung für die Synthese sind historisch eng mit der Verwendung von Fluoridionen als Lewis-basischem Aktivator verknüpft, auch wenn die Katalyse mit Lewis-Säuren die Aktivierung durch Fluoridionen insbesondere bei katalytischen enantioselektiven Varianten letztlich abgelöst hat. Überdies haben zahlreiche Umwandlungen mit fluoridfreien (anionischen und neutralen) Lewis-Basen zu Fortschritten in der Synthese geführt und Einblicke in Mechanismen geliefert, die im Folgenden besprochen werden.

6.1.2.1. Aldoladdition

6.1.2.1.1. Anionische Lewis-Basen

Die hohe Bindungsaffinität von Organosiliciumverbindungen für anionische Lewis-Basen ist nicht auf das Fluoridion beschränkt.^[201] Auch die konjugierten Basen verschiedener Sauerstoff- und Stickstofffunktionalitäten verbinden sich mit Organosilicium-Prä-nucleophilen wie Enoxysilanen und können Additionen an Carbonylgruppen beschleunigen. Allerdings ist wie bei der Aktivierung durch Fluorid bezüglich des Mechanismus unklar, ob das zugefügte Reagens eine Reaktion nur auslöst oder als Katalysator wirkt.

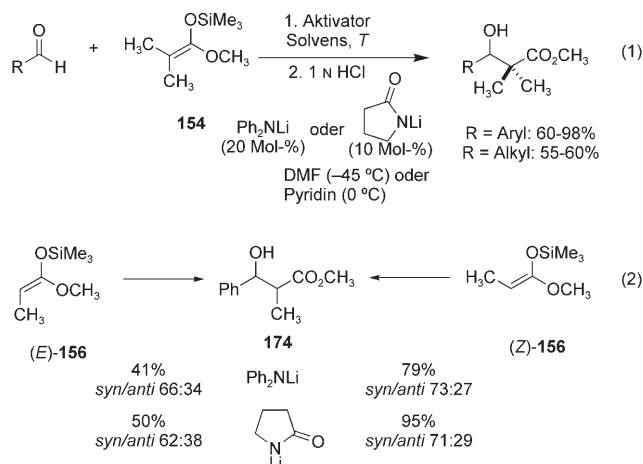
Eine chloridvermittelte Aldolreaktion wurde für Dimethylsilylenolether wie **172** und **173** beschrieben.^[235] Die Aldoladdition von **172** mit Benzaldehyd in DMF bei 30 °C in Gegenwart von Halogenidsalzen ergab nach 1 h folgende Ausbeuten: CaCl₂ 95%, LiCl 98%, *n*Bu₄N⁺Cl⁻ 67%, CaBr₂ 54%, MgBr₂ 54%, LiBr 52%, *n*Bu₄N⁺Br⁻ 67%, CaI₂ 32%, LiI 34%, NaI 35%, KI 34%, *n*Bu₄N⁺I⁻ 40%. Aus der schwachen Lewis-Acidität von CaCl₂ und der beschleunigenden Wirkung von Tetrabutylammoniumsalzen wurde geschlossen, dass die elektrophile Aktivierung des Aldehyds keinen Beitrag liefert; außerdem sind die Reaktionen völlig unselektiv (Schema 59).



Schema 59. Durch Calciumchlorid katalysierte Aldoladdition von Dimethylsilylenolethern.

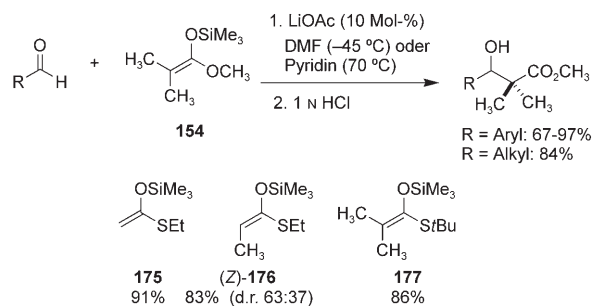
Mukaiyama und Mitarbeiter haben darüber berichtet, dass Lithiumdiphenylamid (20 Mol-%) und Lithium-2-pyrrolidinon (10 Mol-%) die Addition von TMS-Ketenacetalen wie **154** an Aldehyde beschleunigen können [Gl. (1) in Schema 60].^[236] Diese Reaktionen verlaufen in DMF oder Pyridin mit hohen Ausbeuten (NMR-Analyse). Wegen des starken Lösungsmittelleffekts wurde ein sechsfach koordiniertes Addukt aus dem Silylketenacetal, der anionischen Lewis-Base und einem Solvensmolekül vorgeschlagen, dies entspricht wahrscheinlich aber nicht dem Mechanismus (siehe Abschnitt 6.1.1). Die Reaktionen der Propanoatsilylketenacetale (*E*)- und (*Z*)-**156** verlaufen diastereokonvergent und nicht selektiv, was auf einen offenen Übergangszustand schließen lässt [Gl. (2)].

Mukaiyama und Mitarbeiter haben ferner gezeigt, dass Alkalimetallcarboxylate wirksame Katalysatoren für ähnliche Umsetzungen von Enoxysilanen als Nucleophilen mit Aldehyden als Elektrophilen sind.^[237] Eine eingehende Prüfung zahlreicher Carbonsäuren, Metallgegenionen und Lösungsmitteln ergab, dass Lithiumacetat (10 Mol-%) in DMF, DMF/H₂O (50:1) oder Pyridin für die meisten Umsetzungen



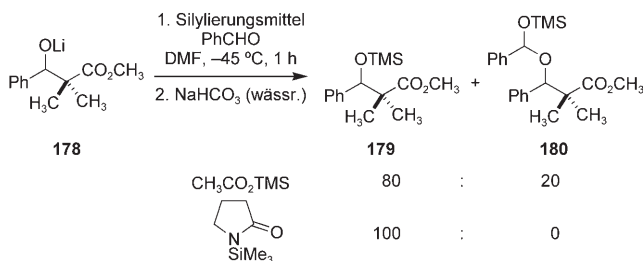
Schema 60. Amidkatalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen.

verwendet werden kann. Die Addition vieler aromatischer und heteroaromatischer Aldehyde an Silylketenacetale und Ketenthioacetale verläuft mit hohen Ausbeuten (Schema 61). Die Umsetzungen von Propanoatsilylketenacetalen sind auch in diesem Fall diastereokonvergent und nicht selektiv.



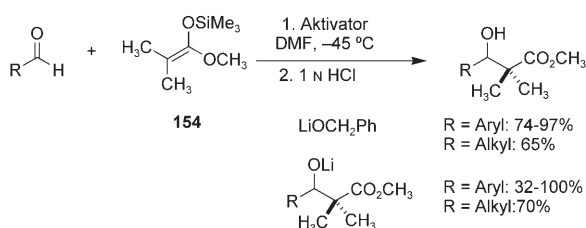
Schema 61. Durch Lithiumacetat katalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen.

Die Autoren schlagen einen ähnlichen Mechanismus wie für die amidbeschleunigten Reaktionen vor, wobei eine geringfügige Modifizierung die Bildung kleiner Mengen eines Doppeladdukts erklärt. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass die (unabhängig hergestellte) Aldolatzwischenstufe sowohl durch ein TMS-Carboxylat als auch durch *N*-TMS-2-Pyrrolidinon silyliert werden kann, was wohl für den vermuteten Katalysatorregenerierungsschritt spricht, diesen aber nicht beweist (Schema 62).



Schema 62. Darstellung des Umwandlungsschritts bei carboxylat- und amidkatalysierten Aldolreaktionen.

In Weiterführung dieser Forschungsrichtung untersuchten Mukaiyama und Mitarbeiter danach das Potenzial von Alkalimetallalkoxiden und -phenoxiden zur Beschleunigung der beschriebenen Reaktionen.^[238] Schon niedrige Konzentrationen der konjugierten Basen fast aller untersuchten Alkohole erwiesen sich in DMF bei -45°C als wirksam (Schema 63).



Schema 63. Produktkatalysierte, durch Lithiumbenzyloxid ausgelöste Aldoladdition.

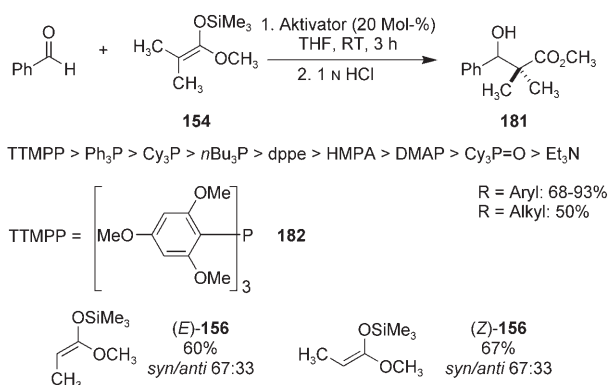
Darunter war Lithiumbenzyloxid allgemein für Aldehyde anwendbar. Die Reaktion wird durch die Lewis-Base ausgelöst und durch das Produkt katalysiert. (Dieser Mechanismus wurde schon im Zusammenhang mit fluoridvermittelten Reaktionen in Abschnitt 6.1.1.1 besprochen.) Das überrascht nicht, denn die Basizität der Alkoxide ist höher und die entstehenden Aldolate sind selbst Alkoxide. Außerdem silyliert TMS-Benzyloxid das Aldolatprodukt im Unterschied zu Silylcarboxylaten und N-Silyl-2-pyrrolidinonen nicht, sodass dieser Schritt als Katalysatorregenerierung ausgeschlossen ist.

Tetraalkylammoniumphenoxide dienten ebenfalls als Aktivatoren für die *syn*-diastereoselektiven Additionen von Propiophenonsilylenolether sowie von Propanoat abgeleiteter Thioketenacetale. Auch diese Reaktionen verlaufen höchstwahrscheinlich über offene Übergangszustände, die Diastereoselektivität rührt wohl von Besonderheiten der Enolsilane her.^[239]

6.1.2.1.2. Neutrale Lewis-Basen

Im Zusammenhang mit dem Mechanismus der nucleophilen Substitution am vierfach koordinierten Siliciumatom haben Bassindale und Stout die Fähigkeit neutraler Lewis-Basen zur Wechselwirkung mit elektrophilen Trialkylsilylderivaten (Triflaten, Perchloraten, Halogeniden) untersucht.^[48] Aus Änderungen der chemischen Verschiebungen im ^{29}Si -NMR-Spektrum und der Dissoziationsgleichgewichtskonstanten wurde die folgende Reihe relativer Lewis-Basizitäten abgeleitet: *N*-Methylimidazol > DMAP > HMPA > Dimethylimidazol > *N*-Methylpyridon > Pyridin-*N*-oxid > Triphenylphosphinoxid > DMPU > DMF > Pyridin > Triethylamin. Einige dieser und ähnlicher Lewis-Basen wurden auch auf ihre Fähigkeit zur Beschleunigung der Aldoladdition von Enoxysilanen geprüft. Dabei wurden einige Verbindungen sowohl als Additive als auch als Lösungsmittel für die Additionen verwendet.

Imamoto und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2000 über eine Untersuchung zahlreicher Lewis-Basen (darunter Phosphane, Phosphanoxide, DMAP) als Beschleuniger der Aldoladdition von Silylketenacetalen (Schema 64).^[240] Dabei



Schema 64. Phosphankatalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

lieferte das elektronenreiche Triarylphosphan **182** die höchsten Ausbeuten. Da die Reaktion mit den von Propanoat abgeleiteten Silylketenacetalen nicht selektiv ist, wurde ein offener Übergangszustand unter Beteiligung eines Enolats als Nucleophil vorgeschlagen.

In einer ähnlichen Studie zeigte Pyridin-*N*-oxid (10 Mol-%, mit 20 Mol-% Lithiumchlorid) in DMF gute katalytische Aktivität für die Addition aromatischer, olefinischer und aliphatischer Aldehyde (44–91 % Ausbeute).^[241a] Die Addition der von Propanoat abgeleiteten Silylketenacetale verläuft auch in diesem Fall nicht diastereoselektiv, was wieder einen offenen Übergangszustand vermuten lässt. Wie sich aufgrund der von Bassindale und Stout^[48] aufgestellten Skala der Lewis-Basizität vermuten lässt, war *N*-Methylimidazol (wieder in Gegenwart von 20 Mol-% Lithiumchlorid) ein ausgezeichneter Katalysator für die Addition an zahlreiche Aldehyde (44–94 % Ausbeute).^[241b] Unter Erwärmung mit Mikrowellen auf 90°C addiert der TMS-Enolether von Acetophenon an verschiedene Aldehyde, auch wenn eine beschleunigende Wirkung des Lösungsmittels bei diesen Temperaturen nicht ausgeschlossen werden kann.

Die katalytische Wirkung von DMF als Lösungsmittel^[18] wurde erstmals 1988 in einem Bericht von Kita und Mitarbeiter erwähnt. Von Acetat und Isobutyrat abgeleitete Silylketenacetale addierten beim 48-stündigen Erhitzen in DMF auf 70°C an Isopropylidenglyceraldehyde.^[242] Die Autoren dieser Arbeit hatten zuvor eine „unkatalysierte“ Michael-Addition unter ähnlichen Bedingungen beschrieben (Abschnitt 6.1.2.4.2) und interessierten sich daher für die Aldoladdition. Später untersuchten auch Hosomi und Mitarbeiter die „unkatalysierte“ Aldoladdition von Enoxydimethylsilanen in DMF bei 50°C . Diese Reaktionen liefern mit aromatischen, olefinischen und aliphatischen Aldehyden gute Ausbeuten (24–79 %), verlaufen aber nicht diastereoselektiv.^[243] Interessanterweise addiert auch das C-gebundene Nucleophil Ethyldimethylsilylacetat unter diesen Bedingungen an Aldehyde (39–93 % Ausbeute), allerdings waren die Reaktionen nicht diastereoselektiv, obwohl das Siliciumatom als Organisationszentrum dienen könnte.

Génissou und Gornichon untersuchten schließlich den Einfluss einer Reihe polarer aprotischer Solventien auf die „unkatalysierte“ Aldoladdition von Silylketenacetalen bei Raumtemperatur.^[244] Mit DMF, DMA, NMP, DMSO, Sulfo-

lan und Nitromethan wurden die Produkte der Aldolreaktion nach 24 h erhalten, wobei DMSO in Gegenwart von 4 Å-Molekularsieb am besten geeignet war.^[245] Die Reaktion verlief nur mit aromatischen und olefinischen Aldehyden gut, mit den von Propanoat abgeleiteten Silylketenacetalen allerdings wieder ohne Diastereoselektivität.

Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu bewerten, denn Untersuchungen von Helmchen über die Bedeutung von Solvensverunreinigungen für die Reproduzierbarkeit des „katalytischen Effekts“ von DMF in der Michael-Addition lassen Zweifel an der Wirkung der Lewis-Base bei diesen Reaktionen aufkommen (Abschnitt 6.1.2.4.2).

6.1.2.2. Cyanomethylierung mit Trimethylsilylacetonitril

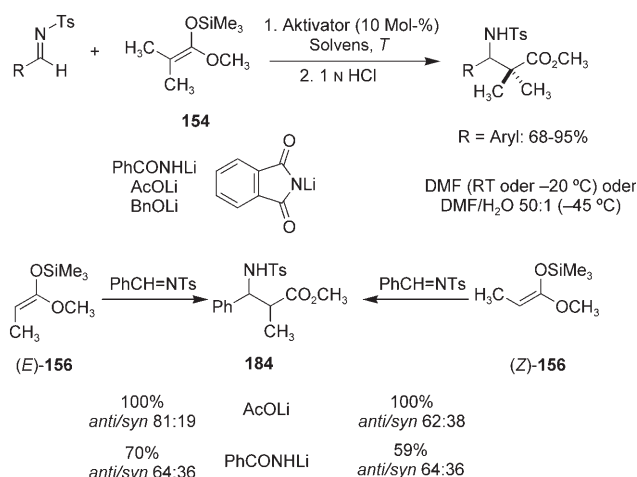
Durch Addition nitrilstabilsierter Anionen an Carbo-nylverbindungen werden abhängig vom Gegenion und von der Temperatur β -Hydroxy- oder ungesättigte Nitrile erhalten.^[246] 1989 entdeckten Palomo und Mitarbeiter, dass Trimethylsilylacetonitril (TMSCH₂CN) in Gegenwart von TBAF glatt an Aldehyde addiert.^[247] Interessanterweise vermuten sie, dass die Reaktion durch das Fluoridion ausgelöst und durch das Produkt katalysiert wird. Für diese Hypothese spricht, dass der Reaktion durch Kalium-*tert*-butoxid ausgelöst werden kann.

Mukaiyama und Mitarbeiter haben die Aktivierung durch Lewis-Basen in Gegenwart von Lithiumacetat (10 Mol-%) auf die Cyanomethylierung von Aldehyden und Iminen übertragen.^[248] Die Addition an aromatische, heteroaromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde erfolgt in DMF bei 0 °C mit guten Ausbeuten (42–98 %). Für die Umsetzung substituiertester Nitrile wird Cäsiumacetat (10 Mol-%) verwendet.

Shibasaki hat das für katalytische Aldoladditionen entwickelte System CuF/(EtO)₃SiF/Ph₃P auch in der Cyanomethylierung von Aldehyden und Ketonen mit TMSCH₂CN angewendet (siehe Abschnitt 8.3 zur difunktionellen Katalyse).

6.1.2.3. Mannich-Reaktion

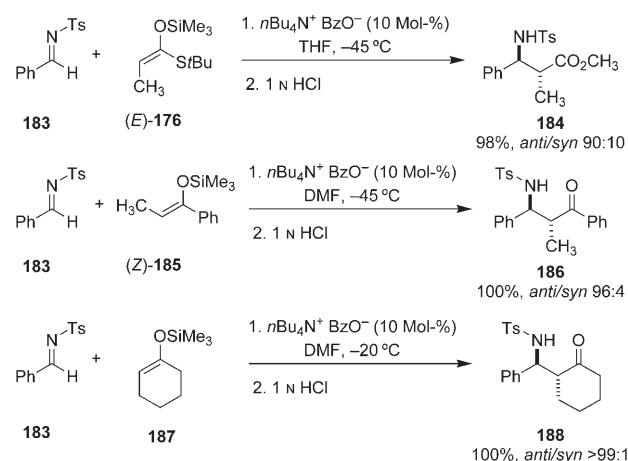
Die erste durch eine Lewis-Base aktivierte Mannich-Reaktion beschrieben Hosomi et al. im Zusammenhang mit Studien zu Enoxydimethylsilanen,^[235] die meisten Arbeiten auf diesem Gebiet stammen aber von Mukaiyama et al., die Amide, Carboxylate und Alkoxide als Beschleuniger für die Addition von Silylketenacetalen und Enolethern an Tosylal-dimine untersuchten (Schema 65).^[249] Die Additionen sind zwar auf aromatische Aldimine beschränkt, liefern aber in DMF oder DMF/Wasser (50:1) ausgezeichnete Ausbeuten. Ebenso wie die Aldoladditionen sind auch die Mannich-Reaktionen der von Propanoat abgeleiteten Silylketenacetale (z.B. **156**) nicht diastereoselektiv, während andere Nucleophile eine hoch *anti*-selektive Addition ergaben (siehe Abschnitt 8.5). Zur Erklärung dienten die gleichen Mechanismen wie für die Aldoladdition, wobei die Zwischenstufe jeweils an den Lewis-basischen Aktivator angepasst wurde. Zudem erwies sich die durch Lithiumbenzyloxid beschleunigte Reaktion als produktkatalysiert.^[249b] Die Umsetzung



Schema 65. Amid- und carboxylatkatalysierte Mannich-Reaktionen.

von N-Phenylal-diminen mit Lithiumacetat als Katalysator führt unter Cyclisierung des direkten Addukts mit sehr guter Ausbeute zu β -Lactamen.^[249c]

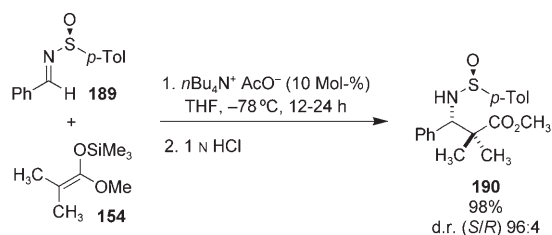
Interessanterweise liefert die durch Tetraalkylammoniumcarboxylate katalysierte Umsetzung von Silylenolethern und Ketenthioacetalen die Mannich-Additionsprodukte, z. B. **184**, **186** und **188**, mit ausgezeichneter *anti*-Diastereoselektivität (Schema 66).^[249d] Dieses Ergebnis ist aber wahrschein-



Schema 66. Durch Tetraalkylammoniumbenzoat katalysierte, *anti*-selektive Mannich-Reaktionen.

lich auf einen stark verzerrten, offenen Übergangszustand zurückzuführen, denn die *anti*-Selektivität ist stereokonvergent. Die Methode wurde auch zur Herstellung von β -Lactamen mit hoher *trans*-Selektivität modifiziert.^[249e]

p-Tolylsulfonimine sind nützliche Substrate, die hoch selektive Additionen an unzählige Nucleophile unter Bildung enantiomerenangereicherter Amine eingehen.^[250] Mukaiyama nutzte den dirigierenden Effekt der Schwefelgruppe, um β -Sulfinamidoester mit Tetraalkylammoniumacetat als Katalysator hoch diastereoselektiv zu synthetisieren (Schema 67).^[249f]



Schema 67. Diastereoselektive Mannich-Reaktion von *p*-Tolylsulfoniminien.

6.1.2.4. Michael-Addition

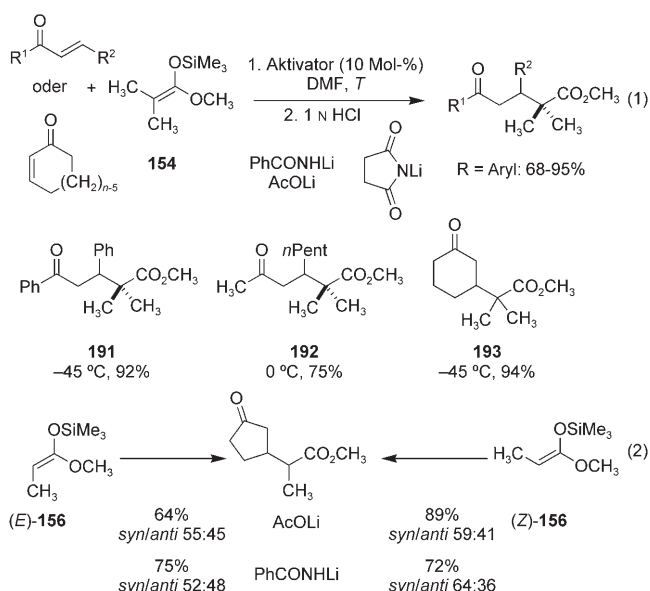
6.1.2.4.1. Anionische Lewis-Basen

Wegen ihrer Fähigkeit, Ringe aufzubauen und mehrere Chiralitätszentren zu bilden, und wegen ihres breiten Substratspektrums ist die Michael-Addition eine der nützlichsten C-C-Verknüpfungsreaktionen.^[251] Die Michael-Addition lässt sich mit zuvor gebildeten wie auch mit maskierten Enolaten unter Katalyse mit Brønsted-Säuren, Brønsted-Basen oder Lewis-Säuren ausführen. Merkwürdigerweise wurde die Verwendung von Lewis-Basen in Michael-Additionen erst spät bekannt.^[252]

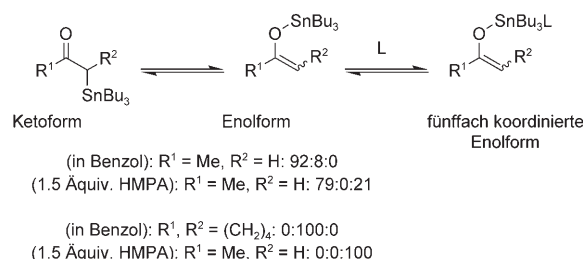
Der erste Bericht hierzu betrifft die Umsetzung des TMS-Enolethers von Acetophenon unter Phasentransferbedingungen (50% NaOH/CH₂Cl₂/*n*Bu₄N⁺Br⁻), die das Produkt der Michael-Addition in 77% Ausbeute liefert.^[253] Interessanter für Synthesen ist vielleicht die Verwendung von *n*Bu₄N⁺(PhCO₂)₂H⁻ für die Addition von Silylketenacetalen an cyclische und acyclische Enone. Sivaram und Mitarbeiter nutzten diese ungewöhnlichen Katalysatoren, die im Zusammenhang mit der Gruppentransferpolymerisation eingehend untersucht wurden.^[254] Schon 0.1 Mol-% Katalysator lieferte bei Raumtemperatur hohe Ausbeuten (87–95%).

Mukaiyama und Mitarbeiter haben die inzwischen etablierten Amide, Carboxylate und Alkoxide in der Michael-Addition von Silylketenacetalen und Silylenolethern an cyclische und acyclische Ketone verwendet [Gl. (1) in Schema 68].^[255] Die Ausbeuten sind im Allgemeinen gut, außer mit β-disubstituierten Akzeptoren, die Diastereoselektivität ist dagegen wie bei allen vorherigen Beispielen konvergent, aber schlecht [Gl. (2)]. Eine wahrscheinlich produktkatalysierte, durch Lithiumbenzyloxid beschleunigte Reaktion mit Silylenolethern von Propiophenon verlief *syn*-diastereoselektiv.^[255b,256]

Baba und Mitarbeiter haben eine interessante Methode durch Aktivierung von Enoxytributylstannanen entwickelt (Schema 69),^[257] die einem anderen Mechanismus folgt. Anhand früherer NMR-spektroskopischer Untersuchungen über die Art der Wechselwirkung anionischer (*n*Bu₄N⁺Br⁻) und neutraler Lewis-Basen (HMPA) mit Zinnenolaten konnten sie zeigen, dass fünffach koordinierte Spezies gebildet werden, die über eine erhöhte Nucleophilie gegenüber verschiedenen Elektrophilen verfügen.^[257c] Aus den Daten geht hervor, dass das Stannangleichgewicht in Gegenwart von HMPA eindeutig auf der Seite der fünffach koordinierten Spezies liegt. Eine systematischere Untersuchung mit HMPA und *n*Bu₄N⁺Br⁻ belegt die Änderungen der Gleichgewichts-



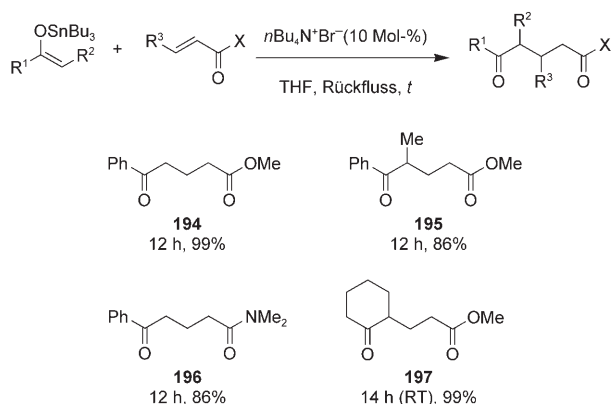
Schema 68. Amid- und carboxylatkatalysierte Michael-Additionen.



Schema 69. Gleichgewichtszusammensetzung von Zinnenolaten.

zusammensetzung (als Änderungen der chemischen Verschiebung und der ¹J_{C,Sn}-Kopplungskonstanten im ¹¹⁹Sn-NMR-Spektrum).^[257d]

Die in Gegenwart von HMPA oder *n*Bu₄N⁺Br⁻ erhöhte Nucleophilie des Zinnenolats zeigt sich in der Fähigkeit, mit ungesättigten Ketonen, Estern und Amiden Michael-Additionen zu 1,5-Dicarbonylverbindungen wie **194–197** einzugehen (Schema 70).^[257a] Beispielsweise hatte zwischen dem Zinnenolat von Acetophenon und Methylacrylat in siedenden



Schema 70. Durch Tetrabutylammoniumbromid katalysierte Michael-Addition von Zinnenolaten.

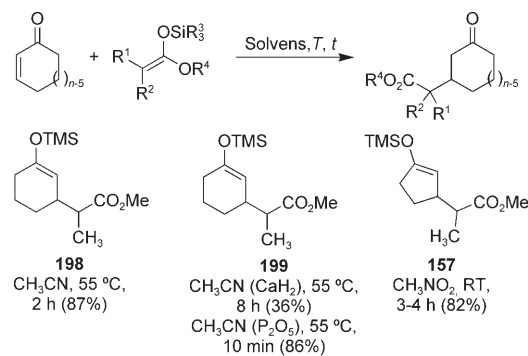
dem THF nach 12 h keine Reaktion stattgefunden, in Gegenwart von 10 Mol-% $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ wurde das Addukt dagegen nach 12 h bei Raumtemperatur in 64 % Ausbeute isoliert. Die Reaktion verläuft glatt mit unsubstituierten Acrylaten, β -substituierten Ketonen und Nitroalkenen.^[257b]

Ab-initio-Rechnungen erklärten die beschleunigende Wirkung von $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ und stützen eine mögliche Rolle als Katalysator.^[257a] Ein Vergleich der Strukturen des freien Zinnenolats und des fünffach koordinierten Bromaddukts im Grundzustand zeigt: 1) Die HOMO-Energie ist um 3.3 eV erhöht, 2) die Sn-O-Bindung ist um 0.167 Å verlängert, und 3) die Aktivierungsenergie für die Addition ist um 7 kcal mol⁻¹ gesenkt. Am wichtigsten ist jedoch die Instabilität des direkten Michael-Additionsprodukts – ebenfalls ein Stannylketenacetal – gegenüber der Isomerisierung zum α -Stannylketon (um 5.3 kcal mol⁻¹), das keine Affinität mehr zum Bromidion hat und somit die Katalysatorregenerierung bewirkt. Diese Eigenschaften werden bei der Besprechung einer Alkylierung des Zinnenolats in Abschnitt 6.1.2.5 wieder aufgegriffen.

6.1.2.4.2. Neutrale Lewis-Basen

Außer der oben genannten Beschleunigung der Michael-Addition von Zinnenolaten durch HMPA gibt es mehrere Arbeiten über „unkatalysierte“ Michael-Additionen von Silylketenacetallen in stark polaren aprotischen Solventien. So berichteten Tamura und Mitarbeiter 1982, dass die Michael-Addition von Silylketenacetallen an cyclische Enone zu Silylenolethern wie **198**, **199** und **157** durch zweistündiges Erhitzen in Acetonitril auf 55 °C gelingt (Schema 71).^[258] Wenig später beschrieben RajanBabu und Mitarbeiter ähnliche Additionen, die in Nitromethan schon bei Raumtemperatur ablaufen.^[220] In dieser Arbeit ergab ein Kreuzversuch eine unregelmäßige Verteilung der Silylsubstituenten bei der Addition.

Diese interessanten Ergebnisse wurden durch eine Arbeit von Helmchen und Mitarbeitern infrage gestellt, wonach die von Tamura angegebenen Bedingungen nicht reproduzierbar zu den Addukten führten.^[258b] Sie entdeckten, dass die Reinigungsmethode für das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle spielte. Die Reaktion verlief in Acetonitril, das über Calciumhydrid destilliert worden war, äußerst langsam, in Acetonitril, das über Phosphorpentoxid

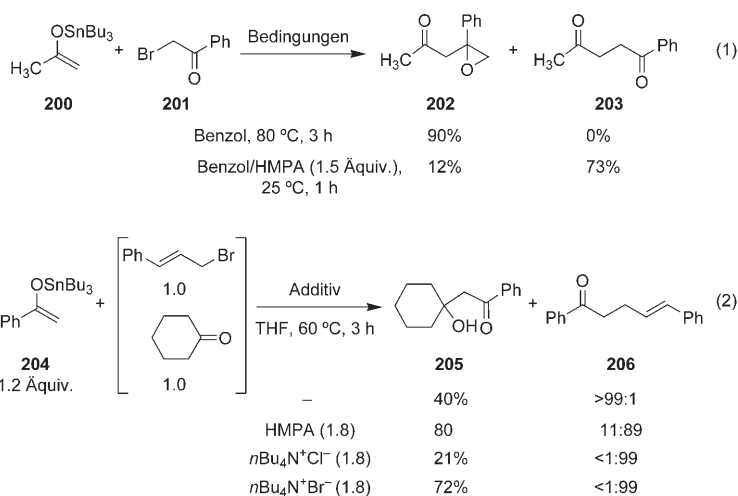


Schema 71. „Unkatalysierte“ Michael-Additionen von Silylketenacetallen.

destilliert wurde, war sie dagegen sogar noch schneller als von Tamura beschrieben. Helmchen wies auch nach, dass die Zugabe kleiner Mengen Phosphorpentoxid zu einem Reaktionsgemisch in über Calciumhydrid destilliertem Acetonitril eine hohe Reaktivität ergab. Es bleibt anzumerken, dass die Lösungsmittel in RajanBabus Arbeit durch Destillation über Phosphorpentoxid gereinigt worden sein sollen! Berichte über solvensvermittelte oder unkatalysierte Michael-, Aldol- und andere Reaktionen wie jene aus den Arbeitsgruppen von Kita,^[242] Hosomi^[243] und Génisson^[244] sollten demnach mit Vorsicht betrachtet werden.

6.1.2.5. Alkylierung von Enolaten

Bei ihren umfangreichen Untersuchungen zur Aktivierung von Organozinnverbindungen entdeckten die Arbeitsgruppen von Shibata und Baba eine bemerkenswerte Abhängigkeit der chemischen Reaktivität von Zinn(IV)-Enolaten vom Additiv. Die unkatalysierte Aldoladdition und Alkylierung von Zinn(IV)-Enolaten wurde in verschiedenen Synthesen angewendet.^[259] Bei der Untersuchung der Reaktion von Zinn(IV)-Enolaten mit α -Bromketonen stellten Baba et al. jedoch fest, dass die chemische Selektivität der Addition über die Reaktionsbedingungen eingestellt werden kann. So liefert die thermische Reaktion des Zinn(IV)-Enolats **200** mit Bromacetophenon ausschließlich das Epoxyketon **202** (Darzens-Reaktion), dagegen wird in Gegenwart von 1.5 Äquiv. HMPA (oder Triphenylphosphinoxid) das 1,4-Diketon **203** (Alkylierung) als Hauptprodukt isoliert [Gl. (1) in Schema 72].^[257c-e] Später zeigte ein Konkurrenzexperiment



Schema 72. Wirkung von Additiven auf die Alkylierung von Zinn(IV)-Enolaten.

zwischen dem Stannylenoether **204** und einem Allylbromid oder einem Keton die drastische Wirkung der Zugabe von $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ auf die Chemo-selektivität [Gl. (2)].

Für präparative Zwecke eignen sich nur Alkylierungen aktivierter Halogenide (Allylhalogenide, Halogenketone, Halogenimine). Auf der Grundlage früherer spektroskopischer Untersuchungen (Schema 69), wonach sich die Enolatstruktur in Gegenwart von HMPA oder $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ stark ändert, wurde vermutet, dass für die Aldoladdition freie

Koordinationsstellen am Zinn erforderlich sind, die bei der Zugabe von Liganden besetzt werden, sodass der Reaktionsweg ungünstig wird.^[260]

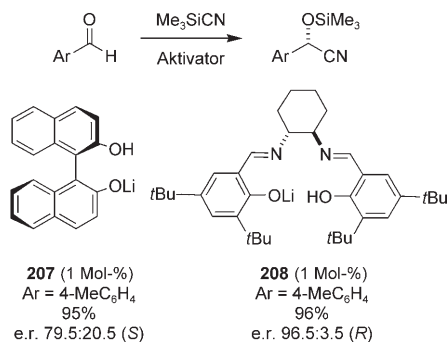
6.1.2.6. Cyanosilylierung mit Trimethylsilylcyanid^[261]

6.1.2.6.1. Anionische Lewis-Basen

Schon 1973 haben die Arbeitsgruppen von Evans und Truesdale das Potenzial einer nucleophilen Katalyse der Cyanosilylierung von Ketonen mit TMSCN und Cyanidionen erkannt.^[262] Ihr Bericht blieb erstaunlicherweise jahrzehntelang unbeachtet, bis andere anionische Aktivoren für diese Umwandlung untersucht wurden.

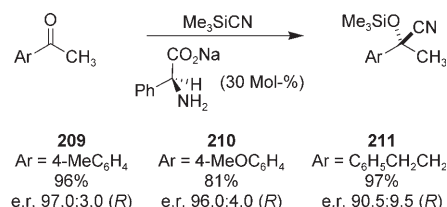
So berichteten Senanayake und Mitarbeiter erst 2001 über die Wirkung lithiierteter Heteroatomnucleophile (LiOMe, LiONBu, LiNEt₂, LiPPh₂, LiSPh) in der katalytischen diastereoselektiven Cyanosilylierung (mit TMSCN und TBSCN) von bicyclischen Ketonen wie Campher, Fenchon und Nopinon.^[263] Die Reaktionszeiten variieren zwar (4–24 h für vollständigen Umsatz), aber ähnliche Diastereoselektivitäten bei einem bestimmten Keton lassen darauf schließen, dass alle Katalysatoren dieselbe reaktive Spezies bilden. Die Verfasser nehmen an, dass es sich dabei um das hyperkoordinierte Me₃Si(CN)₂⁻-Ion handelt.

Kagan und Holmes haben aus enantioselektiven Reduktionen bekannte, chirale anionische Nucleophile in der enantioselektiven Katalyse der Cyanosilylierung genutzt.^[264] Einfach lithiiertes (*S*)-Binol (**207**) katalysiert die Bildung von Silylcyanhydrinen aromatischer Aldehyde mit mäßiger Selektivität (e.r. < 79.5:20.5), dagegen liefert einfach lithiiertes (*R,R*)-Salen (**208**) mit aromatischen Aldehyden im Allgemeinen höhere Selektivitäten, die allerdings stark variierten (Schema 73). Die Dilithioderivate sind zwar ebenfalls effiziente Katalysatoren, aber weit weniger enantioselektiv.



Schema 73. Durch chirale Alkoxide katalysierte Cyanosilylierung.

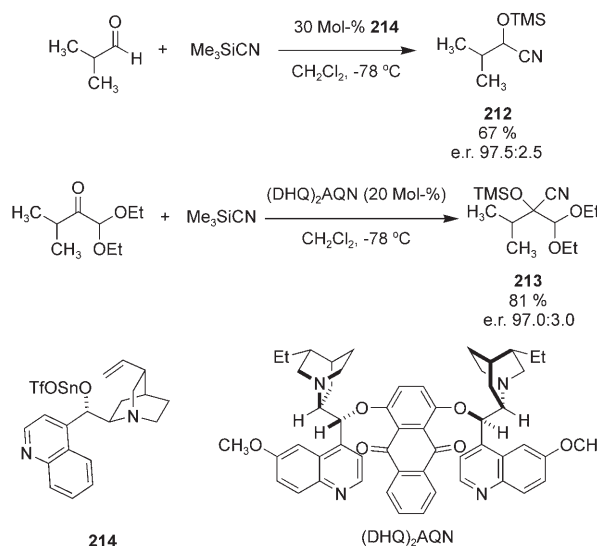
Die enantioselektive Cyanosilylierung von Ketonen gelang in Gegenwart vieler α -Aminosäuresalze als Katalysatoren,^[265] wobei Natriumphenylglycinat die beste Enantioselektivität ergab (Schema 74). Ausbeuten und Selektivitäten sind mit einer Reihe von Arylmethylketonen hoch, allerdings sind hohe Katalysatorkonzentrationen erforderlich (30 Mol-%), was aber in Anbetracht der leichten Verfügbarkeit des Katalysators die Umsetzung dieser Methode in der Synthese nicht behindern dürfte.



Schema 74. Durch Natrium-L-phenylglycinat katalysierte Cyanosilylierung von Ketonen.

6.1.2.6.2. Neutrale Lewis-Basen

Auf einen 1977 erschienenen Bericht von Evans und Mitarbeitern über eine phosphankatalysierte Cyanosilylierung folgten über viele Jahre hin keine weiteren Entwicklungen.^[262b] 1991 untersuchten Mukaiyama und Mitarbeiter die Reaktion aber erneut in Gegenwart von Aminen und Phosphanen als Katalysatoren (Schema 75).^[266,267] Mit einer

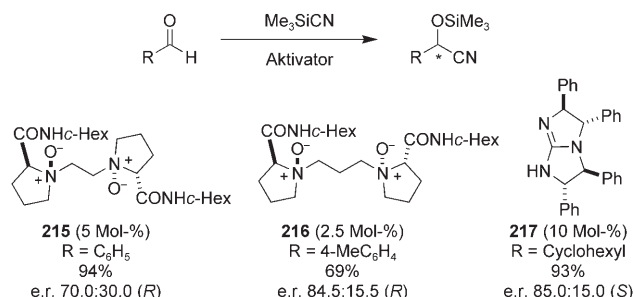


Schema 75. Durch Cinchona-Alkaloide katalysierte asymmetrische Cyanosilylierung.

hohen Katalysatorkonzentration (30 Mol-%) lieferte das stanniierte Cinchonin **214** gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[266b] Später nutzten Deng und Mitarbeiter die von Sharpless entwickelten dimeren Cinchona-Alkaloide für die hoch selektive Cyanosilylierung.^[268] Die Methode ist aber noch auf α,α -Dialkoxyketone beschränkt. Der Mechanismus der Reaktion ist nicht sicher geklärt, dennoch kann man von einem hypervalenten Silicat oder einem Silylkation-Cyanid-Ionenpaar als Zwischenstufe ausgehen.

Zu den in den letzten Jahren am besten untersuchten Aktivoren der Cyanosilylierung gehören Phosphanoxide und Amin-N-oxide. Diese Verbindungen wurden als Additiv zusammen mit chiralen Lewis-sauren Komplexen und als Struktureinheit chiraler Liganden zur Bindung an Lewis-Säuren verwendet (siehe Abschnitt 7, difunktionelle Katalyse). Amin-N-oxide selbst dienen aber ebenfalls als nucleophile Katalysatoren für Cyanosilylierungen.^[269] Zu diesem

Zweck entwickelten Feng und Mitarbeiter über Methylen-einheiten verknüpfte, dimere Bis(prolinamid-N-oxide). In den selektivsten Katalysatoren **215** und **216** (Schema 76) sind zwei Cyclohexylamideinheiten über eine Trimethylenkette verknüpft. Unter optimierten Bedingungen sind die Ausbeuten gut, aber die Selektivitäten mit aromatischen Aldehyden nur mäßig.



Schema 76. Durch chirale Amin-N-oxide und das Guanidin **217** katalysierte Cyanosilylierung.

Andere hoch nucleophile Lewis-Basen wie Verkades Phosphatran^[270] und N-heterocyclische Carbene^[271] wurden ebenfalls auf ihre Fähigkeit zur Beschleunigung der Cyanosilylierung untersucht, bisher wurden aber nur achirale Katalysatoren geprüft.^[272] Imidazol-2-yliden-Derivate mit raumfüllenden Substituenten an den Stickstoffatomen (*tert*-Butyl, Mesityl, Adamantyl) sind hoch effizient: Schon weniger als 1 Mol-% des Katalysators überführt Aldehyde und Ketone bei Raumtemperatur rasch in die TMS-Cyanhydrine.^[273]

Guanidine wurden wegen ihrer hohen Brønsted-Basizität in vielen Reaktionen als basische Katalysatoren eingesetzt, unter anderem in asymmetrischen Strecker-Reaktionen.^[274] Unter zahlreichen, chiralen Guanidinderivaten lieferte **217** die höchste, für die Cyanosilylierung aliphatischer Aldehyde allerdings nur mäßige Selektivität (Schema 76).^[274b]

Unsere Arbeitsgruppe hat im Jahr 2006 die Wirksamkeit zahlreicher Lewis-Base-Katalysatoren in der Cyanosilylierung von vier verschiedenen Aldehydklassen in unterschiedlichen Lösungsmitteln im direkten kinetischen Vergleich untersucht.^[275] Dabei wurde folgende Tendenz erhalten: $n\text{Bu}_3\text{P} > \text{DMAP} > \text{Et}_3\text{N} > \text{NMI} > \text{HMPA}$. (DMF, DMSO, Pyridin-*N*-oxid, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ und Tetramethylharnstoff waren weit weniger effektiv.) Bei den Phosphorderivaten lautet die Reaktivitätsreihenfolge $n\text{Bu}_3\text{P} \approx \text{HMPT} > \text{Ph}_3\text{P} \approx (\text{MeO})_3\text{P}$. Die Umsetzungen mit Et_3N als Katalysator verliefen in Acetonitril bei weitem schneller als in Dichlormethan und anderen Lösungsmitteln. Chirale Amine und Phosphorderivate ergaben nur schlechte Enantioselektivitäten. Die Reaktion ist erster Ordnung bezüglich des Aldehyds und Et_3N und nullter Ordnung bezüglich TMSCN , was für zwei mechanistische Grenzfälle spricht (Abbildung 7). Der Katalysezyklus A umfasst die Aktivierung des Aldehyds durch einen hypervalenten Komplex der Lewis-Base mit TMSCN . Die Abhängigkeit nullter Ordnung bezüglich TMSCN bedeutet eine irreversible Bildung der Spezies **LIV** oder eine Sättigung des Lewis-Base-Katalysators. In diesem Zyklus muss die Bindung des Aldehyds die Katalysatorregenerierung limitie-

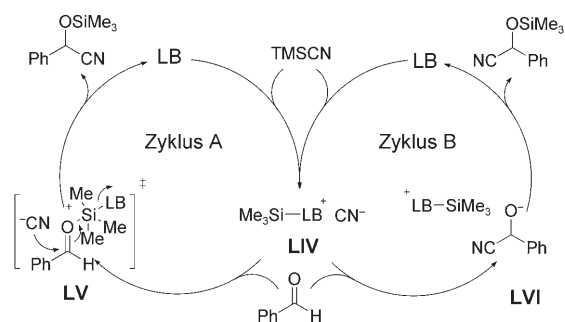


Abbildung 7. Katalysezyklen der Cyanosilylierung.

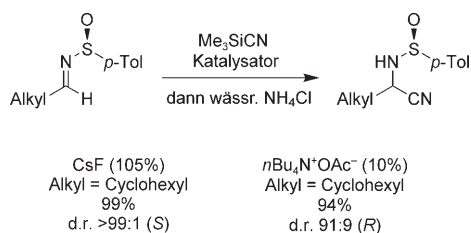
ren, damit eine Abhängigkeit erster Ordnung bezüglich Aldehyd und Lewis-Base auftritt. Im Katalysezyklus B dient das Ionenpaar **LIV** als Cyanidquelle und muss unter den gleichen Bedingungen entstehen wie im Zyklus A. Allerdings muss im Zyklus B die Addition des Cyanidions limitierend für die Katalysatorregenerierung sein, damit die Reaktion erster Ordnung bezüglich des Aldehyds ist. Kinetische Analysen anderer Lewis-Base-katalysierter Cyanosilylierungen sind zwar nicht bekannt, aber der Katalysezyklus A scheint in Anbetracht der Nähe von Substrat und chiraalem Aktivator sehr viel wahrscheinlicher zu sein.

Offensichtlich hängt die Art des Addukts zwischen der Lewis-Base und TMSCN sehr stark von der Struktur der Lewis-Base und vom Solvens ab. Mit der Wirkung zweier Mechanismen ließe sich die unterschiedliche Enantioselektivität dieser Reaktionen in Abhängigkeit von kleinen Änderungen der Nucleophilstruktur oder des Lösungsmittels erklären.

6.1.2.7. Strecker-Reaktion mit TMSCN

Die Hydrocyanierung von Iminen ist eine der ältesten C-C-Verknüpfungsreaktionen (Strecker-Aminonitrilsynthese).^[276] Trotz ihrer Bedeutung als Synthesemethode für α -Aminosäuren wurde die erste katalytische enantioselektive Strecker-Reaktion erst 1996 beschrieben,^[277] seitdem wurden jedoch weitere katalytische Methoden entdeckt, von denen die meisten chirale Brønsted-Basen, Lewis-Säuren oder Metallkomplexe verwenden. Außerdem liegen einige Berichte über Lewis-Base-katalysierte Strecker-Reaktionen vor. In einer dieser Reaktionen wird ein chirales N-Oxid verwendet,^[278] die anderen nutzen achirale Lewis-Basen und ein chirales Sulfinylimin.^[279] Im ersten Fall beschleunigt eine stöchiometrische Menge (*R*)-3,3'-Dimethyl-2,2'-bis-chinolin-*N,N'*-dioxid die Addition von TMSCN an die *N*-Benzhydrylimine aromatischer Aldehyde, aber selbst bei dieser Katalysatorkonzentration dauern die Reaktionen 1–4 Tage. Die Ausbeuten betragen 67–96 %, die Selektivitäten sind im Allgemeinen gut (e.r. 75:25–97.5:2.5).^[278]

Hou und Mitarbeiter verwendeten CsF , um die Addition von TMSCN an enolisierbare aliphatische Sulfinamine zu beschleunigen (aromatische Sulfinamine zerfallen zu 4-TolS-CN).^[279a] Die Ausbeuten sind ausgezeichnet und die Diastereoselektivitäten normalerweise hoch, auch wenn der Anwendungsbereich noch recht begrenzt ist (Schema 77). Bei diesen Reaktionen wird $S_S \rightarrow S_C$ -Selektivität induziert.



Schema 77. Diastereoselektive Cyanosilylierung von *p*-Tolylsulfoniminen.

Interessanterweise gelang Mukaiyama und Mitarbeitern mit Alkalimetall- und Tetraalkylammoniumcarboxylaten die gleiche Umwandlung mit ähnlichen Substraten und Selektivitäten, aber entgegengesetzter Induktion ($S_S \rightarrow R_C$).^[279c] Sie gaben hierfür keine Erklärung, das Ergebnis erinnert aber an die divergente, vom Gegenion abhängige Aktivierung von Silylenolethern durch Fluorid, die von Corriu beschrieben wurde (siehe Abschnitt 6.1.1.1).^[210]

6.1.2.8. Trifluormethylierung mit TMSCF_3

6.1.2.8.1. Anionische Lewis-Basen

Nach der Entwicklung anionischer Lewis-Base-Aktivatoren für Aldol-, Michael- und Mannich-Reaktionen (Abschnitt 5.2) verwendeten Mukaiyama und Mitarbeiter Alkalimetall- und Tetraalkylammoniumcarboxylate für die Trifluormethylierung von Aldehyden und Ketonen, die mit einem breiten Substratspektrum hohe Ausbeuten lieferte.^[280] Durch diastereoselektive Trifluormethylierung von chiralen Phenylglyoxylaten konnten in Gegenwart von Lithiumphenoxid Analoga der Mosher-Säure mit guten Selektivitäten (90:10) erhalten werden.^[280b] Wie schon für die Cyanosilylierung von *p*-Tolylsulfonaminen beschrieben, wurden auch in der nucleophilen Trifluormethylierung mit TMSCF_3 in Gegenwart von Carboxylaten ausgezeichneten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt. Die Richtung der asymmetrischen Induktion ist die gleiche wie mit TMSCN .^[280c,d]

6.1.2.8.2. Neutrale Lewis-Basen

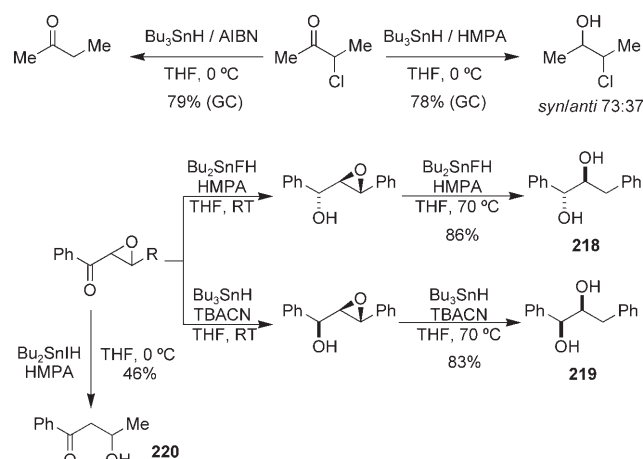
Auch neutrale Lewis-Basen können die Trifluormethylierung von Carbonylverbindungen beschleunigen. Die Wirksamkeit einer Reihe von Lewis-Basen mit Pnicogenzentrum wurde an der Reaktion von Benzaldehyd mit TMSCF_3 in DMF untersucht.^[281] Dabei wurde in etwa folgende Tendenz beobachtet: Amine > Phosphane > Arsane \approx Stibane. Bei den Aminen lautete die Reihenfolge: TMEDA > Et_3N \approx $n\text{Bu}_2\text{NH}$ > Pyridin. In Gegenwart von 20 Mol-% Triethylamin wurden aromatische und aliphatische Aldehyde und Ketone mit befriedigenden Ausbeuten trifluormethyliert. Versuche zur katalytischen enantioselektiven Trifluormethylierung mit chiralen Aminen (Alkaloide, Aminosäuren) oder chiralen Phosphanen verliefen weitgehend erfolglos (e.r. < 55:45).

Prakash und Mitarbeiter stellten bei der Verwendung von Amin-N-oxiden zur nucleophilen Aktivierung von TMSCF_3 fest, dass Trimethylamin-N-oxid für Umsetzungen aromatischer, olefinischer und aliphatischer Aldehyde geeignet ist,

allerdings mussten 50 Mol-% zugesetzt werden.^[282] Später berichteten Song und Mitarbeiter, dass 1,3-Diadamantylimidazol-2-yliden (0.5–1.0 Mol-%) die Addition von TMSCF_3 an zahlreiche Aldehyde und Ketone bei Raumtemperatur äußerst wirksam und mit durchgehend guten Ausbeuten katalysiert.^[282b]

6.1.2.9. Reduktion von Carbonylverbindungen mit Zinnhydriden

Die Baba und Shibata modulierten die Reduktionseigenschaften von Zinn(IV)-Hydriden durch Zugabe stöchiometrischer Mengen an Lewis-Basen wie Halogeniden, HMPA, Tripiperidinophosphoramid (TPPA) und einigen Phosphanoxiden.^[232] Es wurden drei Reagentientypen entwickelt (Schema 78): 1) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /TBAF (oder TBACl,



Schema 78. Chemische Selektivitäten und Stereoselektivitäten bei Reduktionen mit Zinn(IV)-Hydriden und HMPA. AIBN = Azoisobutyronitril.

TBACN) eignet sich gut zur chemo- und diastereoselektiven Reduktion von Ketonen (Abschnitt 6.1.1.5).^[233a] 2) Mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /HMPA (oder TPPA) lassen sich besonders Aldehyde sowie α -Halogenaldehyde und -ketone chemoselektiv an der Carbonylgruppe reduzieren.^[283a,b] 3) $n\text{Bu}_2\text{SnXH}$ /HMPA (mit $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{I}$) kann, je nach X , für verschiedene Reduktionen verwendet werden. Beispielsweise werden Epoxyketoone mit $n\text{Bu}_2\text{SnFH}$ /HMPA diastereoselektiv zu *anti*-Epoxyalkoholen reduziert,^[283c] während sich $n\text{Bu}_2\text{SnIH}$ /HMPA für die reduktive Öffnung von Epoxiden und Epoxyketonen zu β -Hydroxyketonen wie **220** eignet.^[233c] Bu_2SnClH /HMPA ist hingegen nützlich zur Reduktion von Iminen^[283d] und zur reduktiven Aminierung von Ketonen und Aldehyden.^[283e]

Spektroskopischen Untersuchungen zufolge bestehen zwischen den Lewis-Basen und den Zinn(IV)-Hydriden unterschiedliche Wechselwirkungen. In Gegenwart von HMPA ändern sich die chemischen Verschiebungen für $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und $n\text{Bu}_2\text{SnH}_2$ im ^{119}Sn -NMR-Spektrum nicht. Bei Zugabe von TBAF zu $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ verschwindet das Signal für $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ($\delta = -90.3$ ppm) und es erscheinen die Signale von $(n\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ und $n\text{Bu}_3\text{SnF}_2^-$, das Addukt $n\text{Bu}_3\text{SnHF}^-$ wurde jedoch nicht nachgewiesen. Dagegen sprechen die ^{119}Sn -NMR-, ^{19}F -NMR-

und IR-Spektren eindeutig für eine Verbindung von $n\text{Bu}_2\text{SnFH}$ und $n\text{Bu}_2\text{SnIH}$ mit HMPA.^[233c] Es wurde vermutet, dass die Lewis-Basen das Reduktionsvermögen der Hydride in den Komplexen steigern und die für derartige Reaktionsmittel typischen radikalischen Mechanismen ändern.

6.1.2.10. [2,3]-Wittig-Umlagerung

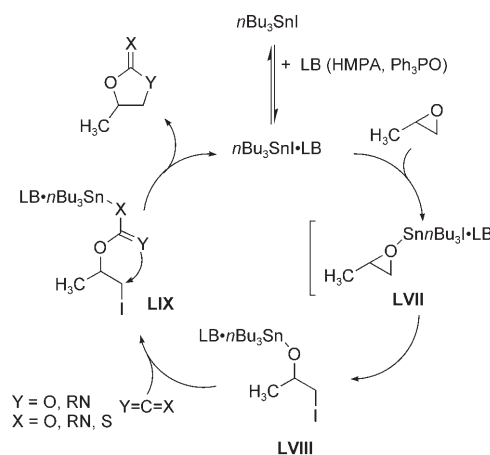
Enolderivate von α -Allyloxycarbonylverbindungen gehen zwei konkurrierende sigmatrope Umlagerungen ein: die [3,3]-Claisen- und die [2,3]-Wittig-Umlagerung. Silylenolderivate reagieren unter (thermischer) [3,3]-Umlagerung, Metalloenolate dagegen unter (anionischer) [2,3]-Umlagerung.^[284] Mukaiyama und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass in Gegenwart von Lithiumamiden, Ammoniumcarboxylaten oder Lithiumalkoxiden der [2,3]-Umlagerungsmechanismus bevorzugt ist.^[285] Der Anwendungsbereich ist bisher auf 2-Allyloxy-1-tetralone und Allyloxyacetate beschränkt.

6.1.3. Ligandenbeschleunigte Katalyse mit Trialkylzinn(IV)-Halogeniden

Diese Form der Lewis-Base-Katalyse wurde zwar bewusst ausgeklammert, ein Beispiel verdient jedoch eine Ausnahme, weil es die ungewöhnliche ligandenbeschleunigte Katalyse mit Hauptgruppenverbindungen betrifft.

Zu den charakteristischen Reaktionen von Hauptgruppenelementhalogeniden gehört die Öffnung von Epoxiden,^[286] für die Lewis-Base-katalysierte enantioselektive Verfahren beschrieben sind (Abschnitt 6.4). Die Arbeitsgruppen von Nomura, Baba und Shibata entwickelten eine interessante Reaktion, die sowohl bezüglich des Metallhalogenids als auch bezüglich der Lewis-Base katalytisch abläuft.^[287]

Die Insertion von Kohlendioxid und Isocyaniden in Oxirane ist eine bekannte Reaktion, die auf verschiedene Weise katalysiert werden kann.^[288] Schon früh berichteten Kisch und Ratzenhofer über die beschleunigende Wirkung von Lewis-Basen (Ph_3P und Et_3N) in Kombination mit relativ starken Lewis-Säuren (z. B. AlCl_3 , TiCl_4 und MoCl_5) auf die Insertion von Kohlendioxid in Propenoxid unter Normalbedingungen.^[289] Ausgehend von dieser Untersuchung beschrieben Nomura und Mitarbeiter die katalytische Wirkung von Kombinationen aus Hauptgruppenelement-Lewis-Säuren (Ph_3SnX , Ph_3GeX , Ph_3SbBr_2 , MeTeX_2) und Et_3N , Pyridin oder Ph_3P auf die Bildung cyclischer Carbonate.^[287a,b] Eine Optimierung führte zu einer Kombination aus $n\text{Bu}_3\text{SnI}$ und HMPA oder Triphenylphosphinoxid als Katalysator für die Insertion von Isocyanaten, Isothiocyanaten und Carbodiimiden in Propenoxid. Dem in Schema 79 skizzierten Katalysezyklus zufolge resultiert die erste Wechselwirkung zwischen der Lewis-Base und dem Zinn(IV)-Halogenid in einer Aktivierung des Halogenids. Nach der Gutmann- oder der Hypervalenzanalyse (Abschnitt 3.1.2) sollte die Polarisierung von $n\text{Bu}_3\text{SnI}$ zugleich die Elektrophilie des Zinn(IV)-Zentrums und die Nucleophilie des Iodids verstärken, und genau das ist zur Beschleunigung der Epoxidöffnung erforderlich. Der nächste Schritt, die Insertion des Heterokumulens in die



Schema 79. Katalysezyklus für die Insertion von Heterocumulenen in Epoxide.

Sn-O -Bindung, ist ein gut dokumentierter Prozess.^[290] Durch Koordinieren der Lewis-Base wird die Nucleophilie des Zinn-carboxylats, -carbamats oder -isoharnstoffderivats **LIX** erhöht, sodass Iodid intramolekular unter Bildung des cyclischen Produkts und Regenerierung von $n\text{Bu}_3\text{SnI}$ substituiert werden kann.

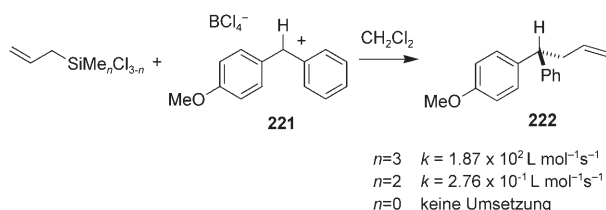
6.2. Elektrophile Aktivierung und Doppelaktivierung über $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen: Polyhalogensilane

6.2.1. Erste Untersuchungen

Neben den im vorherigen Abschnitt besprochenen Alkylsilanen bilden die Polyhalogensilane eine weitere Klasse von Organosiliciumverbindungen für die Lewis-Base-Katalyse über $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkungen. Der Einbau elektronegativer Substituenten führt zu drastischen Änderungen im Verhalten von Siliciumverbindungen. Die Kombination starker neutraler Lewis-Basen mit diesen elektrophilen Silanen bietet eine Alternative für präparative Verfahren und bildet eine Grundlage für die Entwicklung von Siliciumreagentien für die asymmetrische Katalyse. Starke Lewis-Basen wie DMF und HMPA können neutrale hypervalente Silane erzeugen, deren periphere Gruppen infolge einer geänderten Elektronenverteilung über eine erhöhte Nucleophilie verfügen, sodass sich neue Reaktionsmöglichkeiten ergeben.

Mitte der 1980er Jahre stieg das Interesse an Polyhalogensilanen. Die Einführung von Halogenatomen anstelle von Alkyl- oder Arylsubstituenten vermindert die Nucleophilie von Allylsilanen deutlich. Mayr und Mitarbeiter quantifizierten im Rahmen ihrer Untersuchungen zur π -Nucleophilie den drastischen Effekt der Halogensubstitution auf die Geschwindigkeit der in Schema 80 gezeigten Reaktion.^[291] So führt der Austausch nur einer Methylgruppe gegen ein Chloratom dazu, dass Allylchloridimethylsilan gegenüber Diarylcarbeniumionen wie **221** 1000-mal weniger nucleophil ist als Allyltrimethylsilan. Die Reaktionsfähigkeit von Allyl-trichlorsilan ist so gering, dass seine Nucleophilie mit dieser Methode nicht bestimmt werden konnte.

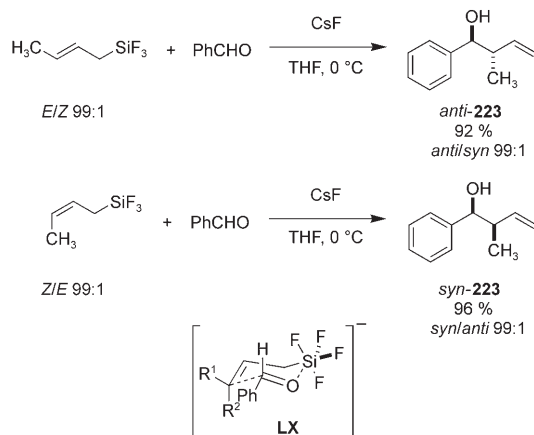
Die kinetische Analyse der Reaktionen von Polyhalogensilanen mit Diarylcarbeniumionen lässt erwarten, dass



Schema 80. Nucleophilie von Allylsilanen auf der Mayr-Skala.

sich die Halogensilane schlecht für jede Art von Allylierung eignen. Diese Reagentien sind aber keine einfachen π -Nucleophile wie die verwandten Trialkylsilane: Die Aktivierung der hoch elektrophilen Silane durch Lewis-Basen kann sowohl zu verstärkter Nucleophilie der Allyleinheit als auch zu verstärkter Elektrophilie am Siliciumatom führen. Bei der Bindung eines Aldehyds an das elektronenarme Siliciumatom wird die verminderte Elektronendichte auf die gebundene Carbonylgruppe übertragen. Demzufolge bewirkt die Reaktion über einen geschlossenen Übergangszustand eine Form der doppelten Aktivierung beider Substrate. Die erhöhte Reaktivität dieser hypervalenten Zwischenstufen ist in Einklang mit Gutmanns Aussagen zur Polarisierbarkeit der peripheren Bindungen in einem Lewis-sauren Akzeptor bei der Adduktbildung mit einer Lewis-Base (siehe Abschnitt 3.1.2.1).

Allyltrifluorsilan, das nach Mayrs Analyse gegenüber Aldehyden völlig unreaktiv sein sollte, ist ein eindrucksvolles Beispiel für die Aktivierung durch eine Lewis-Base (Schema 81). Sakurai und Mitarbeiter entdeckten, dass Allyltrifluorsilan in Gegenwart von Caesiumfluorid glatt mit aromatischen, olefinischen und aliphatischen Aldehyden reagiert.^[292] Bei der doppelten Aktivierung unterscheiden sich nicht nur die Reaktivitäten, sondern auch die stereochemischen Ergebnisse der beiden Reaktionen, die über offene und geschlossene Übergangszustände verlaufen. Die strikte Korrelation von Silan- und Produktkonfiguration (diastereodivergent; $E \rightarrow \text{anti}$, $Z \rightarrow \text{syn}$) lässt darauf schließen, dass die Reaktion über einen sesselförmigen Übergangszustand (**LX**) mit hypervalentem Siliciumatom verläuft. Demgegenüber wird bei der Fluoridaktivierung von Allyltrialkylsilanen *syn*-Stereokonvergenz beobachtet (siehe Abschnitt 6.1.1.1).



Schema 81. Fluoridkatalysierte Allylierungen mit Fluorsilanen.

Rechnungen zur Elektronenstruktur einer Reihe von Fluorsilanen und Silicaten ergaben ein quantitatives Bild davon, wie die Aktivierung durch Fluorid die Nucleophilie und Elektrophilie von Allyltrifluorsilan verstärken kann (Abbildung 8).^[293] Während die induzierte Polarisierung, die

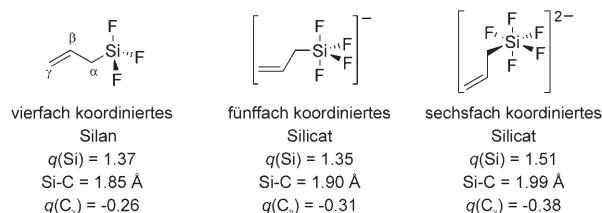
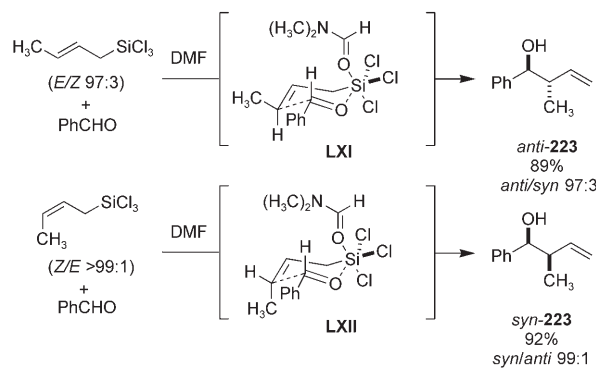


Abbildung 8. Ladungsverteilung in hypervalenten Fluorsilanen und Fluorsilicaten.

sich in erhöhter Elektronendichte an C_γ ($q(\text{C}_\gamma)$) und verminderter Elektronendichte am Siliciumatom ($q(\text{Si})$) äußert, beim Übergang vom vierfach koordinierten Ausgangszustand zur fünffach koordinierten Zwischenstufe klein ist ($\Delta q(\text{C}_\gamma) = -0.05$, $\Delta q(\text{Si}) = -0.02$), ändert sie sich bei der Bindung eines zweiten Fluoridions deutlich ($\Delta q(\text{C}_\gamma) = -0.07$, $\Delta q(\text{Si}) = +0.14$). Auch wenn das Allylpentafluorosilicat vermutlich nicht die aktive Spezies in diesen Reaktionen ist, könnte die Anlagerung des Aldehyds an das fünffach koordinierte Silicat unter Bildung eines sechsfach koordinierten Tetrafluorosilicats einen analogen Effekt auf die Elektronendichteverteilung im Addukt haben und zu einer ähnlichen Doppelaktivierung von Aldehyd- und Allyleinheit im Komplex führen.

Ein wichtiger Fortschritt geht auf Kobayashi und Nishio zurück, die nachwiesen, dass stark Lewis-basische Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) die Allylierung aromatischer, olefinischer und aliphatischer Aldehyde mit Allyltrichlorsilan auf analoge Weise beschleunigen können wie Fluoridionen (Schema 82).^[294] Die Diastereodivergenz bei der Addition von 2-Butenylsilanen ist in Einklang mit dem Auftreten der sesselförmigen Übergangszustände **LXI** und **LXII**. Für die Anordnung der Allyleinheit und des Aldehyds um ein hypervalentes Silan mit Formamidligand spricht, dass im ^{29}Si -NMR-Spektrum einer Mischung von Allyltrichlorsilan und DMF bei $\delta = -170 \text{ ppm}$ ein

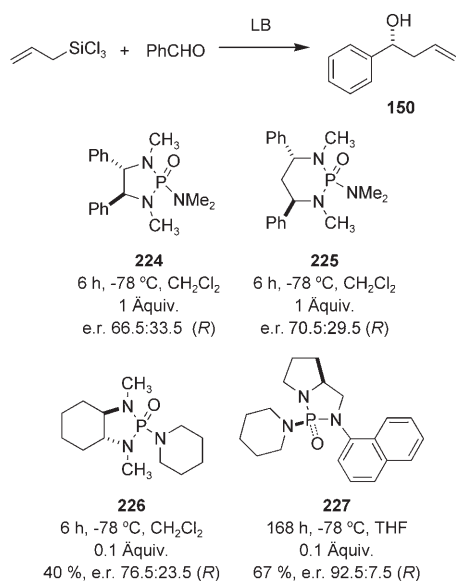


Schema 82. Lewis-Base-beschleunigte Allylierungen mit Allyltrichlorsilan.

Signal für das sechsfach koordinierte Siliciumderivat $[(\text{dmf})_2\text{SiCl}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)]$ auftritt. Dieses Signal liegt im Bereich für andere sechsfach koordinierte Silicate.^[295]

6.2.2. Lewis-Base-katalysierte Allylierung mit Polyhalogen-silanen: chirale Lewis-Basen

Obwohl die Beschleunigung von Allylierungen durch Lewis-Basen ein wichtiges Konzept darstellt, wurde die entsprechende Reaktion mit einer neutralen Lewis-Base erst 1994 beschrieben. Unsere Arbeitsgruppe berichtete, dass eine in substöchiometrischer Menge verwendete Lewis-Base die Allylierung von aromatischen und olefinischen Aldehyden mit Allyltrichlorsilan in dem wenig polaren Solvens Dichlormethan katalysierte (Schema 83).^[296] Aliphatische Aldehyde



Schema 83. Durch chirale Phosphoramide katalysierte asymmetrische Allylierungen.

reagierten nicht, obwohl sie andere Carbonyladditionen bereitwilliger eingehen als die konjugierten Aldehyde.^[217] Während ohne Lewis-Base keine Reaktion stattfand, erwies sich HMPA beim Vergleich mit verschiedenen Lewis-Basen (z. B. DMF, DMSO, Pyridin-*N*-oxid) als wirksamster Promotor. Die Addition verläuft diastereodivergent, was für einen sesselförmigen Übergangszustand mit einem hypervalenten Siliciumatom spricht, wie er von Sakurai vorgeschlagen wurde.

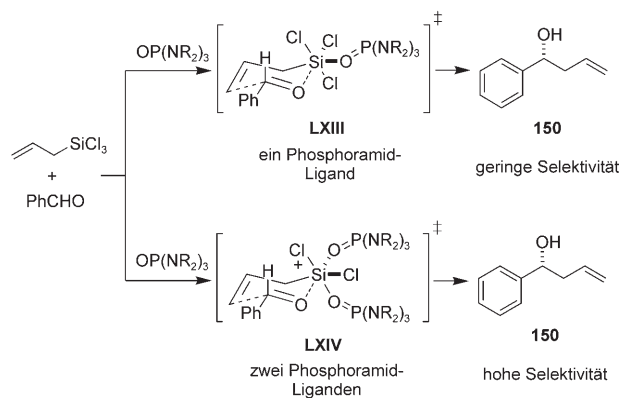
Die Reaktivitäts- und Diastereoselektivitätsmuster bekräftigten die Parallelen zu den durch Fluorid beschleunigten Umsetzungen von Allyltrifluorsilanen. Erst als die Enantioselectivität mit chiralen Lewis-Basen untersucht wurde, konnte die direkte Analogie zwischen durch Fluoridionen und Phosphoramide beschleunigten Reaktionen nicht mehr aufrecht erhalten werden. Dies ist ein Hinweis auf einen ungewöhnlichen Wirkungsmechanismus der Lewis-Base. Unsere Arbeitsgruppe erzielte mit den C_2 -symmetrischen oder unsymmetrischen Phosphoramiden **224–227** bei der

Allylierung befriedigende Enantioselectivitäten,^[297] die jedoch leicht von der Katalysatorkonzentration abhängen, wobei geringere Mengen zu niedrigeren Selektivitäten führten (Tabelle 5). Da eine hinreichend schnelle nichtasymmetrische Hintergrundreaktion fehlt, geben diese Ergebnisse einen ersten Hinweis darauf, dass die Reaktion mit dem chiralen Phosphoramid nach zwei verschiedenen Mechanismen mit unterschiedlichen Enantioselectivitäten abläuft.

Tabelle 5: Einfluss der Katalysatorkonzentration bei der Phosphoramid-katalysierten Allylierung.

Nr.	Katalysator [Äquiv.]	t [h]	Ausbeute [%]	e.r.
1	1.0	6	81	80:20
2	0.5	24	78	78.5:21.5
3	0.25	24	74	79.5:20.5
4	0.1	24	40	76.5:23.5

Spätere kinetische Studien ergaben eine nichtganzzahlige Reaktionsordnung von 1.77 für den Phosphoramidkatalysator **226**.^[298] Dieses Resultat könnte die Abhängigkeit der Enantioselectivität von der Katalysatormenge erklären und lässt auf zwei Mechanismen schließen, an denen ein (**LXIII**) oder zwei Phosphoramidmoleküle (**LXIV**) beteiligt sind (Schema 84). Hieraus ergaben sich Fragen zu Ähnlichkeiten



Schema 84. Divergente Mechanismen bei Reaktionen von Allyltrichlorsilan.

zwischen diesen Reaktionen mit Allyltrichlorsilan und früheren Arbeiten von Sakurai und Mitarbeitern mit Allyltrifluorsilan. Ein geschlossener Übergangszustand, in dem die Allylgruppe, der Aldehyd und drei Chloridliganden sowie zwei Moleküle des Phosphoramidkatalysators an das Siliciumatom gebunden wären, ist auszuschließen, da ein siebenfach koordiniertes Siliciumzentrum vorliegen müsste.

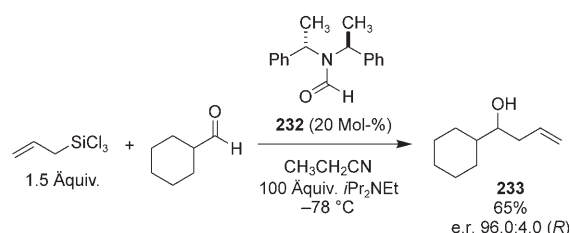
Bei der Diskussion durch Fluorid beschleunigter Reaktionen von Trialkylsilanen wurde gesagt, dass die Ionisierung

zu einer hypervalenten kationischen Siliciumspezies möglich ist, wenn das Siliciumatom stark elektronegative Liganden trägt. Obwohl das auf Lewis-Base-katalysierte Reaktionen mit Trifluorsilanen nicht zutrifft, gehen Berrisford und Mitarbeiter davon aus, dass in Gegenwart neutraler Lewis-Basen ein Chloridion aus Allyltrichlorsilan abgespalten werden kann.^[299] Diese Ionisierung würde bei dem Mechanismus mit zwei Phosphoramidliganden zu einem sechsfach koordinierten Siliconium-Kation führen. In einem derartigen Übergangszustand ist die Alleinheit wegen des hypervalenten Charakters des Siliciumkomplexes noch immer nucleophil aktiviert. Die kationische Siliciumspezies bietet aber auch eine wirksame elektrophile Aktivierung des gebundenen Aldehyds, die zu der drastischen Geschwindigkeitserhöhung dieser durch neutrale Lewis-Basen katalysierten Reaktionen beiträgt. Die Ionisierung unter Chloridabspaltung ist ein wichtiger Punkt zur Erklärung der unter diesen Bedingungen geringen Reaktivität von aliphatischen Aldehyden. Zwischen dem ionischen Komplex aus Aldehyd und kationischer Siliciumspezies und dem neutralen silylierten Chlorhydrin besteht ein Gleichgewicht, das in dem für diese Reaktionen bevorzugten, wenig polaren Lösungsmittel Dichlormethan eindeutig auf der Seite des neutralen Chlorhydrins liegt.

Nachfolgende Untersuchungen ergaben, dass die Bildung einer kationischen Siliciumspezies ein Merkmal durch Phosphoramide katalysierter Allylierungen ist, an deren Mechanismus ein oder zwei Phosphoramidmoleküle verlaufen.^[298] Die Beobachtung, dass hohe Katalysatorkonzentrationen sowie Katalysatorstrukturen, die den Mechanismus mit zwei Phosphoramidmolekülen begünstigen, zu höheren Enantioselektivitäten führen, gab den Anstoß zur Entwicklung dimerer Phosphoramid-Katalysatoren (Tabelle 6).^[300] Die Verwendung eines dimeren Lewis-Base-Katalysators hat mehrere Vorteile: Sie unterdrückt den weniger selektiven Me-

chanismus mit einem Phosphoramidmolekül und verringert den Entropienachteil bei der Bildung des Übergangszustands mit zwei Molekülen der Lewis-Base. Die Untersuchung mehrerer dimerer Katalysatoren ergab, dass ein dimeres Phosphoramid mit Pentamethylenbrücke signifikante Vorteile bezüglich Reaktivität und Selektivität hat. Die weitere Optimierung durch Einbau des 2,2'-Bispyrrolidin-Gerüsts^[300] führte zu dem hoch selektiven dimeren Katalysator **231b** für die Allylierung mit Allyltrichlorsilan. Unsubstituierte und γ -substituierte Silane lieferten die zugehörigen Produkte mit guten Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten. Darüber hinaus wurden mit unsymmetrisch γ,γ -disubstituierten Silanen hoch selektiv quartäre Chiralitätszentren aufgebaut.

Der Erfolg chiraler Phosphoramide als Katalysatoren für Reaktionen mit Allyltrichlorsilan löste die Suche nach anderen wirksamen und selektiven Lewis-Base-Katalysatoren aus.^[301] So haben auch Iseki und Mitarbeiter eine Reihe chiraler Phosphoramide untersucht. Allerdings waren die Selektivitäten mit diesen Katalysatoren niedrig im Vergleich zu dem dimeren Phosphoramid **231b**.^[302] Weitere Arbeiten über die Verwendung von chiralen Formamiden,^[303] N-Oxiden,^[304] Aminen^[305] und Harnstoffen^[306] belegen, dass eine Vielzahl chiraler neutraler Lewis-Basen die Reaktion effizient katalysiert (Schema 85).

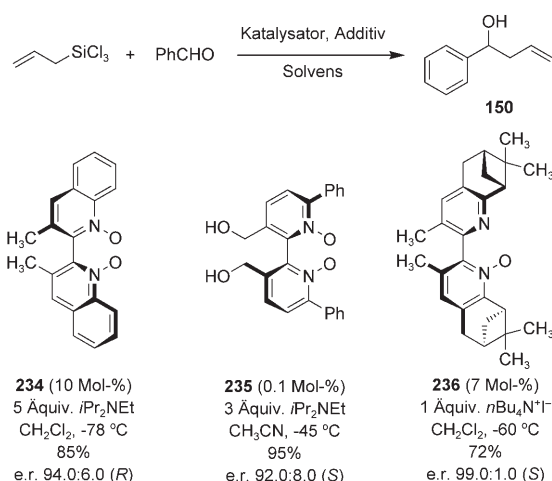


Schema 85. Durch Formamid katalysierte asymmetrische Allylierungen mit Allyltrichlorsilan.

Tabelle 6: Durch dimere Phosphoramide katalysierte Allylierung mit Allyltrichlorsilan.

Nr.	Katalysator	<i>n</i>	Äquiv.	Ausbeute [%]	e.r. (Konf.)
1	228	—	1.0	73	75.5:24.5 (<i>R</i>)
2	229	5	0.1	54	86:14 (<i>R</i>)
3	230	—	0.05	56	78:22 (<i>S</i>)
4	231 a	4	0.05	54	59:41 (<i>S</i>)
5	231 b	5	0.05	85	93.5:6.5 (<i>S</i>)
6	231 c	6	0.05	58	83.5:16.5 (<i>S</i>)

Unter allen untersuchten Katalysatoren ergaben aber nur die N-Oxide **234–236** (Schema 86) in Allylierungen ähnliche Selektivitäten wie Phosphoramide (z. B. **231**). Die Arbeitsgruppen von Nakajima^[304k,j] und Hayashi^[304h,j] haben chirale 2,2'-Biphenylbis-N-oxide in der Allylierung getestet. Durch die starke Basizität des Sauerstoffatoms und die starren Strukturen sind N-Oxide äußerst wirksame Aktivatoren.^[48] Die Enantioselektivitäten sind hoch, der Anwendungsbereich der Reaktion ist jedoch auf konjugierte Aldehyde begrenzt. Wie bei den durch Phosphoramide katalysierten Umsetzungen scheint an der Reaktion eine ionisierte sechsfach koordinierte Siliciumspezies beteiligt zu sein. Kočovský und Mitarbeiter nutzten chirale Bis-N-Oxide und gemischte Chino- lin-/Isochinolin-N-oxide,^[304f,g,j] die ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten ergaben wie andere Katalysatorsysteme. Der Katalysator **236** steigert die Reaktivität aliphatischer Aldehyde, sodass die Umsetzung für Synthesen nutzbar wird. Erwartungsgemäß verliefen Reaktionen mit (*E*)- und (*Z*)-2-Butenylsilanen mit ausgezeichneter Diastereoselektivität, allerdings waren die Ausbeuten niedrig (27–37%) und die Enantioselektivitäten mäßig (e.r. 86:14–88:12).



Schema 86. Durch N-Oxide katalysierte asymmetrische Allylierungen mit Allyltrimethylsilan.

Die Untersuchung der Addition von Allyltrimethylsilanen hat eine neue Klasse Lewis-Base-katalysierter Umsetzungen hervorgebracht. Die Beteiligung von zwei Molekülen der Lewis-Basen und ein intermediäres sechsfach koordiniertes Siliconiumion sorgen für eine effiziente und selektive Reaktion. Der Verlauf über einen geschlossenen Übergangszustand belegt, dass sich die Wirkung der Lewis-Base in diesem Fall nicht auf eine Verstärkung der Nucleophilie beschränkt. Die polarisierten Bindungen der hypervalenten Siliciumspezies verleihen dem Allylrest eine größere negative Partialladung, und die Anlagerung des Aldehyds an das elektronenarme Siliciumatom sorgt überdies für eine starke elektrophile Aktivierung der Carbonylgruppe. Demzufolge bewirkt die $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung in diesen Fällen zweifellos eine ungewöhnliche Doppelaktivierung, die elektrophile und nucleophile Komponenten des Allylierungsreagens einschließt.

6.2.3. Lewis-Base-katalysierte Allylierung von Hydrazonen

Kobayashi und Mitarbeiter übertrugen die beschriebenen Verfahren auf selektive Allylierungen und Crotylierungen von Benzoylhydrazonen.^[307] Wie bei der Allylierung von Aldehyden untersuchten sie zuerst die Wirkung stark Lewis-basischer Solventien wie DMF oder HMPA auf die Addition von Allyl- und 2-Butenyltrimethylsilan an die Hydrazone aromatischer und aliphatischer Aldehyde^[307c] sowie an aromatische Ketohydrazone.^[307d] Die Additionen verlaufen mit guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten, aber in diesem Fall besteht zwischen der Silan- und der Produktkonfiguration der umgekehrte Zusammenhang ($E \rightarrow \text{syn}$, $Z \rightarrow \text{anti}$). Diese Korrelation wird mit einem sesselförmigen Übergangszustand mit pseudoaxial ausgerichteten Substituenten am Kohlenstoffatom der Azomethingruppe erklärt.

Die ersten enantioselektiven Additionen an Benzoylhydrazone gelangen mit chiralen Sulfoxiden im Überschuss (3 Äquiv. **237**/Hydrazon).^[308] Auch diese Additionen verlaufen diastereo- und enantioselektiv und mit hohen Ausbeuten (Tabelle 7). Bei der Addition an α -Hydrazonoester (Glyoxalatderivate) erhielten Kobayashi und Mitarbeiter mit

Tabelle 7: Allylierung und Crotylierung von Benzoylhydrazonen mit einem chiralen Sulfoxid oder Phosphinoxid.

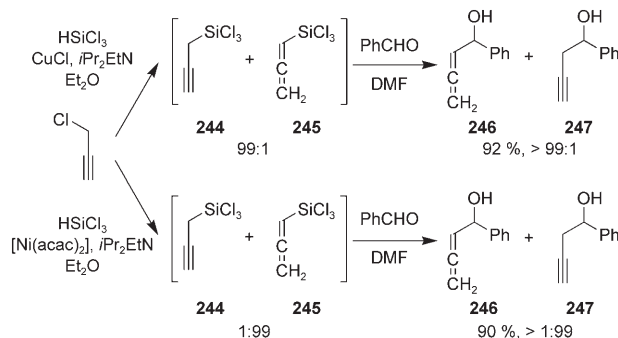
Nr.	R ¹	R _E	R _Z	Katalysator (Äquiv.)	Ausb. [%]	d.r. (syn/anti)	e.r. ^[a]
1	PhCH ₂ CH ₂	H	H	237 (3.0)	73 (239)	—	96.5:3.5
2	<i>i</i> Pr	H	H	237 (3.0)	80 (240)	—	99.0:1.0
3	PhCH ₂ CH ₂	H	Me	237 (3.0)	60 (241)	< 1:99	95.5:4.5
4	PhCH ₂ CH ₂	Me	H	237 (3.0)	58 (241)	> 99:1	94.5:5.5
5	EtO ₂ C	H	H	238 (2.0)	91 (242)	—	99.0:1.0 ^[b]
6	EtO ₂ C	H	Me	238 (2.0)	92 (243)	98:2	> 99:1 ^[b]
7	EtO ₂ C	Me	H	238 (2.0)	96 (243)	< 1:99	98.0:2.0 ^[b]

[a] Enantiomerenverhältnis für das Hauptprodukt. [b] Das aus (S)-**238** gebildete Hauptprodukt ist das Enantiomer der abgebildeten Verbindung.

einem Überschuss an 4-Tol-Binap(O)₂ **238** (2 Äquiv./Hydrazon) die höchsten Ausbeuten und Selektivitäten.^[308b]

6.2.4. Lewis-Base-katalysierte Propargylierung und Allenylierung von Aldehyden

Andere interessante Anwendungen der Methode betreffen die Reaktionen von Allenyl- und Propargyltrimethylsilanen mit Aldehyden und Hydrazonen (Schema 87).^[309] Bei der

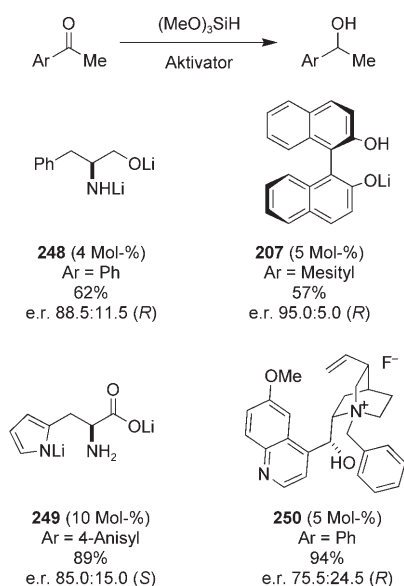


Schema 87. Lewis-Base-beschleunigte Allenylierungen und Propargylierungen.

Umsetzung von Propargylchlorid wird das Verhältnis der Trichlorsilanisomere **244** und **245** direkt durch die Wahl des Katalysators gesteuert.^[309a] So entsteht aus dem Propargylsilan **244** ausschließlich der Allenylalkohol **246**, während aus dem Allenylsilan **245** der entsprechende Propargylalkohol **247** erhalten wird. Analoge Allenylierungen und Propargylierungen von Benzoylhydrazonen wurden ebenfalls beschrieben.^[309b]

6.2.5. Lewis-Base-katalysierte Reduktion von Carbonylverbindungen und Iminen mit Silanen

Hydrosilane werden vorwiegend in ionischen Hydrierungen und übergangsmetallkatalysierten Hydrosilylierungen als Reduktionsmittel eingesetzt. Wie Corriu und Mitarbeiter zuerst nachgewiesen haben,^[310] können auch Reduktionen durch Hydrosilane katalysiert werden, speziell durch Fluoridionen. Später wurden Trialkoxy- und Trichlorsilane zusammen mit Polymethylhydrosilan (PMHS) verwendet,^[311] weil sie zur Bildung hyperkoordinierter Siliciumkomplexe mit höherem Reduktionsvermögen neigen. Beispielsweise lässt sich Trimethoxysilan mit einer Reihe chiraler anionischer Katalysatoren so aktivieren,^[312] dass Acetophenone enantioselektiv reduziert werden (Schema 88).

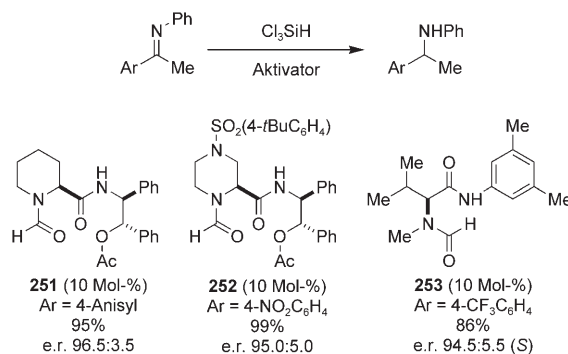


Schema 88. Reduktion von Ketonen mit Trimethoxysilan.

Ein anderes Konzept, dem wir in diesem Abschnitt noch häufiger begegnen werden, ist die Verwendung von chiralen Fluoridquellen wie *N*-Benzylchininiumfluorid (**250**, Schema 88).^[313] In Gegenwart von 10 Mol-% dieses Katalysators wurde eine Reihe von Arylketonen mit (MeO)₃SiH selektiv reduziert. Das Hydroxidsalz ist ebenfalls wirksam.

Seit kurzem wird Trichlorsilan in Kombination mit Lewis-basischen Aktivatoren immer häufiger zur Reduktion von Ketonen und Iminen verwendet.^[314] Im Jahr 1996 beschrieben Kobayashi und Mitarbeiter erstmals die Reduktion von Aldehyden und Ketonen mit Trichlorsilan in DMF^[314c]; diese Reaktion ist analog zur Allylierung mit Allyltrichlorsilan. Im Zuge der Untersuchung wurden chirale Aktivatoren entwickelt, die sich von Formamid ableiten und in substöchiometrischen Mengen eingesetzt werden konnten. *N*-formylierte Prolinamide ergaben jedoch nur mäßige Enantioselektivitäten (e.r. < 71:29),^[314b] und auch die Reduktion von *N*-Phenylketimininen lieferte kaum bessere Ergebnisse (e.r. < 83:17).^[314a] Dagegen wurden bei Reduktionen von Arylalkyliminen mit den *N*-Formylderivaten von Pípecolinsäure und Piperazin-2-carbonsäure, **251** und **252**, befriedigende

Enantioselektivitäten erhalten (Schema 89).^[314d,e] Schließlich bestimmten die Arbeitsgruppen von Malkov und Kocovsky in einer detaillierten Untersuchung von Aminosäurebisamiden eine Reihe wichtiger Strukturmerkmale, die zu hohen Umsätzen und Enantioselektivitäten führen.^[314f] Als überragender Katalysator erwies sich das *N*-Formyl-*N*-methylvalinamid **253** eines sperrigen Anilinderivats.



Schema 89. Reduktion von Iminen mit Trichlorsilan.

6.2.6. Lewis-Base-katalysierte Aldolisierung mit Enoxytrichlorsilanen

Die Übertragung der Katalyse durch Fluoridionen von Sakurai's ursprünglichen Arbeiten auf die späteren Untersuchungen durch Noyori war eine logische Konsequenz der strukturellen Analogie zwischen Allylsilanen und Silylenolthern. Die Anlagerung der Lewis-Base unter Bildung einer hypervalenten Spezies mit erhöhter Elektronendichte an den peripheren Liganden steigert auf einfache Weise die Nucleophilie der Allyl- oder Enolateinheit. Ein zusätzlicher Vorteil bei den Polyhalogensilanen ist der geschlossene Übergangszustand unter Beteiligung einer Siliconiumions, in dem das Carbonylsubstrat wirksam elektrophil aktiviert ist und die anschließenden Addition diastereoselektiv verläuft. Dieses hohe Maß an Präorganisation war für unsere Untersuchungen von Allylierungen mit γ,γ -disubstituierten Trichlorsilanen von Bedeutung.^[248]

In den vergangenen Jahren haben wir die Enantio- und Diastereoselektivität bei Lewis-Base-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktionen mit Trichlorsilylenolthern untersucht und gezeigt, dass hier ähnliche mechanistische und stereochemische Analysen zutreffen wie für Phosphoramid-katalysierte Allylierungen.^[315] Allerdings verfügt die Aldolreaktion über einige spezielle mechanistische Aspekte, die das Bild der Lewis-Base-Katalyse mit Polyhalogensilanen ergänzen.

Der erste Bericht über eine Lewis-Base-katalysierte Aldoladdition mit einem Enoxytrichlorsilan betraf die Reaktionen des von Acetat abgeleiteten Trichlorsilylketenacetals **254** (Tabelle 8).^[316] Anders als Allyltrichlorsilane sind diese Enolether nucleophil genug, um ohne Zusatz eines Katalysators rasch an aromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde und Ketone zu addieren; die Bindung des schwach Lewis-basischen Aldehyds reicht zur Aktivierung der Aldolreaktion aus. Die Zugabe des chiralen Phosphoramid-Kata-

Tabelle 8: Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Trichlorsilylketenacetalen.

Nr.	R	R'	Katalysator (Mol-%)	T [°C]	Ausbeute [%]	e.r. (Konf.)
1	Ph	H	–	0	98 (255)	–
2	(E)-Cinnamyl	H	–	0	89 (256)	–
3	tBu	H	–	20	99 (257)	–
4	Ph	Me	HMPA (10)	20	97 (255)	–
5	Ph	H	258 (10)	–78	91 (255)	61.5:38.5 (S)
6	tBu	H	258 (10)	–78	75 (257)	74.5:25.5 (S)

lysators **258** führte mit einer begrenzten Zahl von Substraten zu einer mäßigen asymmetrischen Induktion.

Die Reaktionen von Ketonen abgeleiteter Trichlorsilyl-enoether verliefen deutlich vielversprechender (Tabelle 9).^[317,318] Die Diastereoselektivität der unkatalysierten

Tabelle 9: Durch Phosphoramide katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Trichlorsilylenoethern.

Nr.	R	Katalysator (Mol-%)	T [°C]	Ausbeute [%]	d.r. (syn/anti)	e.r. (Konf.)
1	Ph	–	0	92 (260a)	98:2	–
2	c-C ₆ H ₁₁	–	0	92 (260b)	50:50	–
3	Ph	224 (10)	–78	95 (260a)	< 1:99	96.5:3.5 (R,S)
4	Ph	261 (10)	–78	94 (260a)	99:1	76.5:23.5 (R,R)
5	c-C ₆ H ₁₁	224 (10)	–78	–	–	–

Reaktion ließ auf einen geschlossenen, wannenförmigen Übergangszustand vermuten. Dass die Umsetzung mit konjugierten aromatischen und olefinischen Aldehyden wie auch mit nichtkonjugierten aliphatischen Aldehyden abläuft, spricht für die Beteiligung eines hypervalenten, nicht ionisierten Silans. Für die weniger nucleophilen Enoether war zwar noch eine signifikante Hintergrundreaktion zu verzeichnen, diese konnte aber nicht mit dem katalysierten Prozess konkurrieren. In Gegenwart von 10 Mol-% des chiralen Phosphoramids **224** wurden gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt. Ähnlich wie bei den katalysierten Reaktionen mit Allyltrichlorsilanen sprechen die Ergebnisse dafür, dass ein Siliconium zur drastischen Ge-

schwindigkeitserhöhung beiträgt. Allerdings ist die Situation nicht so einfach, wenn man die Diastereoselektivität der Reaktion betrachtet. Wie sich zeigte, kann die katalysierte Reaktion – nur abhängig von der Katalysatorstruktur – entweder das aus einem geschlossenen sesselförmigen oder das aus einem geschlossenen wannenförmigen Übergangszustand resultierende Produkt liefern. Mit dem von *N,N'*-Dimethylstilben-1,2-diamin abgeleiteten Phosphoramid **224** ergab der *E*-Enoether hohe *anti*-Selektivitäten, was einen sesselförmigen Übergangszustand vermuten lässt. Dagegen lieferte der *Z*-Enoether mit dem von *N,N'*-Diphenylstilben-1,2-diamin abgeleiteten Phosphoramid **261** hohe *anti*-Selektivitäten, die einen wannenförmigen Übergangszustand nahelegen.

Die hohen Enantioselektivitäten der durch **224** und **261** katalysierten Reaktionen lassen keinen Zweifel daran, dass an beiden Umsetzungen jeweils das Phosphoramid beteiligt ist. Allerdings weisen die stark unterschiedlichen Diastereoselektivitäten darauf hin, dass die Katalysatoren auf verschiedene Arten eingreifen.^[319] Allgemeine Untersuchungen zum Ioneneffekt sowie das Reaktivitätsmuster von aliphatischen Aldehyden führten zu dem Schluss, dass in beiden Fällen eine kationische Siliciumspezies beteiligt ist. Entsprechend ließen kinetische Studien mit **224** und **261**^[319] einen prinzipiell ähnlichen Mechanismus erkennen wie bei Phosphoramid-katalysierten Reaktionen von Allyltrichlorsilan.^[298] Die Reaktion von Benzaldehyd mit Cyclohexanontrichlorsilyl-ether (**259**) ergab eine Abhängigkeit erster Ordnung von dem größeren Katalysator **261**. Das lässt auf ein fünffach koordiniertes Siliconium-Kation im Übergangszustand **LXVI** der C-C-Verknüpfung schließen. Für die gleiche Reaktion wurde eine Abhängigkeit zweiter Ordnung vom kleineren Katalysator **224** beobachtet, was wie bei früheren Hypothesen für eine sechsfach koordinierte kationische Siliciumspezies im Übergangszustand **LXV** der C-C-Verknüpfung spricht. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte für diese Lewis-Base-katalysierte Umsetzung ein revidierter Katalysezyklus mit zwei unterschiedlichen Reaktionswegen vorgeschlagen werden (Abbildung 9). Ein weiterer Hinweis auf die große Zahl an Komponenten in den Übergangszuständen der beiden Reaktionen sind die hohen negativen Aktivierungsentropien der durch **224** und **261** katalysierten Umsetzungen.

Die bemerkenswerte Fähigkeit, durch einfache Änderung der Katalysatorstruktur zwischen Reaktionsmechanismen mit einem oder zwei Phosphoramidmolekülen zu schalten, die zu unterschiedlichen stereochemischen Resultaten führen, belegt den Einfluss der in situ gebildeten Katalysatorkomplexe. Die ungewöhnlichen Lewis-basischen Katalysatoren haben nicht nur Auswirkungen auf den stereochemischen Verlauf,^[320] sondern auch auf die Reaktivität und auf den Anwendungsbereich von asymmetrischen Aldolreaktionen.

Erneute Untersuchungen ergaben, dass Trichlorsilylketenacetale mit Ketonen effiziente und hoch selektive Aldolreaktionen eingehen (Schema 90).^[321] Chirale Phosphoramide führten zu geringeren Selektivitäten als Bis-N-oxid-Katalysatoren wie **262**. Da die höhere Reaktivität des Trichlorsilylketenacetals **254** durch die geringere Neigung von Ketonen zur nucleophilen Addition ausgeglichen wird, kann der chirale Katalysator zweifellos einen selektiven katalytischen Prozess bewirken.

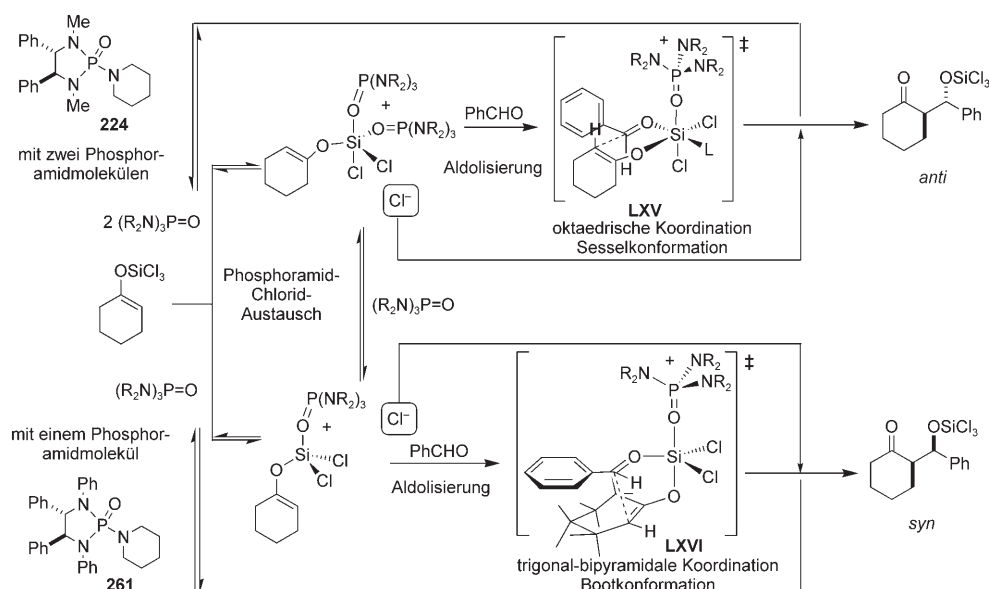
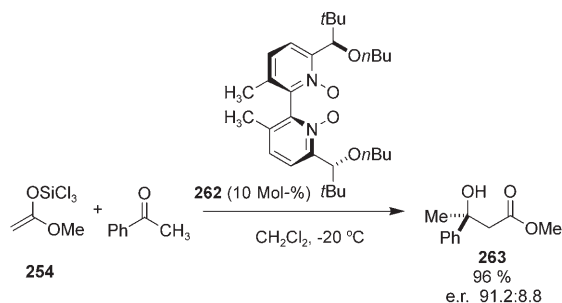


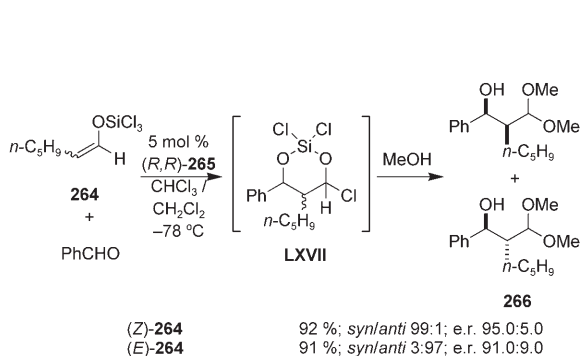
Abbildung 9. Divergente Mechanismen bei Reaktionen von Trichlorsilylenolethern. L = Phosphoramid.

Normalerweise sind Aldolreaktionen zwischen Aldehyden problematisch, da das Produkt der ersten Aldolreaktion ein geeignetes Substrat für weitere nucleophile Additionen ist, sodass eine Oligomerisierung resultiert. Im vorliegenden Fall wird das Aldehydprodukt aber durch Bildung eines inaktiven Chlorhydrins wie **LXVII** in situ wirksam geschützt, sodass eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion zwischen Aldehyden gelingt. Denmark und Ghosh berichteten 2001 über hoch enantio- und diastereoselektive Aldolreaktionen mit Trichlorsilylenolethern von Aldehyden (z. B. **264**, Schema 91).^[322] Auch bei dieser Reaktion sprechen die Diastereoselektivität sowie detaillierte mechanistische Untersuchungen für einen geschlossenen sesselförmigen Übergangszustand.^[323]

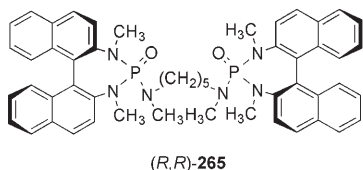


Schema 90. Durch N-Oxide katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Trichlorsilylketenacetalen mit Ketonen.

Eine weitere wichtige Anwendung finden Trichlorsilylenolether in der Aldolreaktion zwischen zwei Aldehyden.



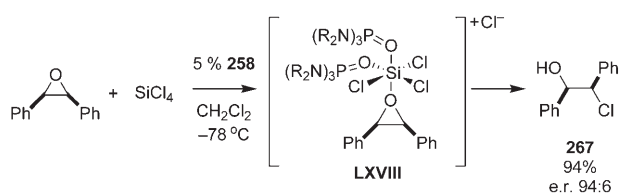
(Z)-**264** 92 %; *syn/anti* 99:1; e.r. 95:0:5:0
(E)-**264** 91 %; *syn/anti* 3:97; e.r. 91:0:9:0



Schema 91. Durch Phosphoramide katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen zwischen Aldehyden.

6.3. Lewis-Base-katalysierte Epoxidöffnungen: das Trichlorsilylkation

Das Beispiel der Aldolreaktionen zwischen Aldehyden im vorigen Abschnitt zeigt, dass ein Chloridion, das bei der Aktivierung des Trichlorsilans mit der Lewis-Base freigesetzt wird, auch als Nucleophil wirken kann. In einer frühen Studie wurde beobachtet, dass Epoxide mit Trichlorsilylenolethern zu vicinalen Chlorhydrinen und nicht zu den gewünschten γ -Hydroxyketonen reagieren.^[324] Daraus wurde geschlossen, dass die Verwendung von Siliciumtetrachlorid die Entwicklung einer asymmetrischen katalytischen Epoxidöffnung mit chiralen Phosphoramiden ermöglichen könnte (Schema 92).

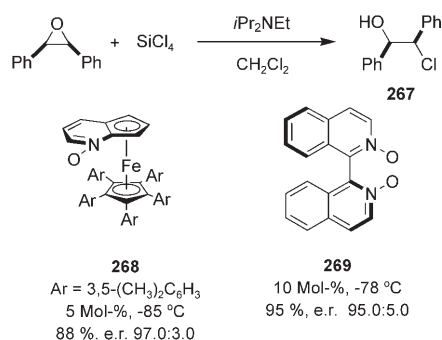


Schema 92. Durch Phosphoramide katalysierte Desymmetrisierung von *cis*-Stilbenoxid.

Ein Beispiel für dieses ungewöhnliche Verfahren hatten Andrews und Mitarbeiter mit der durch Triphenylphosphan katalysierten Bildung von Chlorhydrinen aus Epoxiden und Trimethylsilylchlorid (TMS-Cl) bereits vorgestellt.^[325] Wir haben gezeigt, dass die Öffnung von *meso*-Epoxiden in Gegenwart von SiCl_4 und einer substöchiometrischen Menge eines chiralen Phosphoramids rasch und mit guten Ausbeuten und Selektivitäten zu enantiomerenangereicherten vicinalen Chlorhydrinen führt.

Zunächst ging man von einem ähnlichen Katalysezyklus wie bei den Reaktionen von Allyltrichlorsilanen und Trichlorsilylenolethern über ein ionisiertes Chlorsilan als Intermediat aus, eine genauere Untersuchung zeigte aber einen wichtigen Unterschied. Im vorliegenden Fall ist am umsatzbegrenzenden Schritt kein intramolekularer Prozess beteiligt. Da das Chloridion das aktive Nucleophil ist, muss die Bindungsbildung als intermolekulare Reaktion zwischen einem an das Trichlorsilyl-Kation gebundenen Elektrophil und einem externen Nucleophil betrachtet werden (wie in **LXVIII**).^[326] Diese Erkenntnis diente als Ausgangspunkt zur Entwicklung weiterer Lewis-Base-katalysierter Reaktionen und erweiterte den Anwendungsbereich beträchtlich (Abschnitt 6.4). Nach dem nucleophilen Angriff dissoziiert der Katalysator vom Trichlorsilylether, wodurch der Katalysezyklus beendet ist. Demnach wird jedes SiCl_4 -Molekül (die Quelle der aktiven Lewis-Säure bei diesen Reaktionen), das in den Katalysezyklus eintritt, in das Produkt eingebaut. Der Prozess ist folglich keine ligandenbeschleunigte Katalyse, da SiCl_4 als stöchiometrischer Reaktionspartner wirkt, sondern eine Lewis-Base-Katalyse. Da die katalytisch aktive Spezies eine starke Lewis-Säure ist, die durch Wirkung einer Lewis-Base erzeugt wird, lässt sich die Reaktion am treffendsten als „Lewis-Säure-vermittelt und Lewis-Base-katalysiert“ beschreiben.

Auch Lewis-Basen mit anderen Strukturen eignen sich für diese Reaktion. Die Arbeitsgruppen von Nakajima und Fu erhielten bei der Öffnung von *meso*-Epoxiden mit chiralen N-Oxiden gute Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 93).^[327]



Schema 93. Durch N-Oxide katalysierte Desymmetrisierungen von *cis*-Stilbenoxid.

Erste kinetische Studien mit dem planar-chiralen N-Oxid **268** haben ergeben, dass die Reaktion zweiter Ordnung bezüglich des Katalysators und nullter Ordnung bezüglich SiCl_4 ist, was auf eine stöchiometrische Komplexierung des Katalysators und Bildung der aktiven Zwischenstufe schließen lässt. Dieses Ergebnis belegt das Paradoxon, dass Lewis-Base-Säure-Addukte thermodynamisch stabil und zugleich hoch reaktiv sein können.

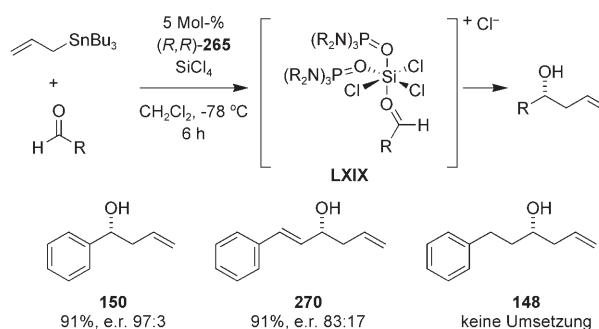
Die Desymmetrisierung von Epoxiden wurde zwar schon mit einer Reihe von Nucleophilen wie Halogeniden, Alkoholen, Carboxylaten und Cyanidionen ausgeführt,^[328] die Verwendung von Kohlenstoffnucleophilen auf diesem Gebiet ist aber noch nicht ausreichend erforscht.^[329]

6.4. Lewis-Base-katalysierte, Lewis-Säure-vermittelte Reaktionen

Ein Trichlorsilylkation mit angelagerten Phosphoramidmolekülen ist eine wirksame chirale Lewis-Säure. Untersuchungen mit weiteren Elektrophilen führten zur Entwicklung neuer Lewis-Base-katalysierter Reaktionen. Der Einsatz einer starken chiralen Lewis-Säure, die aus Siliciumtetrachlorid und einem chiralen Phosphoramid gebildet wird, unterscheidet sich von den meisten Lewis-Säure-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktionen und Allylierungen. Statt durch Bildung eines kovalenten Addukts zwischen dem chiralen Liganden und der Lewis-Säure-Vorstufe (die oft zu Komplexen mit verminderter Reaktivität führt) wird die Lewis-Säure durch Komplexierung einer Lewis-Base aktiviert. Diese Vorgehensweise vermeidet nichtasymmetrische Nebenreaktionen.

Untersuchungen unserer Gruppe haben ergeben, dass ein *in situ* erzeugter Komplex aus einem Phosphoramid und dem Trichlorsilylkation vielfältige Reaktionen katalysieren kann.^[330] So beschleunigt diese Spezies die C-C-Verknüpfung zwischen einem Aldehyd und einem Hauptgruppen-Organometallreagens. Hierfür können zahlreiche Nucleophile mit unterschiedlichen Strukturen eingesetzt werden, darunter Allylstannane, eine Reihe von Enolethern und sogar Isocyanide. Die relative Reaktivität dieser Verbindungen ist im weiteren Sinn gut mit der von Mayr und Mitarbeitern entwickelten Skala der π -Nucleophilie zu verstehen.^[291b]

Zuerst wurde dieses Katalysatorsystems zur Erzeugung eines externen Nucleophils in der Addition von Allyltri-*n*-butylstannan an Aldehyde eingesetzt (Schema 94).^[330a] Die



Schema 94. SiCl_4 -vermittelte und Phosphoramid-katalysierte Allylierungen mit Stannanen.

Reaktionen waren nach einigen Stunden beendet und lieferten gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Allerdings reagierten nur aromatische und olefinische Aldehyde, was wieder auf die Beteiligung einer ionisierten Siliconium-Zwischenstufe wie **LXIX** hindeutet.

Für Additionen von Stannanen kann ein analoger allgemeiner Katalysezyklus gelten wie für die Epoxidöffnung (Abbildung 10). Der Zyklus beginnt mit der Bindung des Phosphoramids an die schwache Lewis-Säure SiCl_4 , die entsprechend der Gutmann-Analyse zur Polarisierung der Silicium-Chlor-Bindung und schließlich zur Ionisierung führt, bei der die katalytisch aktive Spezies, das chirale Trichlorsilylkation **LXX**, gebildet wird. Dieses Kation kann danach den

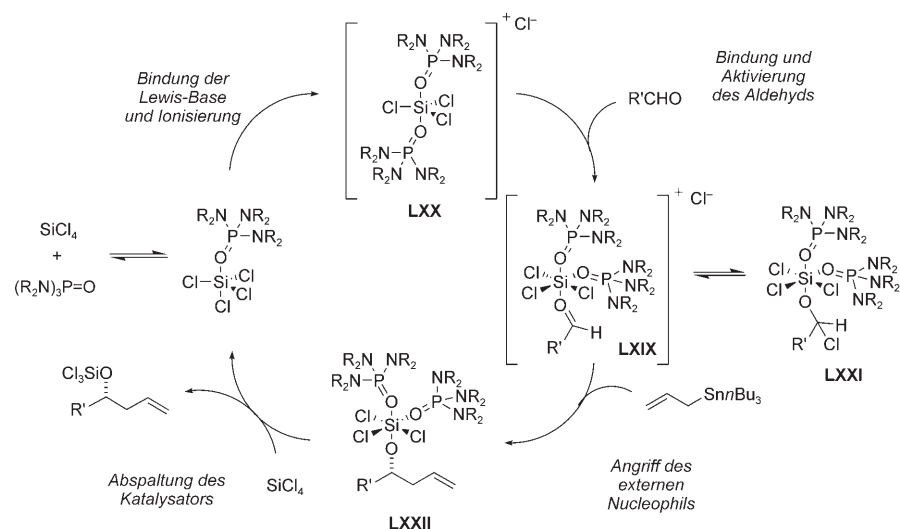


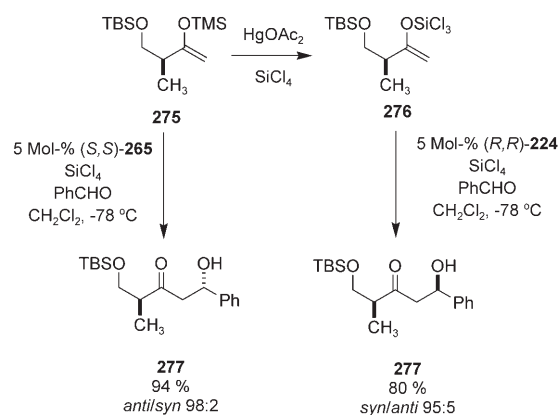
Abbildung 10. Katalysezyklus für SiCl_4 -vermittelte/Phosphoramid-katalysierte Reaktionen.

Aldehyd binden (**LXIX**) und im nächsten Schritt unter intermolekularer C-C-Verknüpfung weiterreagieren. Als Produkt entsteht der Trichlorsilylether **LXXII**, und die Abspaltung des Katalysators beendet den Zyklus. Die Reaktionsträgheit aliphatischer Aldehyde wird mit einem Gleichgewicht zwischen **LXIX** und dem unreaktiven Chlorhydrin **LXXI** erklärt, das bei aliphatischen Aldehyden weit auf der Seite von **LXXI** liegt.^[331] Schwache Nucleophile wie Allylstannane können die geringe Menge an **LXIX**, die im Gleichgewicht vorhanden ist, nicht abfangen, während reaktivere Nucleophile wie Silylketenacetale und Isocyanide mit dieser Spezies reagieren, sodass es mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden zur Umsetzung kommt.

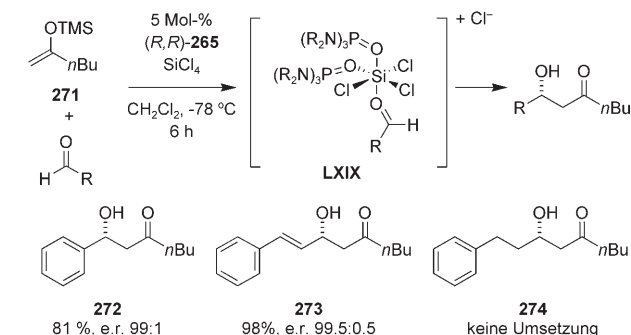
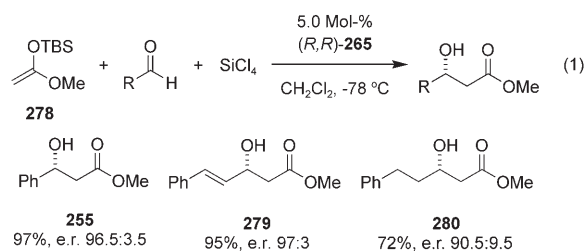
Ein etwas stärkeres Nucleophil – wie der von einem Keton abgeleitete Silylenolether **271** – erhöht die Reaktivität und die Enantioselectivität (Schema 95). Unter diesen Bedingungen ergeben Silylenolether von Methylketonen die Produkte in guten Ausbeuten und mit guter Enantioselectivität.^[330c] Auch der Einfluss bereits vorhandener Chiralitätszentren auf diese Aldoladditionen wurde untersucht (Schema 96).^[318] Mit den Trimethylsilylenolethern und den entsprechenden Trichlorsilylenolethern^[318,319] werden entgegen-

gesetzte Diastereoselektivitäten erhalten, daher ergänzen sich die beiden Methoden, und beide Diastereomere sind aus der gleichen Synthesestufe leicht zugänglich. Allerdings sind diese nützlichen und selektiven Reaktionen noch auf Umsetzungen von aromatischen und anderen konjugierten Aldehyden beschränkt.^[332]

Silylketenacetale sind wesentlich reaktivere π -Nucleophile, die sogar mit aliphatischen Aldehyden unter Lewis-Base-Katalyse gute Reaktivität aufweisen.^[291c] So reagieren die von Acetat abgeleiteten Silylketenacetale mit aromatischen, olefinischen und aliphatischen Aldehyden äußerst schnell und mit hohen Ausbeuten und guten Enantioselectivitäten zu den entsprechenden Additionsprodukten [Gl. (1) in Schema 97].^[330b] Auch die



Schema 96. Doppelte Diastereodifferenzierung bei SiCl_4 -vermittelten und Phosphoramid-katalysierten Aldolreaktionen.

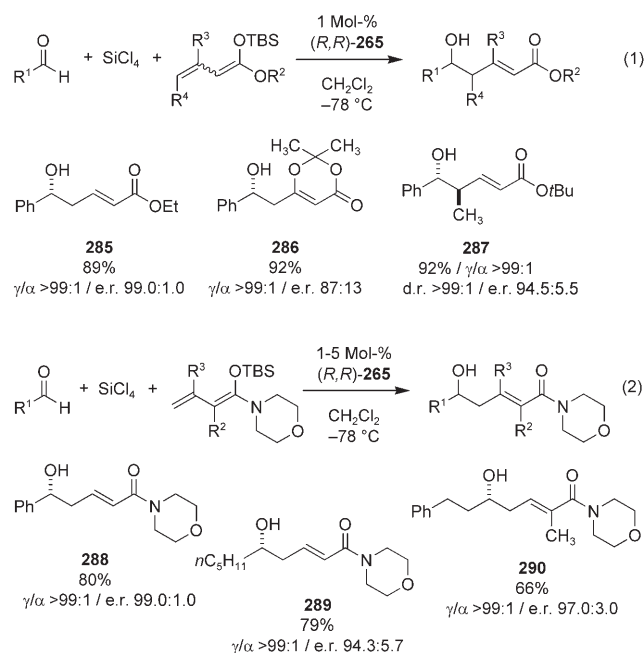


Schema 95. SiCl_4 -vermittelte und Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Silylenolethern.

Schema 97. SiCl_4 -vermittelte und Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Silylketenacetalen.

Umsetzungen α -substituierter Silylketenacetale, z. B. der Propanoatderivate **281**, mit Aldehyden lieferten gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten [Gl. (2)]. Bei dieser Art von Nucleophilen hat die Phosphoramid-Katalyse aber einen Vorteil gegenüber anderen Methoden: Sie verläuft mit hoher *anti*-Diastereokonvergenz. Dies deutet auf einen offenen Übergangszustand hin, in dem das Silylketenacetal den an das Trichlorsilyl-Kation gebundenen Aldehyd angreift.

Der Anwendungsbereich wurde ferner auf Additionen mit Silyldienolethern als Nucleophilen ausgedehnt, in denen das Katalysatorsystem eine hoch γ -regioselektive vinyloge Aldolreaktion vermittelt. [333] Diese Reaktionen sind wegen ihres breiten Substratspektrums bezüglich des Nucleophils (Ketenacetale und N,O-Ketenacetale) und des Aldehyds (aromatisch, ungesättigt und aliphatisch) äußerst nützlich. Die hohe Nucleophilie der N,O-Ketenacetale ermöglichte in Gegenwart des Siliciumtetrachlorid-Phosphoramid-Katalysatorsystems eine allgemeine, hoch selektive Addition an aliphatische Aldehyde (Schema 98). [330d,e]



Schema 98. SiCl_4 -vermittelte und Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen von Silyldienolethern.

Die Entwicklung der ersten katalytischen Passerini-Reaktion unterstreicht die Vorteile des Siliciumtetrachlorid-Phosphoramid-Katalysatorsystems. [334] Frühere Versuche mit chiralen Metallverbindungen als Lewis-Säure-Katalysatoren wurden durch die inhärente Lewis-Basizität des Isocyanids erschwert. [335] Unter den Standardbedingungen der SiCl_4 -vermittelten Reaktion von Enoxysilanen addieren Isocyanide jedoch mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten an aromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde (Tabelle 10). Die nachfolgende Hydrolyse ergibt selektiv das Amid oder den Ester. Die hohe Reaktivität aliphatischer Aldehyde in diesen Umsetzungen wird auf die ungewöhnliche C-N-Bindung im Isocyanid zurückgeführt. Nach der C-C-Verknüpfung entsteht ein hoch elektrophiles Nitriliumion, das in

Tabelle 10: SiCl_4 -vermittelte und Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Passerini-Reaktionen.

Nr.	R	Abfangreagens	Produkt	Ausbeute [%]	e.r.
1	Ph	NaHCO_3	291	96	> 99:1
2	Ph	MeOH	292	97	> 99:1
3	(E)-PhCH=CH	NaHCO_3	293	81	98:2
4	(E)-PhCH=CH	MeOH	294	71	98:2
5	PhCH ₂ CH ₂	NaHCO_3	295	92	82:18
6	PhCH ₂ CH ₂	MeOH	296	88	82:18

einer Konkurrenzreaktion das Chloridion abfangen und die Zwischenstufe **LXXIII** bilden kann, wodurch die Bildung inaktiver Chlorhydrine unterdrückt wird.

7. Lewis-Base-Katalyse ohne Silicium: neue Reaktivitätsmuster

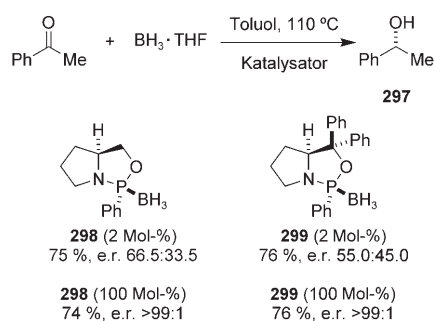
Die Untersuchung der grundlegenden stereochemischen und kinetischen Reaktivitätsmuster von vierfach koordinierten Siliciumverbindungen führte zur Entdeckung der ungewöhnlichen Eigenschaften von hypervalenten Siliciumspezies, an deren Beispiel das Konzept der $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Katalyse überprüft wurde. Nun, da dieses Konzept etabliert ist, hat die Suche nach Lewis-Base-Katalysatoren begonnen, die andere Elemente enthalten. Dieses Gebiet ist noch weitgehend unerforscht, es gibt allerdings schon einige Ausgangspunkte für die Entwicklung neuer Lewis-Base-katalysierter Reaktionen.

7.1. Lewis-Base-Katalyse mit Bor: ein Beispiel für die $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung

Die inhärent Lewis-sauren dreiwertigen Borverbindungen bilden mit vielen Donoren bereitwillig Lewis-Säure-Lewis-Base-Addukte. Die Stammverbindung Boran wird normalerweise als Lewis-Base-Addukt eingesetzt und kann in dieser Form leicht gehandhabt werden. Die Art der Lewis-Base hat Auswirkungen auf die Reaktivität des Boranaddukts, und einige funktionelle Gruppen können durch geeignete Lewis-Base-Addukte hoch selektiv reduziert werden. [336] Der Austausch eines schwach Lewis-basischen Additivs gegen eine stark basische chirale Spezies kann für die Entwicklung katalytischer asymmetrischer Reaktionen interessant sein.

Die Verwendung substöchiometrischer Mengen starker Lewis-Basen bei Hydroborierungen und Reduktionen mit Boranen ist bekannt, [337] chirale Lewis-Base-Katalysatoren

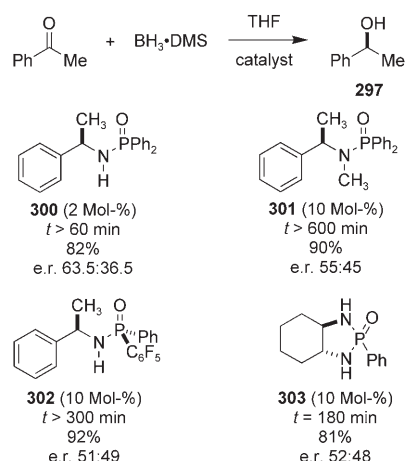
wurden hingegen erst kürzlich genutzt. Anfang der 1990er Jahre entdeckten Buono und Mitarbeiter, dass Borankomplexe chiraler, von Prolin abgeleiteter 1,3,2-Oxazaphosphorinane – **298** und **299** – die Reduktion von Ketonen mit Boran effizient katalysieren (Schema 99).^[338] Dabei wurden bemer-



Schema 99. Durch chirale 1,3,2-Oxazaphosphorinane katalysierte Reduktion von Ketonen mit Boran.

kenswerte Beobachtungen gemacht: 1) Die Enantioselectivität steigt mit der Temperatur. (Die besten Ergebnisse wurden bei 110 °C erhalten!) 2) Die Enantioselectivität nimmt auch mit der Katalysatorkonzentration zu. (Die höchsten Selektivitäten wurden mit 1.0 Äquivalent des Komplexes erhalten.) 3) Der Borankomplex allein reduziert Ketone nicht. 4) Die Reduktion von Acetophenon mit einer stöchiometrischen Menge des BD_3 -Komplexes und 1.0 Äquivalent $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ liefert quantitativ enantiomerenreines (*R*)-1-²H-1-Phenylethanol **297**. 5) Die Reduktion von Acetophenon mit 1.0 Äquivalenten des BD_3 -Komplexes und 2.0 Äquivalenten $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ergibt ein 20:80-Gemisch aus enantiomerenreinem (*R*)-1-²H-1-Phenylethanol und (*R*)-1-Phenylethanol. 6) Die markierten Komplexe **298** und **299** gehen unter diesen Bedingungen keinen Isotopenaustausch ein. Auch wenn sich auf der Grundlage dieser Resultate kein Mechanismus formulieren lässt, wird deutlich, dass der Lewis-basische Phosphordonor das Reduktionsvermögen des gebundenen Borans verstärkt. Die Bindungsstelle und der Mechanismus der Gesamtreaktion sind aber noch unklar.

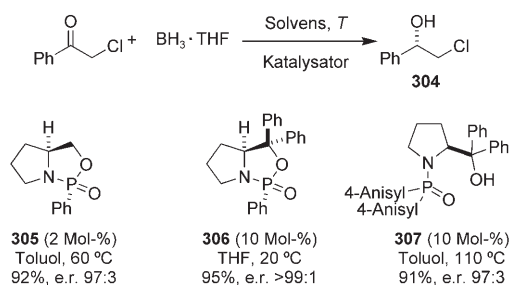
Im Verlauf ihrer Untersuchungen zu chiralen Phosphoramiden stellten Wills und Mitarbeiter fest, dass Phosphinamide, Phosphonamide und Phosphoramide die effiziente und mäßig selektive Reduktion von Ketonen mit Boran beschleunigen (Schema 100).^[339] Schon eine geringe Menge eines stark basischen Katalysators erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch. Die Struktur des Phosphoramids hat einen starken Einfluss auf seine katalytische Aktivität; am wirksamsten ist das acyclische Monoamin **300**. Eine Hammett-Studie zum elektronischen Einfluss der Arylgruppen spricht zwar dafür, dass die katalytische Wirkung dieser Verbindungen von der Lewis-Basizität des Phosphorylsauerstoffatoms abhängt, aber die Ergebnisse mit verschiedenen Phosphoramiden sind widersprüchlich. Bei der Verwendung des basischeren, von Cyclohexandiamin abgeleiteten Phosphoramids **303** mit zwei statt einer Aminogruppe sinken Reaktivität und Selektivität. Für die Reaktion wird ein Mechanismus mit kombinierter Lewis-Base- und Brønsted-



Schema 100. Durch chirale Phosphoramide katalysierte Reduktion von Ketonen mit Boran. DMS = Dimethylsulfid.

Säure-Katalyse vermutet, dies muss aber durch weitere Studien gestützt werden.^[339c]

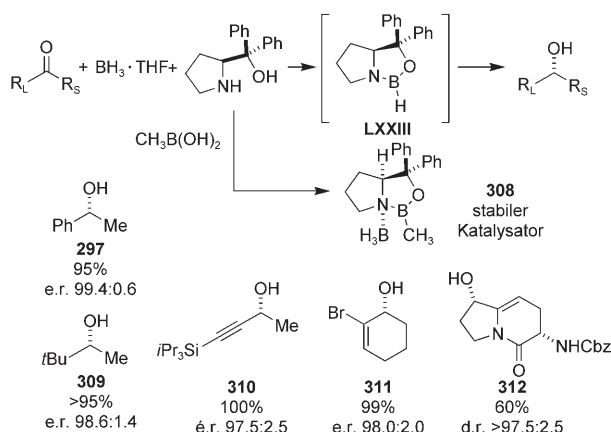
Buono und Mitarbeiter untersuchten daraufhin die Phosphor(V)-Varianten von **298** und **299** in der Reduktion von Ketonen (Schema 101).^[340] Diese Lewis-basischen Verbindungen reagieren ähnlich, sind als Katalysatoren aber



Schema 101. Durch chirale Phosphor(V)-Derivate katalysierte Reduktion von Ketonen mit Boran.

wirksamer, sodass auch mit substöchiometrischen Mengen gute Selektivitäten erzielt werden. Ähnliche Arbeiten zu diesem Thema mit nur wenig verbesserten Ausbeuten und Selektivitäten wurden von Martens und Mitarbeitern^[341a] und Wills und Mitarbeitern^[341b,c] beschrieben. Eine umfangreiche Untersuchung mit weiteren Strukturen ergab keine besseren Selektivitäten. Man nimmt an, dass diese Katalysatoren über einen ähnlichen Mechanismus wirken wie **300–303**, doch hierzu sind keine näheren Untersuchungen beschrieben.

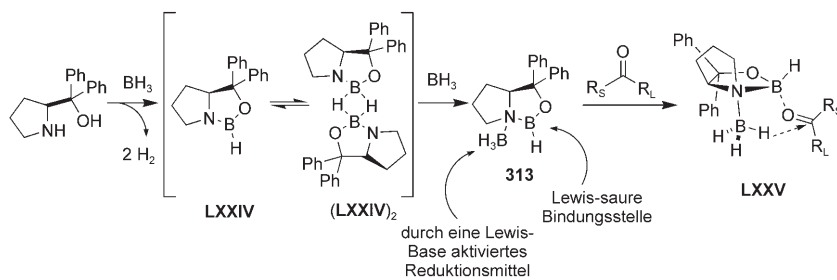
Ein klarer definiertes Beispiel für Katalysatoren, die *n*-Lewis-Base- und Lewis-Säure-Aktivierung effizient verbinden, sind die chiralen Oxazaborolidine für die katalytische enantioselective Reduktion von Ketonen durch Boran. Die Kombination von chiralen Aminoalkoholen mit Bor- oder Aluminiumhydriden als Reduktionsmitteln ist schon lange als effiziente Methode für stöchiometrische asymmetrische Reduktionen bekannt.^[342] Ausgehend von einer Beobachtung durch Itsuno und Mitarbeiter entwickelten Corey und Helal ein Katalysatorsystem, das sich durch breite Einsatzfähigkeit sowie hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und Enantioselectiv-



Schema 102. Durch ein chirales Oxazaborolidin katalysierte Reduktionen von Ketonen. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

tivitäten auszeichnet (Schema 102).^[343] Zahlreiche Variationen der Aminoalkoholstruktur und der Substituenten führten zu unzähligen Verbindungen, von denen aber nur sehr wenige – außer bei bestimmten Substratgruppen – wirksamer sind. Diphenylprolinol. Der Substituent am Boratom spielt für die Stabilität und, in geringerem Umfang, für die Selektivität des Katalysators eine Rolle. Der Borankomplex **308** des B-Methyloxazaborolidins ist ein isolierbarer Feststoff, der als Katalysator oder als stochiometrisches Reduktionsmittel eingesetzt werden kann.^[344]

Eine eingehende Untersuchung der Reaktion zeigte, dass sich beim Vermischen des Aminoalkohols mit Boran zwei Äquivalente Wasserstoffgas entwickeln (Schema 103),^[344] und ein ^{11}B -NMR-Spektrum lässt auf die Bildung des Oxazaborolidins **LXXIV** schließen. Diese Spezies bewirkt selbst noch keine Reduktion von Ketonen, der Prozess lässt sich aber durch Zugabe eines weiteren Äquivalents Boran induzieren. Wieder zeigt das ^{11}B -NMR-Spektrum dieses Gemischs das Vorliegen einer neuen Borverbindung: Das entsprechende Signal wurde dem Borankomplex des Oxazaborolidins **313** zugeordnet. Dabei könnte das N,O-substituierte Boratom als Lewis-saures Zentrum wirken, während das benachbarte Lewis-basische Stickstoffatom ein zweites Boranmolekül – den tatsächlichen Hydriddonor – bindet und aktiviert (**LXXV**). Der Vorschlag eines katalytisch aktiven, vierfach koordinierten Borans mit stark polarisierten Bor-Wasserstoff-Bindungen veranschaulicht die zuerst von Gutmann beschriebenen und später in den Diskussionen der $n-\pi^*$ - und $n-$

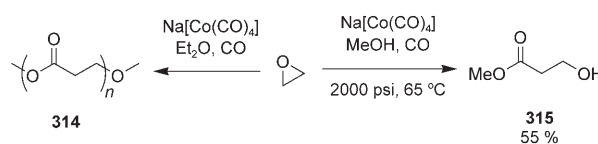


Schema 103. Mechanismus durch Oxazaborolidin katalysierter Reduktionen. R_S = kleiner Substituent, R_L = großer Substituent.

σ^* -Katalyse an Beispielen erläuterten Konzepte. Die Aktivierung des Elektrophils wie auch des Nucleophils durch das Oxazaborolidin wurde mit rechnerischen Methoden eingehend untersucht; die Ergebnisse dieser Studien sind in Einklang mit der Richtung der asymmetrischen Induktion bei den Reaktionen.^[345] Weitere Beispiele für derartige difunktionelle Katalysen werden in Abschnitt 8 besprochen.

7.2. Lewis-Base-Katalyse mit Cobalt

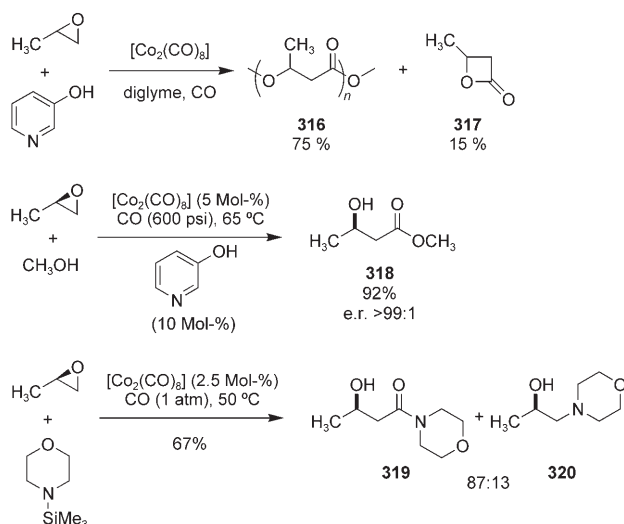
Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen bleiben zwar in diesem Aufsatz bewusst unberücksichtigt, eine Gruppe von Übergangsmetallverbindungen sollte aber im Hinblick auf die Lewis-Base-Katalyse diskutiert werden: Nucleophile Carbonylferrate und Cobalt(I)-Komplexe werden seit langem in nucleophilen Substitutionen eingesetzt. In der organischen Synthese – in Carbonylierungen wie der Pauson-Khand-Reaktion und der Hydroformylierung – wird hauptsächlich das verhältnismäßig reaktionsträge Dicobaltoctacarbonyl $[Co_2(CO)_8]$ verwendet.^[346] Interessanterweise wird die Geschwindigkeit einiger durch Dicobaltoctacarbonyl katalysierter Reaktionen durch die Zugabe starker Lewis-Basen beträchtlich gesteigert.^[347] So belegen erste Untersuchungen von Heck und Mitarbeitern, dass Natriumtetracarbonylcobaltat eine einfache carbonylierende Ringöffnung von Epoxiden katalysiert, die entweder zu einem Polyester wie **314** oder in guter Ausbeute zu einem β -Hydroxyester wie **315** führt (Schema 104).^[348] Ein Patent aus dem Jahr 1994 beschreibt die drastische Geschwindigkeitserhöhung der $[Co_2(CO)_8]$ -katalysierten Carbonylierung in Gegenwart von 3-Hydroxypyridin (Schema 105).^[349] Durch die genaue Einstellung der Reaktionsbedingungen kann die Bildung des β -Lactons oder die Polymerisierung zu Polyestern begünstigt werden. Jacobsen und Mitarbeiter haben diese katalysierte Carbonylierung als nützliche Ergänzung der kinetischen Racematspaltung durch Hydrolyse von Epoxiden verwendet. Mit 3-Hydroxypyridin als Katalysator oder mit TMS-Morpholin synthetisierten sie β -Hydroxymethylester wie **318** bzw.



Schema 104. Cobaltkatalysierte Carbonylierung von Epoxiden.

Morpholinamide wie **319** aus enantiomerenreinen Epoxiden (Schema 105).^[350]

Aus Untersuchungen zum Mechanismus der Disproportionierung von $[Co_2(CO)_8]$ in Gegenwart von Lewis-Basen (LB) ist bekannt, dass Amine und Phosphane die Verbindung in Ionenpaare mit der allgemeinen Formel $[Co(CO)_3(LB)_n]^+ [Co(CO)_4]^-$ (**LXXVI**) aufspalten (homonuclear ion-pairs, HNIPs). Man nimmt an, dass hierbei



Schema 105. Lewis-Base-katalysierte und cobaltvermittelte carbonylierende Epoxidöffnung.

mindestens zwei Moleküle einer Lewis-Base an ein Cobaltzentrum gebunden werden und durch nachfolgende heterolytische Spaltung der Cobalt-Cobalt-Bindung das HNIP **LXXVI** entsteht (Abbildung 11).^[347] Die Koordination der Lewis-Basen polarisiert die Cobalt-Cobalt-Bindung entsprechend der Gutmann-Analyse. Bei einem ausreichenden Donorvermögen der Liganden kann eine Ionisierung stattfinden. Genau wie bei den Reaktionen von SiCl_4 vereint das neu gebildete Ionenpaar sowohl Lewis-saure als auch Lewis-basische Komponenten. Die Aktivierung des Epoxids durch die Lewis-saure Cobalt(+1)-Komponente erleichtert den Angriff der Lewis-basischen Cobalt(–1)-Komponente unter Bildung von **LXXVII**. Durch Insertion von Kohlenmonoxid und anschließendes Abfangen der Acylcobaltverbindung mit einem zugefügten Nucleophil wird das gewünschte Produkt gebildet und die katalytisch aktive Spezies freigesetzt. Dieser Mechanismus wird durch theoretische und experimentelle Studien gestützt, die die Bedeutung sowohl der Lewis-Säure- als auch der Lewis-Base-Aktivierung für die Epoxidöffnung belegen.^[351]

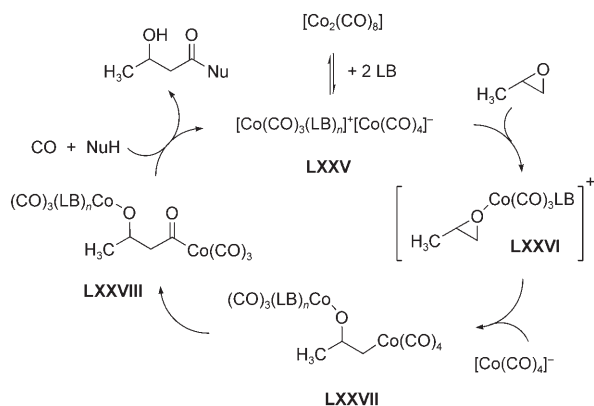
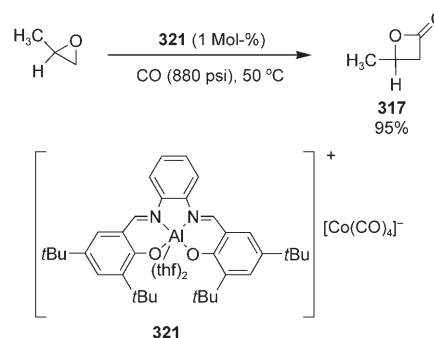


Abbildung 11. Katalysezyklus der Lewis-Base-katalysierten Carbonylierung von Epoxiden.

Alper und Mitarbeiter haben die Methode erweitert und die Kombination eines in organischen Solventien löslichen Cobaltats mit einer Lewis-Säure (LS) wie $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ genutzt.^[352] Coates und Mitarbeiter berichteten über die Katalysatorklasse $[\text{LS}]^+[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$, worin $[\text{LS}]^+$ ein Aluminium(III)-Salen-, $\text{Cp}_2\text{Titan(III)}$ - oder Chrom(III)-Porphyrinat-Komplex ist.^[353] Der Komplex **321** katalysiert die regioselektive Öffnung von Epoxiden, Aziridinen und Oxetanen (Schema 106). Wegen ihrer doppelten Wirkung als Lewis-Säure und nucleophiler Aktivator sollte diese Verbindung auch im folgenden Abschnitt über difunktionelle Katalyse diskutiert werden.



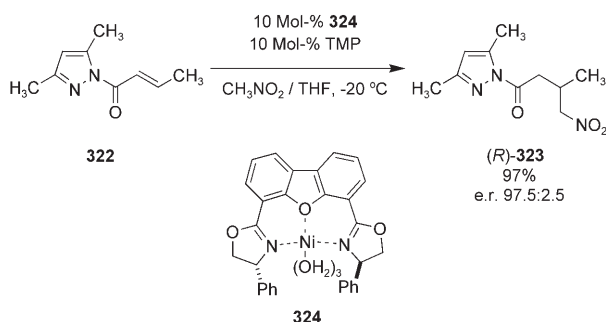
Schema 106. Epoxidöffnung durch gemischte Metallkatalysatoren.

8. Difunktionelle Katalyse: Stereokartographie^[354]

Die Lewis-Base-Katalyse bietet eine ungewöhnliche Form der katalytischen Doppelaktivierung (dual activation), bei der sowohl Nucleophilie als auch Elektrophilie einer einzigen Verbindung entweder durch Polarisierung der Bindungen im Reagens oder durch Ionisierung unter Bildung einer hoch wirksamen kationischen Spezies verstärkt werden können.

Zwischen der bei Lewis-Base-katalysierten Reaktionen auftretenden Doppelaktivierung und ähnlichen, für andere Katalysatoren entwickelten Konzepten, muss genau unterschieden werden. So besteht zwischen der hier beschriebenen Doppelaktivierung und der Aktivierung durch einen Zweikomponentenkatalysator, die Itoh und Kanemasa als „catalytic double activation“ bezeichneten, ein wichtiger Unterschied.^[355] Bei der Untersuchung der Henry-Reaktion zwischen Nitromethan und einem α,β -ungesättigten Pyrazolylamid in Gegenwart eines chiralen Nickel(II)-Komplexes entdeckte man, dass für die Umsetzung ein basisches Amin als Cokatalysator erforderlich ist (Schema 107). Die Nickelverbindung allein konnte die Reaktion nicht beschleunigen. In diesem Fall sind die Aufgaben des chiralen Lewis-Säure-Katalysators **324** und einer achiralen Brønsted-Base (Tetramethylpiperidin, TMP) bei der Beschleunigung einer effizienten konjugierten Addition klar abgegrenzt.

Wie Kanemasa betont, ist die Aktivierung durch einen Zweikomponentenkatalysator eine besondere Herausforderung. Wenn die Säure- und Base-Aktivatoren ein stabiles, inaktives Addukt bilden, kann keine Katalyse stattfinden. Im Fall des Nickelsystems wird die Inhibierung des Katalysators



Schema 107. Durch einen Zweikomponentenkatalysator aktivierte Henry-Reaktion. TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

wahrscheinlich durch die sterischen Anforderungen von Tetramethylpiperidin und die labile Bindung der Liganden am Nickel(II)-Zentrum verhindert. Eine andere Lösung für dieses Problem besteht jedoch darin, die Lewis-basischen und Lewis-sauren Positionen in einer einzigen Verbindung unterzubringen. Durch Anknüpfen dieser miteinander inkompatiblen funktionellen Gruppen an ein einziges Katalysatorgerüst lässt sich ihre räumliche Orientierung festlegen. Diese Verbindungen sind intramolekulare Varianten von Systemen zur Aktivierung durch einen Zweikomponentenkatalysator und somit echte difunktionelle Katalysatoren.^[356,357]

Zwischen diesen difunktionellen Katalysatoren und Enzymen wurde eine Analogie postuliert.^[358] So wie Enzyme Reagentien und katalytisch wirkende Reste unter Entropie- und Enthalpiesteuerung ideal ausrichten, könnte die Kombination basischer und saurer Positionen in einer niedermolekularen Verbindung einen ähnlichen Nutzen bringen.^[359] Dieser Ansatz mit difunktionellen Verbindungen könnte zu chemischen Katalysatoren mit enzymähnlichen Reaktivitäten und Selektivitäten führen. Die Wirkung von zwei Katalysearten zur Beschleunigung einer Reaktion wird deutlich, wenn man die Reaktivitäten von 3-Hydroxychinolidin und Chinolidin in der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion vergleicht (Abschnitt 5.2.3).^[103] Ein weiterer difunktioneller Katalysator, der Lewis-Base- und Lewis-Säure-Katalyse in einer einzigen niedermolekularen Verbindung vereint, ist das für die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit Boran verwendete chirale Oxazaborolidin (Abschnitt 7.1). Angesichts bestimmter Einschränkungen bei enzymkatalysierten organischen Reaktionen^[360] ist die Entwicklung niedermolekularer difunktioneller Katalysatoren weiterhin von großem Interesse.

8.1. Asymmetrische Alkylierungen mit Diethylzink: *n*- α -Lewis-Base-Lewis-Säure-Katalyse

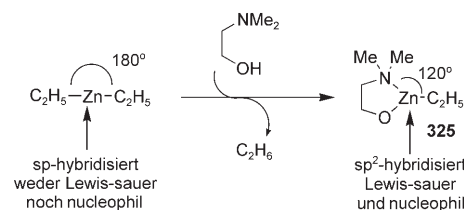
Ein Vergleich der Mechanismen von Lewis-Base-katalysierten Reaktionen mit doppelter Aktivierung und difunktioneller Katalyse zeigt klare Gemeinsamkeiten: In beiden Fällen sind im Übergangszustand des bindungsbildenden Schritts gleichzeitig die Nucleophilie und die Elektrophilie eines Reagens verstärkt. Insofern ist es schwer verständlich, warum zwischen den beiden Reaktionsarten unterschieden wird. Man darf aber nicht vergessen, dass eine Reaktivitäts-

erhöhung durch Änderungen von Hybridisierung und Bindungspolarität alleine nichts darüber aussagt, ob sich die reaktionsfähigen Gruppen im Übergangszustand den Erfordernissen entsprechend ausrichten können. Bei den Lewis-Base-katalysierten Reaktionen von Allylpolyhalogensilanen über kationische Siliciumspezies bietet der sechsgliedrige cyclische Übergangszustand die perfekte Kombination, um beide Anforderungen zu erfüllen (Schema 84). Das elektronenarme hypervalente Siliciumatom aktiviert den Aldehyd elektrophil. Die erhöhte Elektronendichte am α -Kohlenstoffatom wird dann über das konjugierte System auf das γ -Kohlenstoffatom übertragen, und das Ende der Alleinheit kann sich für einen nucleophilen Angriff ausrichten.

In Gutmanns Analyse von Lewis-Base-Lewis-Säure-Addukten muss eine Abnahme der Elektronendichte an einem Atom mit einer entsprechenden Zunahme der Elektronendichte an den Nachbaratomen einhergehen. Daher könnte es überraschen, dass nicht mehr Beispiele für die Doppelaktivierung durch Lewis-Basen gefunden wurden. Die geometrischen Einschränkungen durch den Übergangszustand bieten aber auch hier genügend Gründe, warum viele potenzielle Reaktionen ausscheiden. Die difunktionelle Katalyse umgeht das Problem, weil sie Lewis-saure und Lewis-basische Funktionen getrennt in einen Katalysator einführt. Die beiden Einheiten können sich dann besser positionieren und ermöglichen so diese intermolekulare „Doppelaktivierung“.

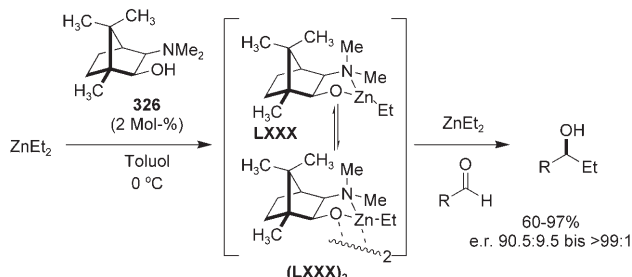
Ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, wie durch difunktionelle Katalyse die Lewis-Base-induzierte Doppelaktivierung selbst dann genutzt werden kann, wenn diese aus geometrischen Gründen nicht möglich ist, ist die Aminoalkoholkatalysierte Addition von Dialkylzinkverbindungen an Aldehyde.^[361] Diethylzink selbst ist gegenüber Carbonylelektrophilen verhältnismäßig reaktionsträge. Wegen der geringen Polarität der Bindungen zwischen dem sp -hybridisierten Zinkatom und den Kohlenstoffatomen sind diese Organometallverbindungen schwache Nucleophile.^[362] Tatsächlich reagieren Benzaldehyd und Diethylzink unter einer Reihe von Bedingungen nicht miteinander.^[361]

Durch Reaktion einer Lewis-Base wie Dimethylaminoethanol mit Diethylzink entsteht die dreifach koordinierte Zinkverbindung **325**, in der ein sp^2 -hybridisiertes Zinkatom vorliegt (Schema 108).^[363] Die Elektronendichte in den Zink-Kohlenstoff-Bindungen ist wegen des höheren p -Charakters nun in Richtung des Kohlenstoffatoms polarisiert. Der elektroneutralere Sauerstoffligand erhöht zusätzlich die Lewis-Acidität des Zinkatoms, wie der Beitrag des Zinkatoms zum LUMO zeigt.^[364] Dadurch werden Gutmanns Analyse zufolge gleichzeitig das Zinkatom elektrophiler und die Ethylgruppe nucleophiler.



Schema 108. Wirkungen der Lewis-Base-Bindung an Diethylzink.

Um diese Verstärkung von Elektrophilie und Nucleophilie des Alkylzinkkomplexes zu nutzen, erzeugten Noyori und Mitarbeiter aus dem chiralen vicinalen Aminoalkohol Dimethylaminoisoborneol (DAIB, **326**) und Diethylzink den neuen dreifach koordinierten Komplex **LXXX** mit einer asymmetrischen Umgebung (Schema 109). Dieser in situ ge-



Schema 109. DAIB-katalysierte Additionen von Diethylzink an Aldehyde. DAIB = Dimethylaminoisoborneol.

bildete Komplex katalysiert effizient die hoch selektive Addition von Diethylzink an zahlreiche Aldehyde zu den entsprechenden sekundären Alkoholen (Schema 109).^[365] Hohe Reaktionsgeschwindigkeiten werden nur in unpolaren Lösungsmitteln erhalten, vermutlich weil basische Solventien wie Tetrahydrofuran die Bindung und elektrophile Aktivierung des Aldehyds stören.

Ausgehend von der vorstehenden Untersuchung des dreifach koordinierten Komplexes **325** könnte man annehmen, dass **LXXX** den Aldehyd aktiviert und die Ethylgruppe über einen viergliedrigen cyclischen Übergangszustand überträgt. Versuche mit einer stöchiometrischen Menge des zuvor gebildeten Komplexes **LXXX** führten jedoch nicht zur Bildung des sekundären Alkohols.^[365c] Um hohe Umsätze zu erzielen, muss dem Katalysator ein zweites Äquivalent Diethylzink zugegeben werden. Das lässt darauf schließen, dass die Reaktion möglicherweise zwar auch mit **LXXX** alleine gelingt, in diesem Fall aber über einen ungünstigen dimolekularen Übergangszustand verlaufen müsste. Für diese Schlussfolgerung sprechen auch Matrixisoliationsstudien von Freché und Itsuno.^[366]

Anstelle der Doppelaktivierung nur eines Alkylzinkmoleküls wurde ein Mechanismus mit difunktionaler n-σ*-Lewis-Base-Lewis-Säure-Aktivierung vorgeschlagen (Abbildung 12).^[365d] Hierbei wird der Aldehyd durch das komplexierte Zinkatom (Zn_A) aktiviert, die Ethylgruppe wird aber von einem zweiten Diethylzinkmolekül übertragen, das durch das vicinale Ethersauerstoffatom (O_A) komplexiert ist. Die Komplexbildung zwischen O_A und dem zweiten Diethylzinkmolekül (Zn_B), die an die Aktivierung eines zweiten Boranmoleküls im Corey-Itsuno-Katalysator erinnert (Abschnitt 7.1), beschleunigt die nucleophile Addition über eine Rehybridisierung. Darüber hinaus kann die Komplexbildung die Elektrophilie von Zn_A erhöhen, indem die von einem freien Elektronenpaar an O_A zur Verfügung gestellte Elektronendichte abgezogen wird. Die Reaktion verläuft schließlich über einen geschlossenen sechsgliedrigen Übergangszustand, und der Katalysator wird durch Transmetalierung mit einem weiteren Molekül Diethylzink regeneriert.

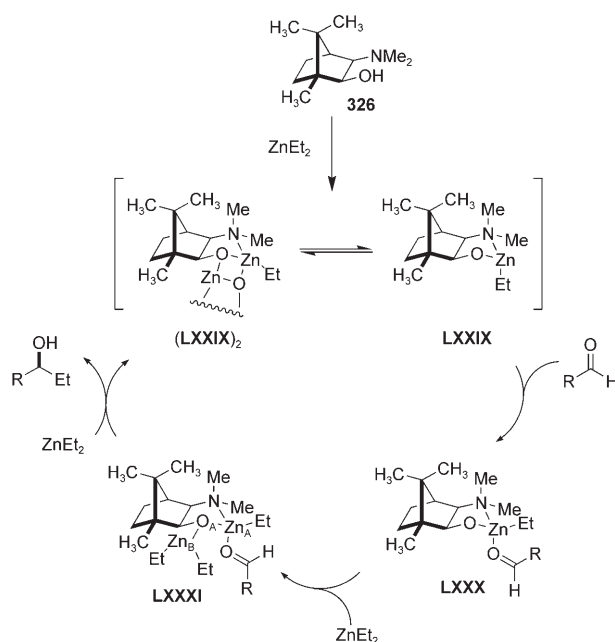
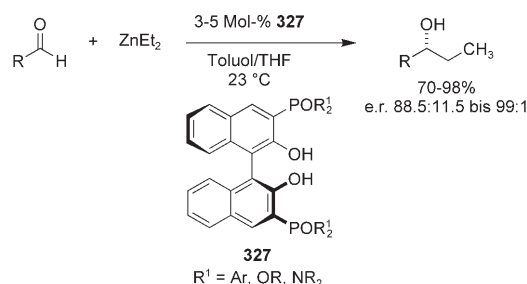


Abbildung 12. Hypothetischer Mechanismus der Addition von Diethylzink an Aldehyde.

Die difunktionelle Wirkung dieser Katalysatoren kommt im vorgeschlagenen Katalysezyklus an mehreren Stellen zum Ausdruck. Aufgrund eines starken nichtlinearen ML_2 -Effekts geht man von einem Gleichgewicht zwischen einem unreaktiven Dimer (**LXXX**)₂ und einem reaktiven Monomer **LXXX** aus.^[367] Die Wechselwirkung zwischen den beiden Einheiten von **LXXX** erfolgt in genau der gleichen Weise wie bei dem oben besprochenen Übergangszustand der Alkylierung.

Ganz ähnlich wie bei dem von Corey entwickelten Oxazaborolidin liegen in diesem Katalysatorsystem eng benachbarte, aber getrennte nucleophile und elektrophile Funktionen in einem Reagens vor. Durch diese Nähe kann die Polarisierung des Lewis-Base-Addukts trotz konfigurativer Einschränkungen genutzt werden. Auf ein ähnliches Konzept setzten Ishihara und Mitarbeiter bei der Entwicklung eines Binol-Liganden für die Addition von Diethylzink an Aldehyde (Schema 110).^[368] Das Sauerstoffatom der Phenolgruppe hat eine ähnliche Aufgabe wie das Alkohol-Sauerstoffatom in **326**, während das benachbarte Phosphinoxid die Aufgabe der Dimethylaminogruppe in **326** übernimmt. Die hohe Selektivität der in diesem Abschnitt besprochenen



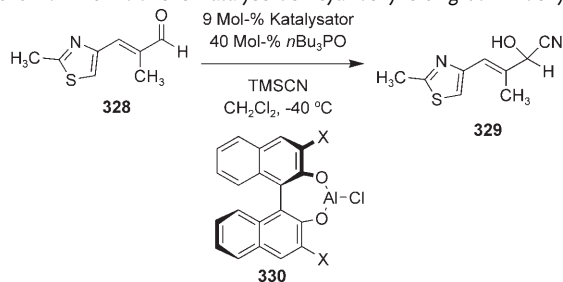
Schema 110. Andere Lewis-Base-Katalysatoren für die Addition von Diethylzink an Aldehyde.

Reaktionen ist wahrscheinlich auf die festgelegte Konformation von Komplex und gebundenen Substraten zurückzuführen. Wie das folgende Beispiel zeigt, können die Abstände zwischen den beiden aktivierenden funktionellen Gruppen aber auch größer sein, sodass maßgeschneiderte Katalysatoren zugänglich sind.

8.2. Cyanosilylierung: $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Lewis-Säure-Katalyse

Die asymmetrischen Additionen von Diethylzink an Aldehyde belegen, dass es möglich ist, einen Katalysator zu konstruieren, der trotz aller Vorgaben im Übergangszustand für nucleophile und elektrophile Aktivierung in einem Reagens sorgt. Auch ein Katalysatorsystem, das gleichzeitig zwei getrennte Reagentien aktiviert, wurde entworfen. Shibasaki und Mitarbeiter haben difunktionelle Katalysatoren mit Lewis-sauren Metallzentren in unmittelbarer Nähe zu Lewis-basischen Phosphinoxideinheiten untersucht. Durch Optimierung der räumlichen Anordnung der Gruppen konnte nicht nur eine hohe Stereoselektivität erzielt, sondern auch die Inaktivierung des Katalysators verhindert werden. Ihr erster Bericht über diese Strategie beschreibt die Addition von TMSCN an Aldehyde (Cyanosilylierung), die mit zahlreichen Substraten hohe Ausbeuten und Selektivitäten lieferte (Tabelle 11).^[369] Ein Vergleich der beiden Katalysatoren **330** und **331** mit unterschiedlich langen Brücken zwischen

Tabelle 11: Difunktionelle Katalyse der Cyanosilylierung von Aldehyden.



Nr.	Katalysator	X	Ausbeute [%]	e.r. (R/S)
1	330	CH ₂ POPh ₂	91	98.5:1.5
2	331	CH ₂ CH ₂ POPh ₂	4	n.b. ^[a]
3	332	CHPh ₂	50	44:56

[a] n.b.: nicht bestimmt.

dem Aluminiumzentrum und dem angehängten Phosphinoxid verdeutlicht, wie durch Steuerung der Konformation gezielt die Selbstinaktivierung eines difunktionellen Katalysators verhindert werden kann.

Nach dem von Shibasaki formulierten Mechanismus aktiviert das Aluminiumatom den Aldehyd elektrophil, während das Phosphinoxid TMSCN über eine $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Wechselwirkung nucleophil aktiviert (Abbildung 13). Der vermutete Übergangszustand **LXXXIII** veranschaulicht das Zusammenspiel dieser beiden Wechselwirkungen und erklärt die Richtung der asymmetrischen Induktion bei der Addition.

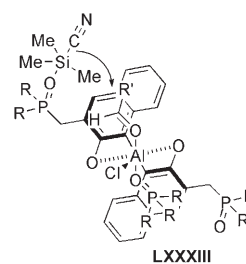


Abbildung 13. Hypothetischer Übergangszustand der Cyanosilylierung von Aldehyden.

Weitere Untersuchungen sollten die Beteiligung der Lewis-Säure- wie auch der Lewis-Base-Katalyse belegen. Mehrere Beobachtungen weisen darauf hin, dass diese Systeme tatsächlich als $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-/Lewis-Säure-Katalysatoren wirken. In Kontrollversuchen wurde nachgewiesen, dass unter optimalen Reaktionsbedingungen weder der aus Binol und EtAlCl₂ gebildete Stammkomplex noch Tri-*n*-butylphosphan alleine die Cyanierung beschleunigen. Die verstärkte Lewis-Basizität der Phosphinoxideinheit nach Austausch der Phenoxygruppen gegen elektronenreichere *p*-(Me₂N)C₆H₄-Gruppen führte zu einer messbaren Geschwindigkeitserhöhung, was dafür spricht, dass diese Lewis-basischen Einheiten zur Katalyse beitragen.^[369b]

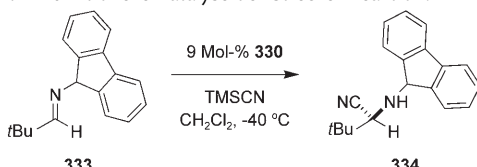
Ein Vergleich der Katalysatoren **330** und **332** stützt diese Vorstellung ebenfalls. Bei der Reaktion von TMSCN mit dem Aldehyd **328** führt der beste Katalysator zur Bildung von (*R*)-**329**, während mit dem Diphenylmethyl-substituierten Katalysator **332** (*S*)-**329** entsteht (Tabelle 11, Nr. 2). Diese gegensätzliche asymmetrische Induktion lässt vermuten, dass die sterische Abschirmung durch die Substituenten in 3- und 3'-Stellung den Angriff an der Pro-*S*-Seite des komplexierten Aldehyds begünstigen sollte. Die Bildung von (*R*)-**329** mit dem Phosphinoxidkatalysator **330** ist ein Hinweis auf einen Katalysator-TMSCN-Komplex und die von Shibasaki in seiner stereochemischen Untersuchung vorgeschlagene $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Wechselwirkung.^[369b]

Neuere In-situ-Untersuchungen sprechen ebenfalls für eine $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und TMSCN.^[370] Jede Kombination aus dem Katalysator **330** oder Tributylphosphinoxid mit TMSCN führte zu einer neuen Bande im IR-Spektrum, die dem Cyanidion oder einem Trimethylsilylisocyanid zugeordnet wurde. Das Gleichgewicht zwischen Silylcyaniden und Silylisocyaniden ist bekanntlich empfindlich gegenüber der Zugabe von Lewis-Säuren und der Art der Silylsubstituenten,^[371] aber die Wirkung von Lewis-Basen auf dieses Gleichgewicht wurde noch nicht untersucht. Eine Wechselwirkung von TMSCN mit dem Aluminiumzentrum wurde durch IR-spektroskopische Untersuchungen eines in situ gebildeten Binol-Komplexes von Et₂AlCl ausgeschlossen. Alle diese Beobachtungen sprechen für eine difunktionelle Wirkungsweise dieser Katalysatoren und bestätigen die Aufgabe der Phosphinoxideinheit von **330** bei der $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Aktivierung von TMSCN.

Der difunktionelle Katalysator fand überdies Verwendung in zwei verwandten Cyanierungen, der Strecker- und der Reissert-Reaktion.^[372] Shibasaki und Mitarbeiter berichteten

über die Addition von TMSCN an Fluorenylimine in Gegenwart des Katalysators **330** (Tabelle 12).^[373] Allerdings ergaben die schleppenden Reaktionen erst nach Tagen hohe Umsätze (Nr. 1). Die Zugabe einer substöchiometrischen

Tabelle 12: Difunktionelle Katalyse der Strecker-Reaktion.

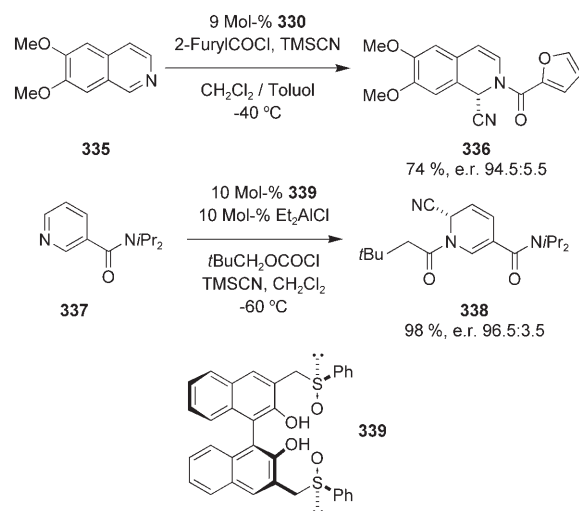


Nr.	TMSCN [Äquiv.]	Additiv (Äquiv.)	t [h]	Ausbeute [%]	e.r.
1	2.0	–	192	94	87.5:12.5
2	2.0	PhOH (0.2)	44	97	89:11
3	0.2	HCN (1.2)	36	98	88.5:11.5

Menge eines Alkohols (Nr. 2) oder von HCN (Nr. 3) erhöhte die Reaktionsgeschwindigkeit beträchtlich. Hieraus lässt sich schließen, dass Protonenquellen die Reaktion beschleunigen, indem sie die Regenerierung des Katalysators erleichtern. Diese Entdeckung führte zu einem effizienten und hoch selektiven Katalysatorsystem, das aus einer substöchiometrischen Menge TMSCN und einer stöchiometrischen Menge HCN besteht. Die Zugabe von HCN scheint zwar einen konkurrierenden Cyanierungsmechanismus zu ermöglichen, Kontrollversuche haben aber gezeigt, dass die Reaktion mit TMSCN erheblich schneller abläuft. Die Strecker-Reaktion verläuft demzufolge über einen Lewis-Säure-Lewis-Base- und nicht über einen Lewis-Säure-Brønsted-Base-Mechanismus.

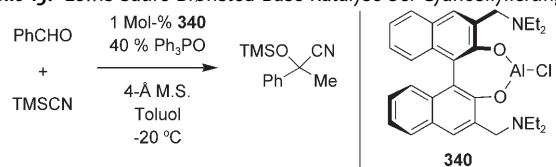
Auch die Reissert-Reaktion von Isochinolinen und Pyridinen kann mit einem difunktionellen Lewis-Base-Lewis-Säure-Katalysator beschleunigt werden. Shibasaki und Mitarbeiter berichteten, dass die Addition von TMSCN an Isochinoline mit dem Katalysator **330** in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an Säurechlorid mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten verläuft (Schema 111).^[374] Im Fall der Pyridine liefert der Katalysator **339** mit Sulfoxidgruppen höhere Selektivitäten.^[375] Trotz dieser Änderungen scheint für diese Reaktionen die gleiche Art der Lewis-Säure-Lewis-Base-Katalyse zu gelten wie bei der oben besprochenen Cyano-silylierung von Aldehyden.

Saä und Mitarbeiter berichteten 2002 über ihre Untersuchungen an einem ähnlichen Katalysator wie **330**, der tertiäre Amine als Lewis-basische Gruppen enthält (Tabelle 13). Dieser Katalysator fördert Cyano-silylierungen zwar mit ähnlichen Reaktivitäten und Selektivitäten, eingehende Studien haben aber ergeben, dass die Reaktionen mit diesem Katalysator eher über einen Lewis-Säure-Brønsted-Base-gestützten Mechanismus verlaufen.^[376] Für den ersten Schritt werden Spuren von HCN benötigt, die in TMSCN enthalten sind. Der Binol-Aluminium-Stammkomplex alleine beschleunigte die Reaktion nicht, doch nach Zugabe von Triethylamin lief die Cyano-silylierung ab. Allerdings war die Richtung der asymmetrischen Induktion mit **340** und (*R*)-Binol umgekehrt – ähnlich wie es Shibasaki und Mitarbeiter



Schema 111. Difunktionelle Katalyse der Cyanidaddition an Isochinoline und Pyridine.

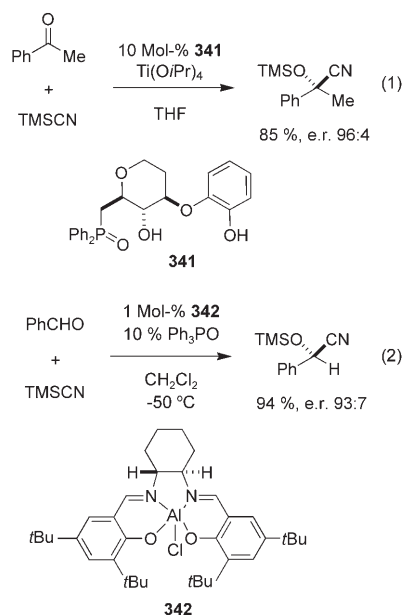
Tabelle 13: Lewis-Säure-Brønsted-Base-Katalyse bei Cyano-silylierungen.



Nr.	Katalysator	Additiv (Äquiv.)	t [h]	Ausbeute [%]	e.r.
1	340	–	6	99	> 99:1
2	(<i>R</i>)-Binol-AlCl	–	24	9	–
3	(<i>R</i>)-Binol-AlCl	NEt ₃ (0.2)	9	99	40:60

bei der Untersuchung der Katalysatoren **330** und **332** festgestellt hatten (Tabelle 11). Zudem ergaben Substrate mit basischen Stickstoffgruppen, z. B. 3-Pyridylcarboxaldehyd, aufgrund des konkurrierenden achiralen Brønsted-basischen Zentrums racemische Produkte. Eine Lewis-Säure-Brønsted-Base-Katalyse wurde auch bei Cyanoformylierungen und Cyano-phosphorylierungen mit dem Katalysator **340** nachgewiesen.^[377]

Der Austausch der Phosphinoxideinheit in **330** gegen das tertiäre Amin in **340** ruft eine deutliche Änderung des Mechanismus hervor; hier zeigt sich, wie schwierig die korrekte Zuordnung Lewis-Base-katalysierter Reaktionen ist. So wie bei den durch Fluorid ausgelösten Reaktionen von Silanen (Abschnitt 6.1.1) sind mechanistische Studien erforderlich, um Lewis-Base-katalysierte Reaktionen exakt zu bestimmen. Bei der Diskussion ähnlicher difunktioneller Katalysatorsysteme für die Cyano-silylierung ist daher Vorsicht geboten, besonders wenn der Mechanismus noch nicht geklärt ist. In den letzten Jahren wurden mehrere derartige Katalysatorsysteme beschrieben. Die von Shibasaki und Mitarbeitern für die Cyano-silylierung von Aldehyden und Iminen sowie für die Aziridinöffnung entwickelten Gd- und Ti-Komplexe von **341** scheinen sich angesichts der Ligandenstruktur anzubieten, aber die nicht exakt bekannte Struktur dieser Katalysatoren in Lösung erschwert eine direkte Analyse [Gl. (1) in



Schema 112. Potenzielle difunktionelle Katalysatoren für die Cyanosilylierung von Aldehyden.

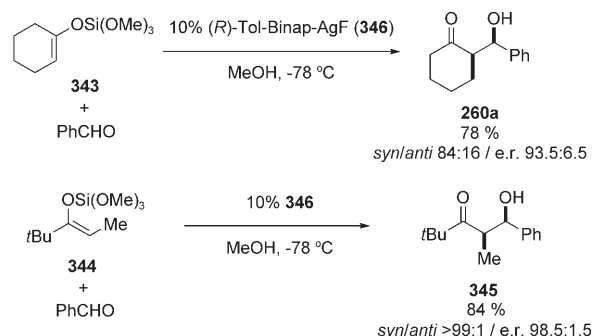
Schema 112].^[378] Für die asymmetrische Cyanosilylierung von Aldehyden wurde eine Reihe sehr ähnlicher Systeme beschrieben, die sowohl Lewis-saure als auch Lewis-basische Gruppen enthalten [Gl. (2)], die zugehörigen Reaktionsmechanismen sind allerdings noch nicht untersucht worden.^[379]

8.3. Difunktionelle Katalyse mit Fluoridquellen: kombinierte $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base- und Lewis-Säure-Katalyse

Die Entwicklung von asymmetrischen fluoridkatalysierten Reaktionen silylierter Pränuclophile ist eine schwierige Aufgabe. Fluoridsalze sind zwar hoch wirksame Katalysatoren für C-C-Verknüpfungen, doch die direktesten Methoden scheiterten an den mechanistischen Eigenheiten fluoridkatalysierter Reaktionen. Die Frage, ob eine Reaktion durch Fluorid ausgelöst wird oder fluoridkatalysiert ist, stellt zudem ein gesondertes Problem dar. Ein „chirales Fluoridion“ kann offensichtlich nicht durch kovalente Anknüpfung eines chiralen Liganden erhalten werden, aber mit chiralen Ammonium- und Sulfoniumfluoriden wurden einige Erfolge erzielt.^[222, 227a–b, 314]

Eine alternative Strategie zur Entwicklung einer asymmetrischen fluoridkatalysierten Reaktion von silylierten Pränuclophilen könnte darin bestehen, die $n\text{-}\sigma^*$ -Katalyse durch das achirale Fluoridion mit der asymmetrischen Lewis-Säure-Katalyse zu kombinieren. Diese Strategie wurde bei Aldolreaktionen,^[380] Allylierungen,^[381] Cyanomethylierungen,^[382] Vinylierungen und Phenylierungen^[383] mit silylierten Pränuclophilen angewendet. Am besten wurden durch Silber(I)- oder Kupfer(I)-fluorid katalysierte Aldolreaktionen untersucht. Yamamoto und Mitarbeiter beobachteten bei der Addition von Trialkoxysilylenolethern an aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde in Gegenwart des *p*-Tol-Binap-AgF-Komplexes **346** hohe Enantioselektivitäten, wenn die

Reaktion in einem protischen Solvens wie Methanol ausgeführt wurde (Schema 113).^[380d] Yamagishi und Mitarbeiter erhielten mit anderen Silbersalzen, darunter Acetaten und Tetrafluorboraten, ebenfalls die gewünschten Aldolpro-



Schema 113. Difunktionelle Katalyse von Aldolreaktionen.

dukten, allerdings mit niedrigeren Enantioselektivitäten.^[380e–f] Diese Umsetzungen verliefen anders als die Reaktionen von **343** und **344** mit hoher *syn*-Diastereokonvergenz. Yamamoto und Mitarbeiter vermuten einen geschlossenen sechsgliedrigen Übergangszustand mit zusätzlicher intramolekularer Silicium-Fluorid-Wechselwirkung. Die beobachtete Diastereokonvergenz wird mit dem Umlappen zwischen der Wannen- und der Sesselkonformation des Übergangszustands erklärt.

Dieses Konformationsänderung erklärt zwar das erhaltene Ergebnis, einfacher ist es jedoch, von einem offenen Übergangszustand auszugehen. Bei Untersuchungen zum Mechanismus der durch einen Silber-Diphosphan-Komplex katalysierten Aldolreaktion entdeckten Yamagishi und Mitarbeiter, dass durch Vermischen von Binap-AgOAc mit einem Silylketenacetal kein Silberenolat entsteht, obwohl im ¹H-NMR-Spektrum des Silylenolethers Änderungen auftraten.^[384] Sie vermuten daher die Bildung eines hypervalenten Silicats **LXXXIV**, das an den Silberkomplex assoziiert bleiben kann oder nicht (Abbildung 14). Die anschließende Reaktion führt über einen offenen Übergangszustand zu den Aldolprodukten. Sie konnten ferner nachweisen, dass sich der anionische Ligand im Silberkomplex stark auf die Reaktion auswirkt. Koordinierende Anionen wie Acetat und Chlorid verhalten sich ähnlich, dagegen zeigen schwach koordinierende Anionen wie Tetrafluorborat andere Reaktivitätsmuster. Für den von Yamamoto und Mitarbeiter verwendeten

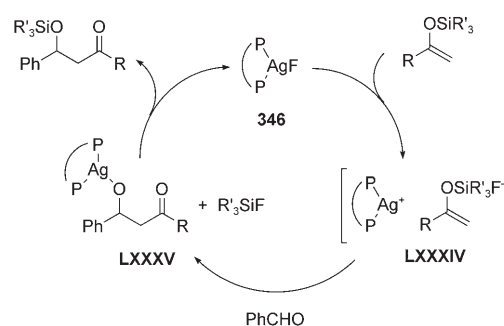
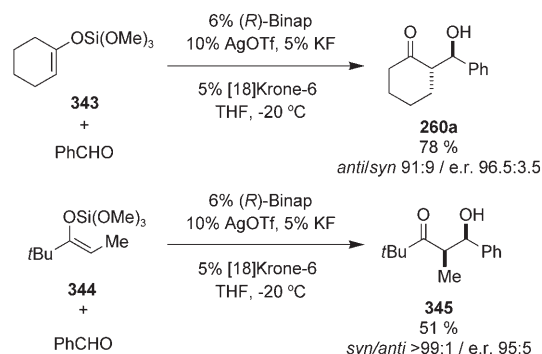


Abbildung 14. Hypothetischer Katalysezyklus für Silber(I)-katalysierte Aldolreaktionen. P P = *p*-Tol-Binap.

Silber(I)-Fluorid-Komplex erscheint ein analoger Mechanismus über einen offenen Übergangszustand wahrscheinlich.

Weitere Untersuchungen durch Yamamoto und Mitarbeiter sprechen ebenfalls dafür, dass die Silberfluorid-katalysierten Aldolreaktionen über einen offenen Übergangszustand verlaufen. Die Suche nach einem Katalysatorsystem für eine Umsetzung in aprotischen Solventien führte zu Binap/AgOTf/KF/[18]Krone-6. Mit diesem System gelingt die Reaktion mit gleich hohen Enantioselektivitäten in THF anstelle von Methanol (Schema 114).^[385] Anders als bei den Reak-

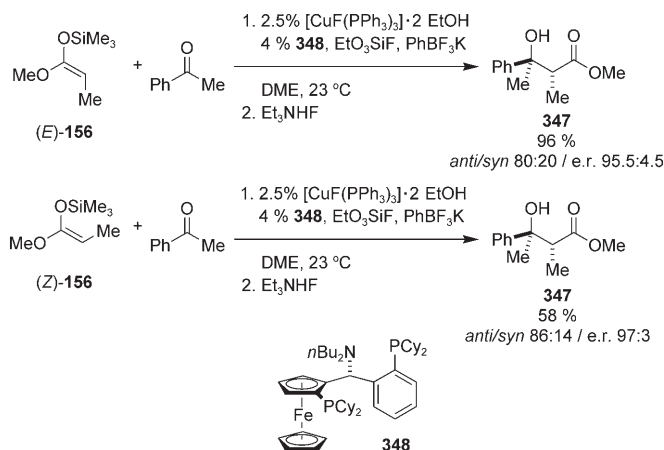


Schema 114. Silber(I)-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen.

tionen des Silberfluorid-Katalysators **346** umfasst der Anwendungsbereich dieser Reaktion nun aromatische und aliphatische Aldehyde. Zudem verläuft die Reaktion diastereodivergent, was auf einen sechsgliedrigen sesselförmigen Übergangszustand und einen anderen Reaktionsmechanismus als bei der Katalyse durch **346** schließen lässt. Wahrscheinlich spielt Fluorid noch eine Rolle bei der Aktivierung des Trialkoxysilylenolethers, aber die Art dieser Wechselwirkung hat sich geändert.

Diese Untersuchungen mit Silber(I)-Katalysatoren haben zwar die separaten Aufgaben der Lewis-basischen und Lewis-sauren Komponenten der Katalysatorsysteme nachgewiesen, es wurde aber nicht geklärt, ob die Reaktionen durch Fluorid ausgelöst werden oder fluoridkatalysiert sind. Für Kupfer(I)-Fluorid-Phosphan-Katalysatoren kam Shibasaki zu der Schlussfolgerung, dass entsprechende Reaktionen tatsächlich fluoridkatalysiert sind. In Gegenwart eines Komplexes aus Kupfer(I)-fluorid, Triphenylphosphan und Ethanol als Katalysator addieren Silylketenacetale mit guten Ausbeuten an Ketone (Schema 115).^[380a-c] Die Verwendung des chiralen Bisphosphans **348** ermöglicht hohe Enantioselektivitäten. Mit α -substituierten Silylketenacetalen werden befriedigende Diastereoselektivitäten erhalten; die Reaktionen sind ähnlich wie die von Yamamoto und Mitarbeiter untersuchten Aldolreaktionen mit dem Katalysatorsystem Binap/AgOTf/KF/[18]Krone-6 diastereokonvergent.

Diese Berichte belegten die separaten Aufgaben von Fluorid und Kupfer, es bleibt aber weiterhin offen, ob die Reaktionen durch Fluorid ausgelöst werden oder fluoridkatalysiert sind. Carreira und Mitarbeiter beobachteten mit einem ähnlichen System lediglich durch Fluorid ausgelöste Reaktionen.^[386] Als mögliche Verbesserung untersuchten Shibasaki und Mitarbeiter die Wirkung eines Kupfer(I)-



Schema 115. Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen.

Alkoxids in der Aldolreaktion. Die Alkoxide sollten analog wie die bei der Aldoladdition entstehenden Kupferaldolate **LXXXIX** wirken, sie waren aber keine effizienten Katalysatoren (Abbildung 15).

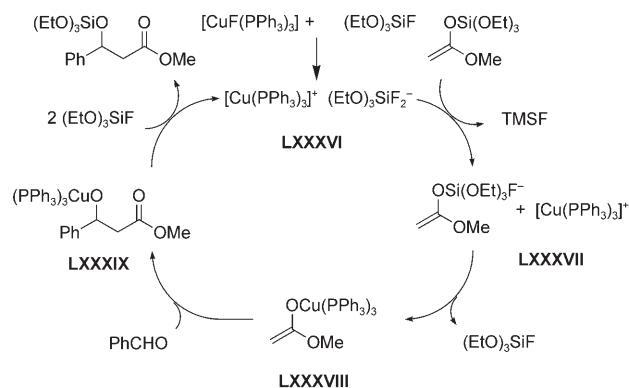


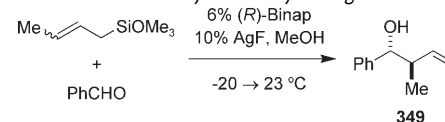
Abbildung 15. Hypothetischer Mechanismus von Kupfer(I)-katalysierten Aldolreaktionen.

Da das Kupfer(I)-Alkoxid keine Autokatalyse bewirkt, wurde die Aufgabe des Fluoridions eingehender untersucht. Ähnlich wie sich die Zugabe von TMSF in der fluoridkatalysierten Aldolreaktion positiv auswirkt,^[216b] wurde diese Aldolreaktion durch Zugabe von Triethoxysilylfluorid beschleunigt. Da bei der Transmetallierung von **LXXXIX** mit diesem Silylierungsreagens Fluorid abgespalten wird, scheint die Beteiligung von Fluorid in den Anfangsschritten des Katalysezyklus mit dieser Untersuchung in Einklang zu sein. Die Verwendung des elektrophileren Difluorids Dimethoxydifluorsilan führte zu einer weiteren Geschwindigkeitserhöhung. Insgesamt sprechen diese Beobachtungen stark dafür, dass Fluorid der wirkliche Kettenträger ist. Die Reaktionen sollten als Beispiele für die difunktionelle Katalyse eingeordnet werden.

Im Fall der durch Silber(I)- und Kupfer(I)-Fluoride **346** vermittelten asymmetrischen Allylierungen mit Allyltrialkoxysilanen ist der genaue Mechanismus und folglich die Beteiligung einer n - σ^* -Lewis-Base- und asymmetrischen

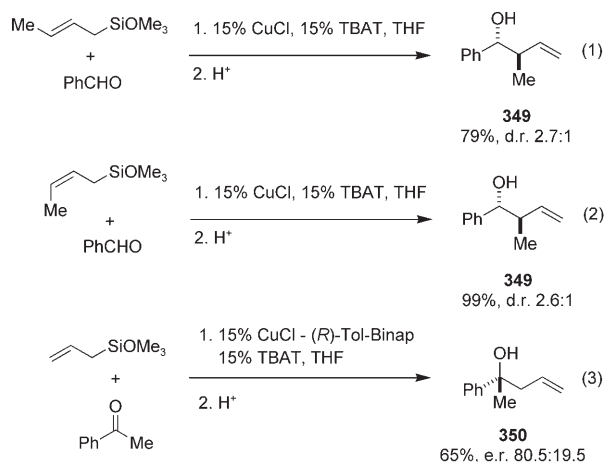
Lewis-Säure-Katalyse nicht klar. Die sehr ähnlichen Mechanismen dieser Systeme bedarf aber einer weiteren Diskussion. Die enantioselektive Allylierung mit einem Silber(I)-Fluorid-Katalysator wurde 1999 zuerst von Yamamoto und Mitarbeiter beschrieben (Tabelle 14).^[381c] In Gegenwart des *p*-Tol-Binap-AgF-Komplexes **346** addierten Trialkoxysilane hoch

Tabelle 14: Difunktionelle Katalyse bei Allylierungen von Aldehyden.

				
Nr.	<i>E/Z</i>	Ausbeute [%]	d.r.	e.r. (<i>anti</i>)
1	83:17	77	92:8	98:2
2	< 1:99	82	94:6	97:3
3	45:55	99	93:7	97:3

enantioselektiv an aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde. Allylierungen mit 2-Butenylsilanen ergaben unabhängig von der Konfiguration des Allylsilans hohe *syn*-Diastereo- und Enantioselektivitäten. Abgesehen von dem ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweis, dass die Signale für 2-Butenyltrimethoxysilan in [D₇]DMF/CD₃OD bei Zugabe von **346** verschwanden, enthielt die Arbeit nur wenige Informationen zum Mechanismus. Die Diastereokonvergenz der Reaktion wurde mit dem Auftreten einer Allylsilber(I)-Zwischenstufe erklärt, deren Isomerisierung schneller abläuft als die Allylierung. Untersuchungen darüber, ob die Reaktionen durch Fluorid ausgelöst werden, wurden nicht beschrieben.

Shibasaki und Mitarbeiter nutzten zur difunktionellen Katalyse der Allylierung einen Kupfer(I)-Fluorid-Katalysator. Ihre Ergebnisse sprechen dafür, dass tatsächlich eine $n-\sigma^*$ -Lewis-Base- und asymmetrische Lewis-Säure-Katalyse vorliegt.^[380a-c,381a-b] Der Austausch von Silber(I) gegen Kupfer(I) erweitert den Anwendungsbereich der Methode beträchtlich, die nun auch die Allylierung von Ketonen und Iminen umfasst.^[381b] Die Umsetzungen von (*E*)- und (*Z*)-2-Butenylsilanen verlaufen mit hoher *syn*-Diastereokonvergenz [Gl. (1) und (2) in Schema 116]. Zudem gelang in Gegenwart



Schema 116. Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Allylierungen von Ketonen. TBAT = Tetrabutylammonium-triphenyldifluorosilicat.

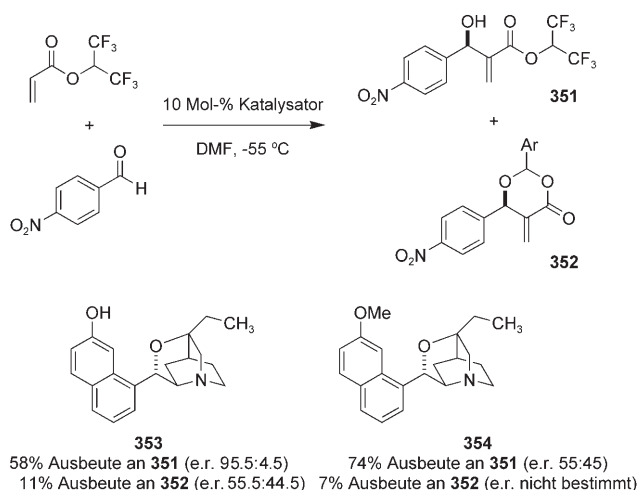
des chiralen Phosphans (*R*)-Tol-Binap eine enantioselektive Reaktion [Gl. (3)]. Die Diastereokonvergenz der Reaktion sowie der Befund, dass die Zugabe von Triethoxysilylfluorid die Umsetzung beschleunigt, legen nahe, dass diese Allylierungen nach einem analogen Mechanismus verlaufen wie die zuvor beschriebenen Aldolreaktionen. Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, denn es liegen Hinweise dafür vor, dass verwandte Reaktionen mit *N*-Benzoylhydrazonen durch Fluorid ausgelöst werden.^[387]

8.4. Difunktionelle Katalyse in der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion: $n-\pi^*$ -Lewis-Base- und Brønsted-Säure-Katalyse

Die difunktionelle Katalyse bietet die Möglichkeit, in einen bereits bestehenden Lewis-Base-katalysierten Prozess eine chirale Umgebung einzubringen. Die zusätzliche Aktivierung durch eine Lewis-Säure kann die Reaktivität und Selektivität erheblich verbessern, aber auch die Einführung einer Brønsted-Säure kann in der difunktionellen Katalyse von großer Bedeutung sein. Die Anwendung difunktioneller Katalysatoren, die Lewis-basische und Brønsted-saure Funktionen in einer einzigen Verbindung vereinen, brachte wichtige Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen (Abschnitt 5.2.3), die ursprünglich als $n-\pi^*$ -Lewis-Base-Katalyse klassifiziert wurden. Da der Protonentransfer in der zwitterionischen Aldolatzwischenstufe **XVI** die Gesamtgeschwindigkeit stark beeinflusst (Abbildung 5),^[99,101,102] bietet die Einführung Wasserstoffbrücken bildender Substituenten in einen Katalysator eine neue Möglichkeit, die Geschwindigkeit und Selektivität bei dieser C-C-Verknüpfungsmethode zu beeinflussen. Die Wirkung protischer Solventien auf die Reaktionsgeschwindigkeit führte zur Entwicklung von Katalysatoren, die sowohl Lewis-basische als auch Brønsted-saure Einheiten enthalten. Einige dieser Systeme kombinieren eine Brønsted-saure mit einer chiralen Lewis-basischen Funktion im selben Molekül, andere bestehen aus zwei separaten Komponenten (einer chiralen Brønsted-Säure und einer achiralen Lewis-Base).

Der erste Durchbruch auf dem Gebiet der enantioselektiven Morita-Baylis-Hillman-Reaktion gelang Hatakeyama und Mitarbeitern im Jahr 1999 (Schema 117).^[388] In Gegenwart des Katalysators β -Isocuperidin (**353**) konnten Hexafluorisopropylacrylate mit guten Ausbeuten und Selektivitäten umgesetzt werden, obwohl verschiedene Cinchona-Alkaloide diese Reaktionen früheren Untersuchungen zufolge nicht katalysieren.^[389] Das Produkt entsteht im Allgemeinen als Gemisch des gewünschten β -Hydroxyesters **351** mit kleinen Mengen des Dioxanons **352**. Die Bildung von Dioxanonen stützt den von McQuade und Mitarbeitern vorgeschlagenen Mechanismus über ein intermediäres Halbacetal im entscheidenden Protonentransferschritt.^[99] Hatakeyama und Shi nutzten **353** und ähnliche Katalysatoren in Reaktionen zahlreicher Aldehyde und Imine sowie für die Totalsynthese von Naturstoffen.^[390]

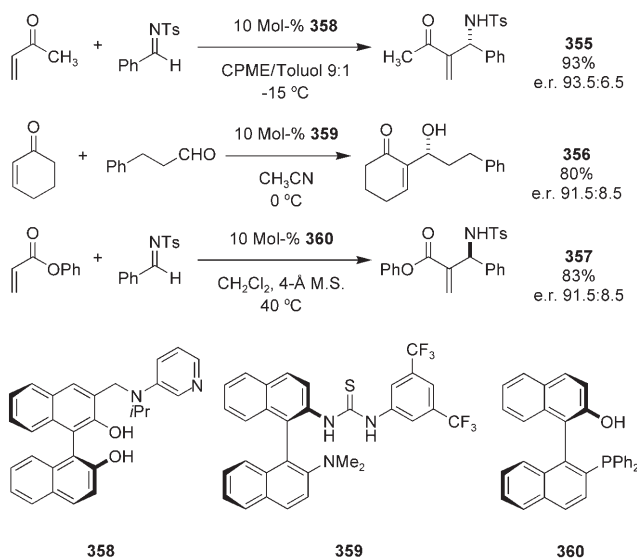
Diese Reaktion weist zwei interessante Merkmale auf: 1) die Verwendung eines hoch elektrophilen Acrylats und 2) die Phenolgruppe in einem entfernten Molekülabschnitt. Der fluoridierte Ester ist für die hohen Reaktionsgeschwin-



Schema 117. Difunktionelle Katalysatoren mit Chiralitätszentrum für die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion. Ar = 4-NO₂C₆H₄.

digkeiten der C-C-Verknüpfung unbedingt erforderlich;^[391] die Reaktionen mit Trifluorethylacrylat und Hexafluor-*n*-propylacrylat verliefen deutlich langsamer. In Übereinstimmung mit dem Befund, dass Brønsted-Säuren entscheidend zum Erreichen hoher Ausbeuten beitragen, wiesen Hatakeyama und Mitarbeiter nach, dass die Phenolfunktion für die hohe Selektivität von großer Bedeutung ist. Analoge Katalysatoren mit methyliertem Phenolrest (wie **354**) sind weniger wirksam als **353**.^[388]

Neben Cinchona-Alkaloiden wurden auch axial-chirale Binaphthyle mit festgelegter Konformation als Gerüste für difunktionelle Brønsted-Säure-/Lewis-Base-Katalysatoren verwendet (Schema 118). So beschrieben Sasai und Mitarbeiter das Binol-Derivat **358** mit einem Lewis-basischen Pyridinsubstituenten, das die Reaktion von Methylvinylketon mit Iminen katalysiert.^[392] Wang und Mitarbeiter untersuchten das Lewis-basische N,N-Dialkylanilinderivat **359**, das eine

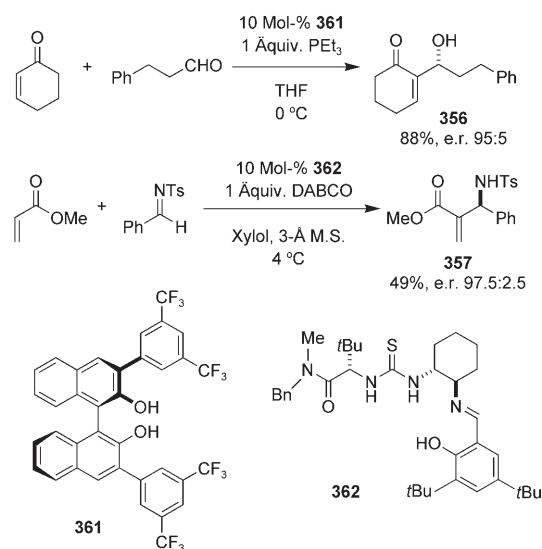


Schema 118. Difunktionelle Katalysatoren mit Chiralitätsachse für die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion. CPME = Cyclopentylmethylether.

Thioharnstoffgruppe als Brønsted-Säure-Cokatalysator enthält und die effiziente Umsetzung von 2-Cyclohexanon mit Aldehyden bewirkt.^[393]

Weiterhin wurden für die enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktion difunktionelle Katalysatoren auf Phosphanbasis entwickelt. Der erste erfolgreiche chirale Phosphankatalysator war die käufliche dimere Lewis-Base Binap.^[394] Die Selektivitäten waren zwar nicht hoch, konnten aber in späteren Arbeiten von Shi und Sasai durch den Austausch einer Phosphaneinheit gegen eine Hydroxygruppe (wie in **360**) beträchtlich gesteigert werden.^[395] Auch bei anderen chiralen Phosphankatalysatoren war die Einführung von Wasserstoffbrücken bildenden Substituenten von Vorteil.^[396]

Die Kombination Lewis-basischer und Brønsted-saurer Zentren im selben chiralen Gerüst ist zweifellos eine geeignete Methode, um hohe Reaktivitäten und Selektivitäten zu erzielen, sie ist aber nicht die einzige erfolgreiche Strategie. Zwei Katalysatorsysteme, die eine achirale Lewis-Base und eine chirale Brønsted-Säure nutzen, haben den Anwendungsbereich der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion erweitert (Schema 119). Bei Untersuchungen der Lewis-Säure-/Lewis-



Schema 119. Difunktionelle Katalyse der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit binären Katalysatorsystemen.

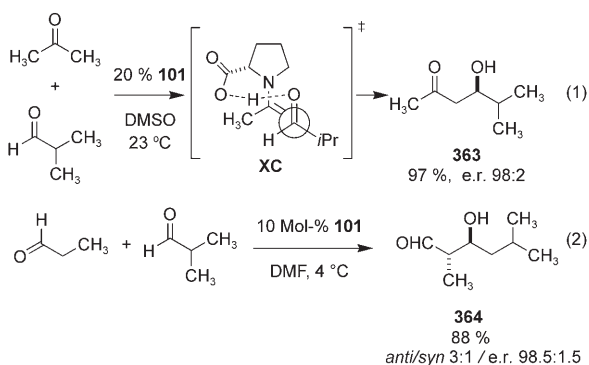
Base-katalysierten Reaktionen von α,β -ungesättigten Ketonen mit Lanthanoid-Binol-Komplexen beobachteten Schaus und Mitarbeiter, dass Binol selbst als Brønsted-Säure-Cokatalysator wirkt;^[397] dabei erwies sich **361** als optimaler Katalysator. Anders als in den oben besprochenen chiralen Lewis-Basen befindet sich die Chiralitätsachse dieses Brønsted-Säure-Katalysator nahe am Ort des entscheidenden Protonentransferschritts und kann den Aufbau des neuen Chiralitätszentrums über Wasserstoffbrückenbildung beeinflussen.

Kürzlich wurde eine ähnliche Methode mit separaten Brønsted-Säure- und Lewis-Base-Katalysatoren beschrieben. Da Thioharnstoffe enantioselektive Additionen an Carbo-nylverbindungen und Imine effizient katalysieren,^[398] überrascht es nicht, dass der Katalysator **362** auch bei Morita-

Baylis-Hillman-Reaktionen mit zahlreichen Aldehyden und N-Nosyliminen hohe Enantioselektivitäten ergibt.^[399] Man nimmt an, dass der Brønsted-Säure-Cokatalysator bei der abschließenden Protonenübertragung vom zwitterionischen Alkoxid **XVII** eingreift (Abbildung 5).

8.5. Difunktionelle Katalyse mit Aminosäuren: kombinierte $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base- und Brønsted-Säure-Katalyse

Das neuerliche Interesse an sekundären Aminen als Lewis-Base-Katalysatoren für Reaktionen von Aldehyden und Ketonen führte zu zahlreichen weiteren Cycloadditionen, Friedel-Crafts-Reaktionen, α -Funktionalisierungen, Michael-, Mannich- und Aldoladditionen (Abschnitt 5.3.3). Diese Methoden sind geeignete Alternativen zu den üblichen Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen. Die in Abschnitt 5.3.3 diskutierten Beispiele nutzen Imidazolidinon- und Pyrrolidinderivate wie **104** und **116** als Katalysatoren, die eine $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung eingehen. Diese Katalysatoren ergeben zwar hohe Selektivitäten, dennoch können verwandte Systeme mit einer zusätzlichen Brønsted-sauren Funktion von Nutzen sein. Ein ausgezeichnetes Beispiel für einen solchen difunktionellen Katalysator auf der Basis eines sekundären Amins ist Prolin (**101**), das von Hajos und Parrish sowie Eder, Sauer und Wiechert in wegweisenden Arbeiten zur Robinson-Anellierung eingesetzt wurde (Schema 37)^[153] und mittlerweile auch in vielen anderen Umwandlungen angewendet wird. Die Bildung des Enamins **XLIV** ist entscheidend für den Erfolg dieser Reaktionen. Eine Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäure und dem Elektrophil wirkt zusätzlich aktivierend und sorgt für die richtige Orientierung der Reaktionspartner im Übergangszustand **XC** (Schema 120).^[154–156]

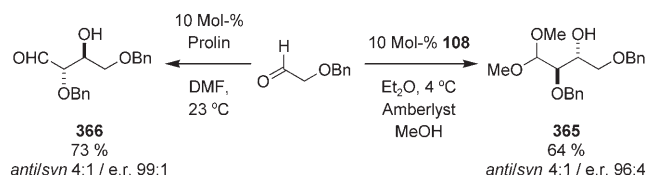


Schema 120. Prolinkatalysierte Aldolreaktionen.

Die kombinierte $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base- und Brønsted-Säure-Katalyse hat den Anwendungsbereich der Aldolreaktion erheblich erweitert.^[400] Durch die Wechselwirkung zwischen dem sekundären Amin und einem Aldehyd oder Keton entsteht ein Iminiumion, das rasch in ein nucleophiles Enamin – die aktive Zwischenstufe dieser Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktionen^[154–156] – überführt wird. Auf diese Weise konnten auch hoch funktionalisierte Ketone und Aldehyde umgesetzt werden, die in Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen schwierige Substrate sind. Erste Untersuchungen

konzentrierten sich auf die Verwendung von Aceton als Nucleophil [Gl. (1) in Schema 120],^[401] der Anwendungsbe- reich wurde aber bald auf andere Substrate ausgedehnt. Ebenso leicht und mit ähnlichen Ausbeuten und Selektivitäten gelingen Dimerisierungen und gekreuzte Aldolreaktionen von Aldehyden [Gl. (2)].^[402]

Bei Aldolreaktionen können mit einfachen $n\text{-}\pi^*$ - und mit difunktionellen Katalysatoren ähnliche Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten werden (Schema 121). Der

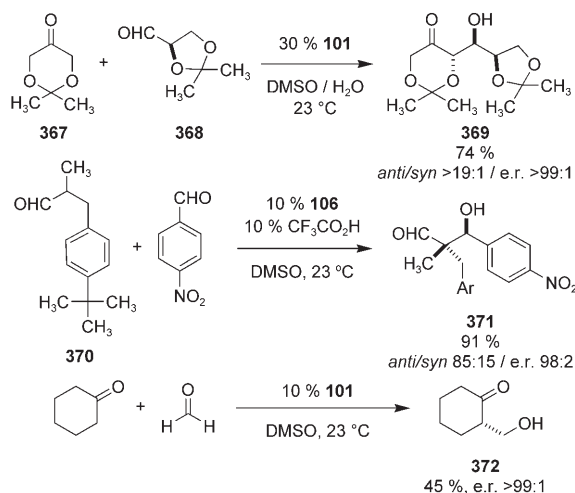


Schema 121. Vergleich von $n\text{-}\pi^*$ - und difunktioneller Katalyse mit sekundären Aminen.

Katalysator **108** führt aufgrund der Abschirmung der *Si*-Seite des Enamins durch die Benzyl- und *tert*-Butylsubstituenten am Katalysator zur Bildung von (2*R*,3*R*)-**365**.^[187] Mit Prolin (**101**) entsteht dagegen (2*S*,3*S*)-**366**, da der Aldehyd mit der Carbonsäureeinheit des *E*-Enamins eine Wasserstoffbrücke bildet.^[403] Einfache difunktionelle Katalysatoren wie **101** bieten folglich eine Stereokontrolle, die ohne entsprechende koordinative Wechselwirkungen nur durch Anwendung größerer Katalysatoren wie **104** oder sogar **114** erzielt werden kann.

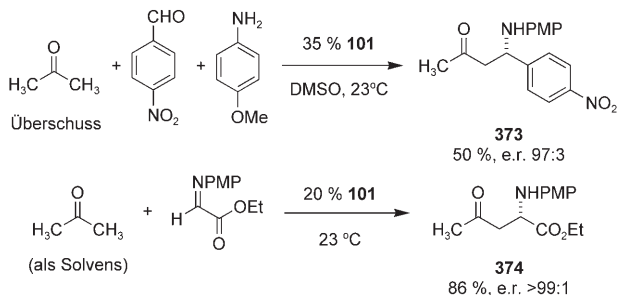
In weiterführenden Arbeiten zu der intramolekularen Aldolreaktion nach Hajos und Parrish sowie Eder, Sauer und Wiechert wurden hoch funktionalisierte Fünf- und Sechsringe erhalten.^[404] Der Mechanismus dieser Reaktionen wurde experimentell und rechnerisch untersucht. Erste Studien ergaben zwar, dass am C-C-Verknüpfungsschritt zwei Katalysatormoleküle beteiligt sind,^[405] später wurde diese Möglichkeit aber zugunsten eines einfachen Enaminmechanismus ausgeschlossen.^[406] Diese Ergebnisse sprechen auch für die Bedeutung der Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäure und dem Aldehyd bei der Festlegung der Produktkonfiguration.^[407] Die *anti*-Diastereoselektivität dieser Aldolreaktionen ist auf die selektive Bildung des *E*-Enamins und einer Wasserstoffbrücke in *anti*-Stellung zum Aldehydschiffbasen zurückzuführen.

Selbst mit hoch funktionalisierten Substraten können hohe Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden (Schema 122).^[408] Mit unsymmetrisch α,α -disubstituierten Aldehyden wie **370** entstehen quartäre Chiralitätszentren.^[409] Auch einfache Substrate wie Formaldehyd reagieren glatt unter diesen Bedingungen.^[410] Die hoch funktionalisierten Produkte sind interessant, da sie leicht in eine Reihe von Kohlenhydraten überführt werden können.^[411] Diese hoch selektiven Reaktionen werden durch verschiedene Aminosäuren (unter anderem Alanin) oder Dipeptide vermittelt.^[412] Diese einfache Synthese von Kohlenhydraten in Gegenwart von Aminosäuren wurde mit der Gluconeogenese und dem Ursprung der Homochiralität von Biomolekülen in Verbindung gebracht.^[413]



Schema 122. Difunktionelle Katalyse von Aldolreaktionen.

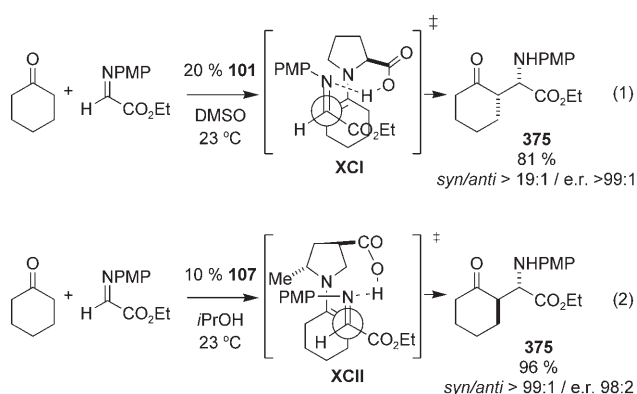
Der Erfolg dieser difunktionellen Katalysatoren in der Aldolreaktion ließ sich auch auf die eng verwandte Mannich-Reaktion von Iminen übertragen (Schema 123).^[414] Auch



Schema 123. Difunktionelle Katalyse von Mannich-Reaktionen. PMP = 4-Methoxyphenyl.

diese Umwandlung wird durch zahlreiche Aminosäurederivate katalysiert, wobei Prolin der am häufigsten verwendete Katalysator bleibt.^[415] Die sekundären Amine üben ihre katalytische Wirkung aus, indem sie ein nucleophiles Enamin bilden, das an der C-C-Verknüpfung beteiligt ist. Die Reaktionen verknüpfen Aldehyde oder Ketone als Donoren mit zahlreichen Iminsubstraten.^[416] Je nach den Reaktionspartnern werden entweder zuvor gebildete Imine eingesetzt, oder die Umsetzung wird als direkte Dreikomponentenreaktion ausgeführt, bei der das Imin in situ entsteht. Bei Umsetzungen von α -Ketiminestern oder α,α -disubstituierten Aldehyden werden hoch selektiv quartäre Chiralitätszentren aufgebaut.^[417] Darüber hinaus gelingen Aminomethylierungen durch direkte Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und einem Anilinderivat.^[418]

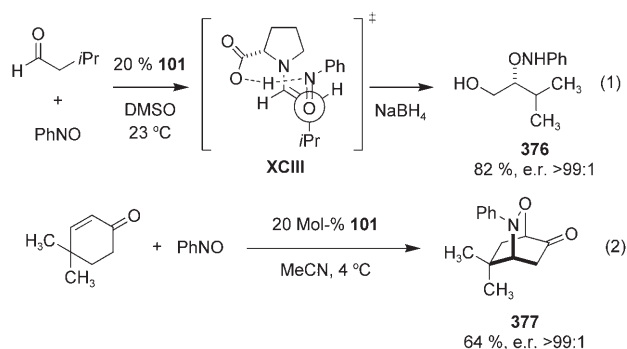
Anders als bei der verwandten Aldolreaktion wird bei den Lewis-Base-katalysierten Mannich-Reaktionen im Allgemeinen das *syn*-Diastereomer erhalten [Gl. (1) in Schema 124]. Rechnungen lassen darauf schließen, dass diese relative Konfiguration aus einem Angriff des *E*-Enamins auf das *E*-Imin resultiert (wie in **XCI**).^[419]



Schema 124. Steuerung der Diastereoselektivität in der Mannich-Reaktion.

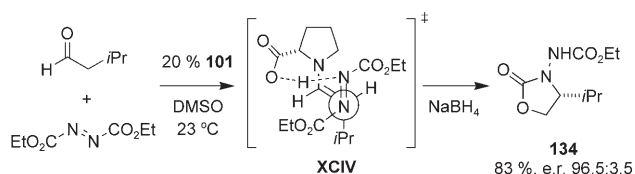
Der Zugang zum *anti*-Diastereomer gelingt mithilfe eines modifizierten Lewis-Base-Katalysators. Barbas und Mitarbeiter konnten zeigen, dass ein Verschieben der Carbonsäuregruppe von der 2- in die 3-Position des Pyrrolidins die Diastereoselektivität der Reaktion grundlegend verändert [Gl. (2) in Schema 124].^[420] So verläuft die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Iminoglyoxylaten in Gegenwart des Katalysators **107** mit hoher *anti*-Diastereoselektivität.

Die Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäuregruppe und dem elektrophilen Aldehyd oder Imin in Aldol- bzw. Mannich-Reaktionen bestimmt in erster Linie, welche enantiotopen Seiten der Reaktionspartner sich im C-C-Verknüpfungsschritt verbinden. Diese Wasserstoffbrücke kann aber die Regioselektivität der Reaktion steuern. Bei der α -Funktionalisierung von Aldehyden und Ketonen mit Nitrosobenzol führt die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem freien Elektronenpaar am Stickstoffatom von Nitrosobenzol und der Carbonsäuregruppe in der Enaminzwischenstufe hoch regio- und enantioselektiv zum α -oxygenierten Produkt [Gl. (1) in Schema 125].^[421] Die höhere Basizität des Stickstoffatoms begünstigt die Protonierung an dieser Stelle und führt zu einem Übergangszustand wie **XCIII**.^[422] α,β -Un gesättigte Ketone reagieren unter [4+2]-Cycloaddition hoch enantioselektiv zu der bicyclischen Verbindung **377** [Gl. (2) in Schema 125].^[423] Durch Kombinieren einer α -Aminoxylie rung mit einer Wittig-Umlagerung gelingt eine formale [4+2]-Cycloaddition als Eintopfreaktion.^[424]



Schema 125. Difunktionelle Katalyse von α -Oxygenierungen.

Difunktionelle Katalysatoren wie Prolin ermöglichten auch die Entwicklung hoch selektiver α -Oxygenierungen mit Reagentien wie Singulett-Sauerstoff, Iodosobenzol und Oxaziridinen.^[425] Die prolinkatalysierte Addition anderer Heteroatome ist ebenfalls möglich. So werden durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Diazodicarboxylaten die α -Aminierungsprodukte mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten erhalten (Schema 126).^[426] Die Verwendung



Schema 126. Difunktionelle Katalyse von α -Aminierungen.

α,α -disubstituierter Aldehyde führt hoch selektiv zu Produkten mit tertiären Chiralitätszentren.^[427] Untersuchungen zum Mechanismus dieser α -Aminierung ließen interessante autokatalytische Effekte ähnlich wie bei den prolinkatalysierten α -Aminooxygenierungen erkennen.^[428] Die nachfolgende Umwandlung der Produkte in Aminoalkohole und α -Aminosäuren zeigt das Potenzial der difunktionellen Katalyse. Es sollte aber nicht vergessen werden, dass trotz der Bedeutung der Wasserstoffbrücken für den Mechanismus (vgl. **XCIV**) alle in diesem Abschnitt besprochenen Reaktionen auch noch durch die Bildung reaktiver Enaminzwischenstufen gesteuert werden, die in der $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-Katalyse entstehen (siehe Abschnitt 5).

9. Carbene: Lewis-Base-Katalyse mit Doppelaktivierung

Die Verwendung von Lewis-Basen eröffnet Möglichkeiten für neue Methoden mit Doppelaktivierung oder difunktionelle Katalysen. In beiden Fällen sind einfache Lewis-Basen beteiligt, die lediglich als Elektronenpaardonoren wirken. Eine andere Klasse von Lewis-Basen, die die σ -Basizität gebräuchlicher Lewis-Basen wie Amine und Phosphane mit π -Acidität kombiniert, ist schon lange bekannt: Carbonyl-, Nitrosyl- und N-heterocyclische Carbenliganden (NHCs) sind in der Koordinationschemie von großer Bedeutung.^[429] Diese Verbindungen sind trotz der zusätzlichen Eigenschaften immer noch Lewis-Basen. Die Verwendung von NHCs als einfache $n\text{-}\pi^*$ - und $n\text{-}\sigma^*$ -Katalysatoren für Acylierungen (Abschnitt 5.1.1) sowie Cyanosilylierungen und Trifluormethylierungen (Abschnitt 6.5.1–6.5.2) wurde kürzlich beschrieben.

Diese NHC-katalysierten Reaktionen sind zwar bemerkenswert, sie nutzen aber nur die σ -Donoreigenschaften der NHCs. Die Anwendung auf Reaktionen, in denen die σ -Donor- und π -Akzeptoreigenschaften der NHCs zum Tragen kommen, führte zu einer weiteren Klasse katalytischer Methoden. Wegen der vielfältigen Strukturen der NHCs konnten auch asymmetrische Synthesen entwickelt werden (Abbildung 16).^[430] Die erste Anwendung dieser Art der Lewis-

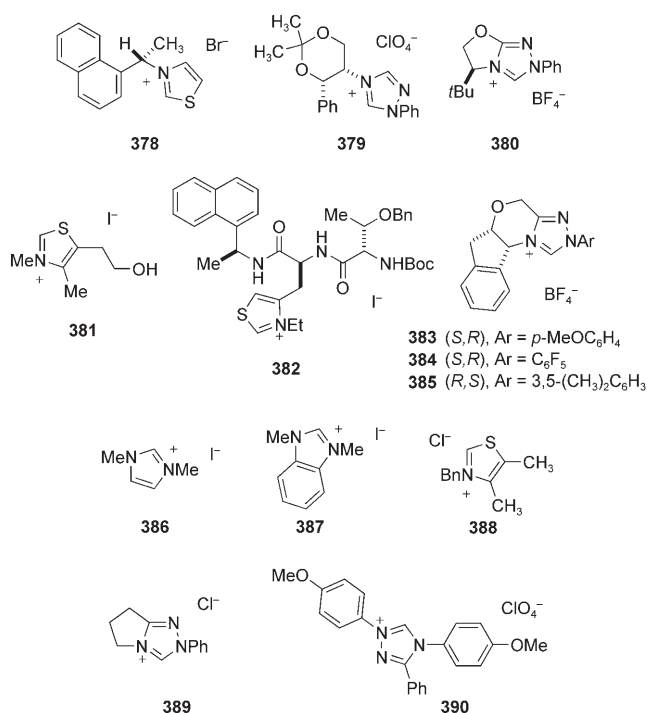


Abbildung 16. Unterschiedliche NHCs für die Lewis-Base-Katalyse.

Base-Katalyse erfolgte in richtungsweisenden Untersuchungen der Benzoinreaktion (Abbildung 17).^[431] Man erkannte, dass diese Umpolung eines d^1 -Synthons mit anschließender C-C-Verknüpfung nicht nur durch Cyanidionen, sondern auch durch Thiazoliumionen effizient katalysiert wird.^[432] Die Klärung der Rolle des Thiazoliumions durch Breslow trug dazu bei, die Wirkungsweise einer großen Enzymfamilie zu verstehen und neue Katalysemethoden zu entwickeln.

Der Mechanismus der Benzoinreaktion wurde durch Isotopenmarkierung, Untersuchungen des kinetischen Isotopeneffekts und rechnerische Analysen gestützt.^[433] Die Abspaltung des C2-Protons aus einem Thiazoliumion erfolgt mit niedrigem pK_s -Wert, sodass leicht die aktive Zwischenstufe **XCIV** entsteht. Diese neutrale Spezies ist eigentlich ein NHC,

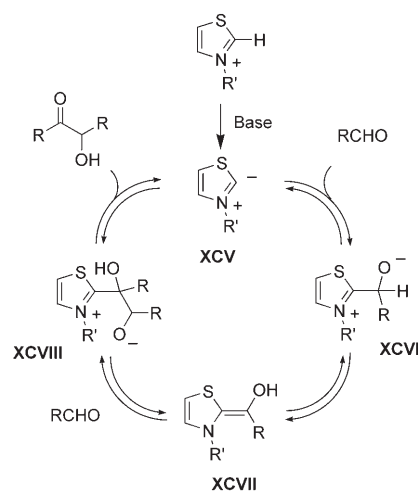


Abbildung 17. Hypothetischer Mechanismus der Benzoinreaktion.

das durch die π -Donoreigenschaften des benachbarten Stickstoffatoms stabilisiert wird. Der σ -Donor **XCIV** kann als starke Lewis-Base an den nachfolgenden Schritten beteiligt sein, ist gleichzeitig aber auch eine π -Säure. Genau diese ungewöhnliche Doppelaktivierung macht Thiazoliumionen in dieser speziellen C-C-Verknüpfungsreaktion so effizient. Der Angriff des Thiazolidincarbens auf einen Aldehyd führt zu dem Alkoxid **XCVI**, das durch Protonentransfer in ein heteroatomsubstituiertes Enol **XCVII** übergeht. Als latentes Enamin zeigt diese Spezies nun eine d¹-Reaktivitätsumpolung.^[123] Durch Angriff eines zweiten Aldehydmoleküls und anschließende Abspaltung des Katalysators entsteht das Produkt.

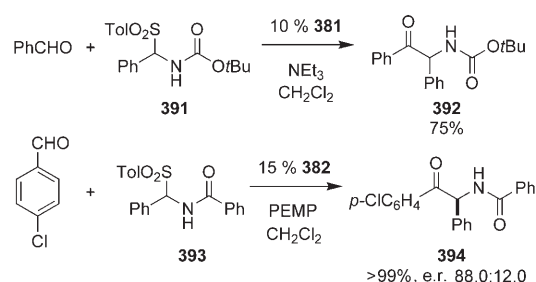
Der Erfolg von Thiazoliumionen in der Benzoinreaktion leitete die Entwicklung einer NHC-katalysierten enantioselektiven Benzoinreaktion ein (Tabelle 15).^[434] Erste Unter-

Tabelle 15: NHCs in der enantioselektiven Benzoinreaktion.

Nr.	Katalysator (%)	Solvens	Base	Ausbeute [%]	e.r.
1	378 (10)	MeOH	NEt ₃	6	76:24
2	379 (1.25)	THF	K ₂ CO ₃	66	12.5:87.5
3	380 (10)	THF	KOtBu	83	95:5

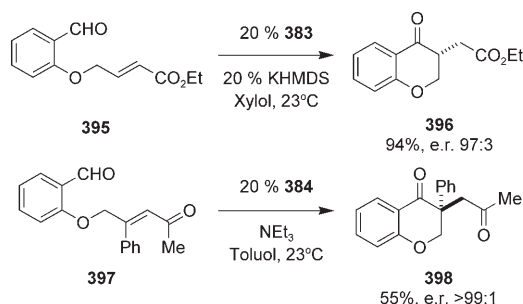
suchungen durch Sheehan mit chiralen Thiazoliumionen wie **378** führten zwar nicht zu hohen Selektivitäten,^[435] deuteten aber das Potenzial dieser Strategie an. Bessere Selektivitäten wurden erst erhalten, nachdem man erkannt hatte, dass nicht nur Thiazolidincarbene die Benzoinreaktion katalysieren. Miyashita und Mitarbeiter verwendeten Imidazolium- und Benzimidazoliumionen wie **386** und **387** als Katalysatoren für die Benzoinreaktion, untersuchten aber keine asymmetrische Variante.^[436] Schließlich gelang Enders und Mitarbeitern die Entwicklung einer asymmetrischen NHC-katalysierten Benzoinreaktion unter Verwendung chiraler Triazoliumionen wie **379** und **380**.^[437] Die Homobenzoinreaktion aromatischer Aldehyde mit diesen Katalysatoren lieferte gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Rechnungen zum Reaktionsmechanismus führten zu einem Modell, mit dem sich die absolute Konfiguration der Benzoinprodukte korrekt vorhersagen ließ.^[438] Gekreuzte Benzoinreaktionen zwischen Aldehyden und Ketonen wurden ebenfalls in Gegenwart chiraler Triazoliumsalzen durchgeführt.^[439]

Die d¹-Reaktivitätsumpolung durch NHCs wurde auch über die Benzoinreaktion von Aldehyden hinaus angewendet, beispielsweise in der d¹-Addition von Aldehyden an in situ hergestellte Imine in Gegenwart von chiralen und achiralen Thiazoliumionen (Schema 127).^[440]



Schema 127. NHC-katalysierte Additionen von Aldehyden an Ketone nach Reaktivitätsumpolung. PEMP = 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin.

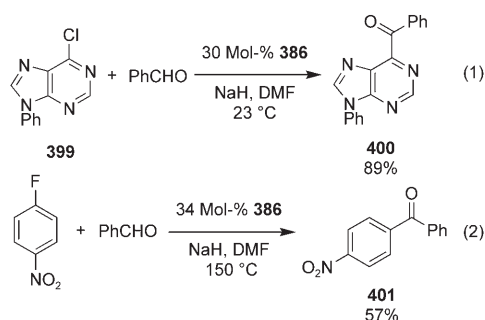
Auch die d¹-Addition von Aldehyden an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Stetter-Reaktion) profitierte stark vom Aufkommen der NHC-Katalyse.^[441] Der Reaktionsmechanismus ist im Prinzip der gleiche wie bei der Benzoinreaktion, nur die Art des Elektrophils ist eine andere. Für diese asymmetrischen Umsetzungen sind chirale Triazoliumionen die vielseitigsten Katalysatoren, es sind aber auch einige Beispiele für die Katalyse durch chirale Thiazoliumionen bekannt.^[442] Rovis und Mitarbeiter erhielten fünf- und sechsgliedrige Ringe mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 128). Quartäre Chiralitätszentren können ebenfalls eingeführt werden, allerdings wird nur bei einer bestimmten Konfiguration des α,β -ungesättigten Esters eine hohe Selektivität erreicht.^[443]



Schema 128. NHC-katalysierte enantioselektive Stetter-Reaktionen. KHDMS = Kaliumhexamethyldisilazid.

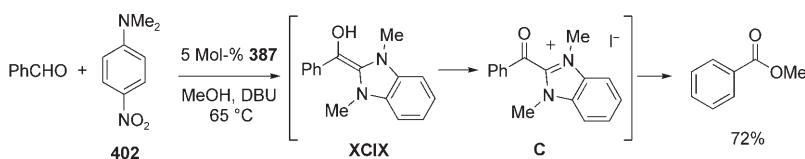
Durch NHC-Katalysatoren umgepolte Aldehyde wurden nicht nur mit Carbonylelektrophilen umgesetzt. Miyashita und Mitarbeiter haben umfangreiche Untersuchungen zu Reaktionen umgepolter Aldehyde mit Arenen und Heteroarenen beschrieben. In Gegenwart der Katalysatoren **386** oder **387** werden Chinoxaline, Chinazoline, Phthalazine und Cinnoline sowie kondensierte Pyrimidine mit aromatischen Aldehyden unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten acyliert [Gl. (1) in Schema 129].^[444] Nucleophile aromatische Substitutionen mit elektronenarmen Arylfluoriden sind ebenfalls möglich, allerdings sind die Ausbeuten unbefriedigend [Gl. (2)].^[445]

Bei einer völlig anderen Reaktion wird das hoch nucleophile, heteroatomsubstituierte Enol, das durch Addition eines NHC an einen Aldehyd entsteht, in Gegenwart von Nitroarenen oder Flavinen oxidiert. So wird **XCIX** mit einer Nitroverbindung wie **402** in die aktivierte Acylverbindung **C**



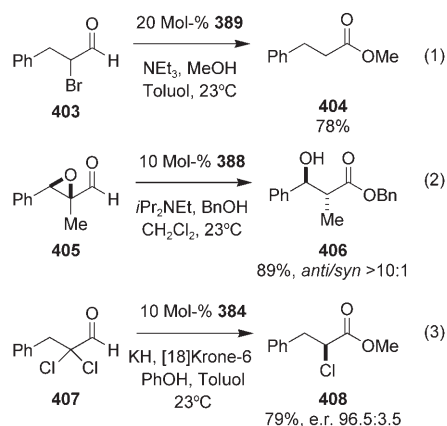
Scheme 129. NHC-katalysierte Additionen an aromatische Elektrophile nach Reaktivitätsumpolung.

überführt, die Alkohole mit befriedigenden Ausbeuten zu den entsprechenden Estern acyliert (Schema 130).^[446]



Scheme 130. NHC-katalysierte Oxidation von Aldehyden mit Nitroverbindungen. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Die NHC-katalysierte Oxidation von Aldehyden liefert große Mengen an Nebenprodukten, die aus dem Nitroanilin **402** stammen. Bei anderen NHC-katalysierten Oxidationen wird dieses Problem umgangen, indem auf die Zugabe externer Oxidationsmittel verzichtet wird. Interne Redoxreaktionen können stattfinden, wenn das Aldehyds substrat neben der Carbonylgruppe eine geeignete Abgangsgruppe trägt. In Gegenwart von NHC **388** reagieren α -Halogen- oder α,β -Epoxyaldehyde mit guter Ausbeute zu den entsprechenden Estern [Gl. (1) bzw. (2) in Schema 131].^[447] Die Oxidation erfolgt hierbei durch Austausch des α -Substituenten unter Enolatbildung. Durch Protonentransfer entsteht anschließend ein aktives Acylierungsmittel, das mit einem Alkohol zum Produkt reagiert. Aus substituierten α,β -Epoxyaldehyden werden die zugehörigen *anti*- β -Hydroxyester hoch diastereoselektiv erhalten. α,α -Dichloraldehyde wie **407** reagie-

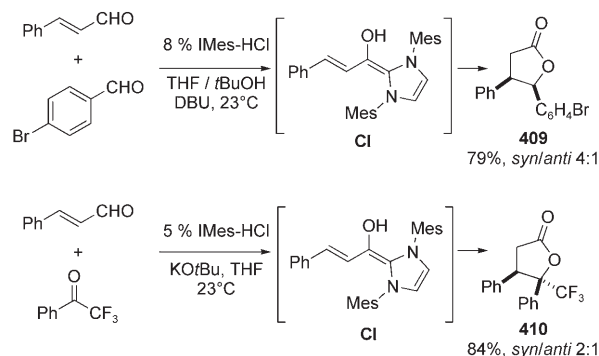


Scheme 131. NHC-katalysierte Oxidation von Aldehyden.

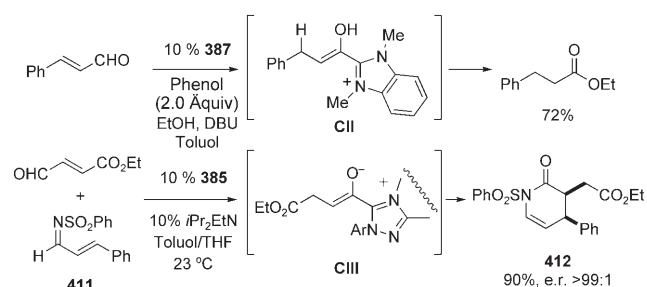
ren in Gegenwart des Triazoliumkatalysators **384** mit hoher Enantioselektivität zu α -Chlorestern wie **408** [Gl. (3)].^[448]

Die hohe Reaktivität heteroatoms substituierter Enolzweischenstufen in diesen NHC-katalysierten Reaktionen ist nicht auf eine d^1 -Reaktivitätsumpolung beschränkt. Mit α,β -ungesättigten Aldehyden als Substraten kann die nucleophile Reaktivität des latenten Enamins über das konjugierte System übertragen werden, wobei **CI** mit d^3 -Reaktivitätsumpolung entsteht. Die Gruppen um Bode und Glorius haben beschrieben, dass zahlreiche Aldehyde und α,β -ungesättigte Aldehyde unter NHC-Katalyse mit guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zu substituierten Lactonen reagieren (Schema 132).^[449] Imine und Trifluormethylketone können ebenfalls auf diese Weise umgesetzt werden.^[450] Mit chiralen Triazoliumionen als Katalysatoren ist die Enantioselektivität der Reaktion niedrig.

Unter geeigneten Reaktionsbedingungen können hoch reaktive Lewis-Base-Addukte wie **CI** weitere Reaktivitätsformen hervorbringen. Bode und Sohn sowie Scheidt und Cahn haben nachgewiesen, dass Änderungen der Aminbase und der Alkoholstruktur zur Bildung von Estern führen (Schema 133).^[451] Unter diesen Bedingungen entsteht durch



Scheme 132. NHC-katalysierte Lacton- und Lactambildung.

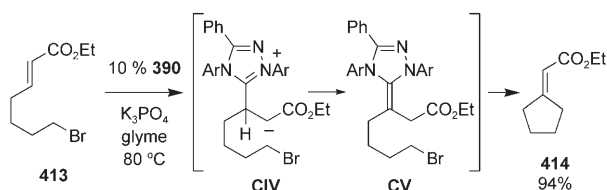


Scheme 133. NHC-katalysierte Oxidation und formale Cycloaddition.

Protonierung der Zwischenstufe **CI** wieder ein Enol **CII**, das durch einen Alkohol unter Bildung eines Esters abgefangen wird. Außerdem gelang es Bode und Mitarbeitern, diese Enolzweischenstufe durch Elektrophile abzufangen.^[452] Wird dem Reaktionsgemisch anstelle eines Protonendonors ein Sulfonylimin zugegeben, kann die Zwischenstufe **CIII** ent-

stehen, aus der durch nachfolgende Diels-Alder-Reaktion über einen *endo*-Übergangszustand das Produkt **412** erhalten wird. In Gegenwart des chiralen Triazoliumkatalysators **385** werden hohe Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten erzielt.

Ganz ähnlich wie bei den in Abschnitt 4.3.1 besprochenen $n\text{-}\pi^*$ -phosphankatalysierten Reaktionen eröffnet die Einstellung der relativen Protonentransfergeschwindigkeit neue Synthesemöglichkeiten. Fu und Mitarbeiter beschrieben kürzlich eine neue Form der NHC-vermittelten d^3 -Reaktivitätsumpolung.^[453] Bei Zugabe von Imidazoliumcarbenen zu α,β -ungesättigten Estern mit angehängter Halogenalkylgruppe werden unter basischen Bedingungen fünf- und sechsgliedrige cyclische Exomethylenverbindungen erhalten (Schema 134). Die Autoren schlagen einen Mechanismus vor,



Schema 134. NHC-katalysierte Carbocyclisierungen über Ylide.

der mit der konjugierten Addition des NHC an **413** beginnt. Das intermediäre Enolat **CIV** unterliegt danach einem intramolekularen Protonentransfer zum Ylid **CV**, von dem aus ein nucleophiler Angriff unter Ringschluss und Abspaltung von **390** zum Produkt **414** führt.

10. Lewis-Base-Katalyse: Quo vadis?

Die anhaltende Suche nach wirksameren und selektiveren Katalyseverfahren richtet sich auf die Entwicklung von Reaktionen, die atomökonomischer sind, unter milderen Bedingungen ablaufen und weder hoch empfindliche noch giftige Reagentien erfordern. Die chemische Literatur ist voll von Untersuchungen über die Modifizierung oder Adaption bestehender Methoden, um diese Vorgaben zu erfüllen. Aus unserer Sicht muss jedoch eher die Entwicklung katalytischer Verfahren mit grundlegend neuen Mechanismen im Mittelpunkt stehen, die alternative Lösungen für die Probleme bestehender Katalysmethoden bieten können. Dieser Aufsatz soll in erster Linie als konzeptionelle Grundlage dienen und die neuen Möglichkeiten ausbreiten, die sich aus den ungewöhnlichen Eigenschaften der Lewis-Base-Katalyse ergeben. Darüber hinaus soll verdeutlicht werden, dass diese Eigenschaften schon in vielen Reaktionswegen genutzt, aber noch nicht als solche erkannt werden.

In dem Umstand, dass die grundlegenden Erkenntnisse von G. N. Lewis noch heute die Suche nach neuen Reaktivitätsmustern und katalytischen Methoden anspornen, zeigt sich das Vermächtnis dieses überragenden Forschers.^[454] Die eingehende Analyse der chemischen Folgen von Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen lässt erkennen, dass die Lewis-Base-Katalyse – durch $n\text{-}\pi^*$ -, $n\text{-}\sigma^*$ - oder $n\text{-}n^*$ -Wechselwir-

kungen – viel häufiger vorkommt als allgemein angenommen wird. Im Unterschied zur bekannteren Lewis-Säure-Katalyse kann die Lewis-Base-Katalyse die Nucleophilie und/oder die Elektrophilie verstärken. Daher ist sie auf ein breiteres Reaktionsspektrum anwendbar, das von einfachen Veresterungen über Carbonylierungen bis hin zu verschiedenen Cycloadditionen reicht.

Die Perspektiven dieser neuen Katalyseform sind zweifellos vielversprechend. Da Elektronenpaardonoren die chemische Reaktivität auf verschiedene Arten und über verschiedene Mechanismen steigern können, scheinen die Möglichkeiten grenzenlos zu sein. Der wichtigste Aspekt ist aber, dass Lewis' Theorie zu Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen eine allgemeine Grundlage bildet, um katalytische Methoden für chemische Umwandlungen zu entwickeln, die bislang unerreichbar waren. Tatsächlich verschieben sich die Grenzen der chemischen Katalyse ständig.^[455]

Wir danken der National Science Foundation (NSF CHE-0414440 und CHE-0717989) für großzügige finanzielle Förderung und Dr. Robert A. Stavenger für seine Hilfe bei früheren Fassungen dieses Aufsatzes.

Eingegangen am 7. Dezember 2006

Online veröffentlicht am 31. Januar 2008

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] G. N. Lewis, *Valence and The Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog, New York, **1923**.
- [2] Ein Bericht über die historische Entwicklung von Säure-Base-Theorien: a) W. B. Jensen, *The Lewis Acid-Base Concepts*, Wiley-Interscience, New York, **1980**; b) W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 1.
- [3] 1923 erklärte Lewis, dass „... allgemein eine basische Substanz eine Substanz ist, die ein freies Elektronenpaar hat, das verwendet werden kann, um die stabile Gruppe eines anderen Atoms zu ergänzen, und dass eine saure Substanz eine Substanz ist, die ein freies Elektronenpaar von einem anderen Molekül zur Ergänzung der stabilen Gruppe eines ihrer eigenen Atome nutzen kann. Anders gesagt stellt die basische Substanz ein Elektronenpaar für eine chemische Bindung zur Verfügung; die saure Substanz nimmt ein solches Paar auf.“ G. N. Lewis, *Valence and The Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog, New York, **1923**, S. 141–142.
- [4] In die Sprache der Molekülorbitaltheorie übersetzt besagt die Lewis-Definition zu chemischen Reaktionen Folgendes: „Eine Base ist eine Spezies, die ein doppelt besetztes Orbital nutzt, um eine Reaktion auszulösen. Eine Säure ist eine Spezies, die ein unbesetztes Orbital nutzt, um eine Reaktion auszulösen.“ W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 1.
- [5] a) F. Hewitt, A. K. Holliday, *J. Chem. Soc.* **1953**, 530; b) D. C. Mente, J. L. Mills, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 1862.
- [6] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1059.
- [7] a) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer, *Mod. Synth. Methods* **1995**, 7, 1; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.
- [8] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448.
- [9] a) *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi) Springer, New York, **1999**; b) M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4429.
- [10] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.

- [11] H. Brunner, W. Zettlmeyer, *Handbook of Enantioselective Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**.
- [12] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [13] a) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741; b) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- [14] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691.
- [15] M. Santelli, J. M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1996**.
- [16] *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto) Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [17] Unterschiedliche Definitionen für Katalysatoren: a) IUPAC: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/gtpoc/CaCl.html#15>; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **1994**, S. 4; c) H. Kagan in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 9–10; d) B. C. Gates, *Catalytic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, S. 2; e) G. Parshall, *Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York, **1980**, S. 17; f) einer der eindeutigsten Definitionen zufolge ist ein Katalysator „eine Spezies, die in der Geschwindigkeitsgleichung, nicht aber in der Summengleichung einer Reaktion erscheint.“ Die Autoren danken Prof. Peter Beak, University of Illinois, für diesen Vorschlag.
- [18] Lösungsmittelleffekte werden zwar normalerweise nicht als „katalytisch“ bezeichnet, aber keine Definition der Katalyse schließt aus, sie als solche zu betrachten. Natürlich sind alle Messungen der katalytischen Wirksamkeit (TOF, TON) aussichtslos.
- [19] W. Linert in *Facets of Coordination Chemistry* (Hrsg.: B. V. Agarwala, K. N. Munshi) World Scientific, Singapore, **1993**, Kap. 7, S. 81.
- [20] Die Wechselwirkung von π -Lewis-Basen mit Lewis-Säuren ist beispielsweise wohlbekannt. Obwohl die π -Kation-Wechselwirkung interessante neue Möglichkeiten zur Entwicklung katalytischer Methoden bietet, wird sie in der organischen Synthese nur selten angewendet. a) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303; b) A. McCurdy, L. Jimenez, D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10314.
- [21] Zur Klarstellung dieser Terminologie siehe Abschnitt 3.2.1.
- [22] a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412; c) G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyazankin, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2675.
- [23] a) J. I. Musher, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 68; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54; b) O. J. Curnow, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 910.
- [24] a) V. Gutmann, *The Donor–Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**; b) V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1975**, *15*, 207.
- [25] a) W. B. Jensen, *The Lewis Acid–Base Concepts*, Wiley-Interscience, New York, **1980**, S. 135–142; b) V. Gutmann, *The Donor–Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**, Kap. 1.
- [26] Gutmann stützte seine Analyse auf SCF-Rechnungen zu Addukten relativ einfacher Verbindungen (Wasser–Chlor, Formaldehyd–Chlor, Wasser–Fluor), die nicht nur qualitativ schlechter sind als moderne Rechnungen, sondern auch weniger relevante Verbindungen betreffen.
- [27] Eine neuere Analyse dieses Phänomens: F. Bessac, G. Frenking, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7990.
- [28] a) T. Brinck, J. S. Murray, P. Politzer, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2622; b) H. Hirao, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5807; c) V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8741.
- [29] Die früheren Rechnungen aus Lit. [28a] wurden auf einem höheren Niveau wiederholt und lieferten die zitierten Vergleichswerte. Diese ergänzenden Ergebnisse wurden freundlicherweise von Prof. Peter Politzer, University of New Orleans, zur Verfügung gestellt.
- [30] a) A. Y. Timoshkin, A. V. Suvorov, H. F. Shaefer III, *Russ. J. Gen. Chem.* **1999**, *69*, 1204; b) A. Ogawa, H. Fujimoto, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4888.
- [31] a) M. S. Gordon, M. T. Carroll, L. P. Davis, L. W. Burggraf, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8125; b) M. S. Gordon, persönliche Mitteilung.
- [32] Trotz ihrer aus Sicht der Synthese geringen Bedeutung war die starke Lewis-Acidität von Berylliumdichlorid kürzlich Gegenstand experimenteller und rechnerischer Studien. Die verbliebene Lewis-Acidität von BeCl_2 wurde mit der Isolierung und Charakterisierung von $(\text{Ph}_4\text{P})[\text{BeCl}_2(\text{Py})]$ und $(\text{Ph}_4\text{P})_2[(\text{BeCl}_2)_2(\text{tmeda})]$ durch Dehnicke sowie durch die rechnerische Analyse der Pyridin- und Ammoniakkomplexe von BeCl_2 durch Frenking bewiesen. a) B. Neumüller, K. Dehnicke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2529; b) S. Metz, M. C. Holthausen, G. Frenking, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2006**, *632*, 814.
- [33] H. Kwart, K. G. King, *d-Orbitals in the Chemistry of Silicon, Phosphorus and Sulfur*, Berlin, Springer, **1977**, Kap. 5 E.
- [34] S. N. Tandura, M. G. Voronkov, N. V. Alekseev, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *131*, 99.
- [35] a) R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *400*, 81; b) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371; c) R. R. Holmes, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927.
- [36] D. Schomburg, R. Krebs, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 1378.
- [37] a) S. Trippett, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1976**, *1*, 89; b) S. Matsukawa, K. Kajiyama, S. Kojima, S.-y. Furuta, Y. Yamamoto, K.-y. Akiba, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4718.
- [38] „Qualitative Valence-Bond Descriptions of Electron-Rich Molecules: Pauling ‚3-Electron Bonds‘ and ‚Increased-Valence‘ Theory“: R. D. Harcourt in *Lecture Notes in Chemistry, Vol. 30* (Hrsg.: G. Berthier, M. J. S. Dewar, H. Fischer, K. Fukui, G. G. Hall, H. Hartmann, H. H. Jaffe, J. Jortner, W. Kutzelnigg, K. Ruedenberg, E. Scrocco), Springer, Berlin, **1982**, Kap. 2, S. 15.
- [39] A. J. Pearson, *Iron Compounds in Organic Synthesis in Best Synthetic Methods*, Academic Press, London, **1994**, Kap. 1, S. 1.
- [40] D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
- [41] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1988**, Kap. 3, S. 51.
- [42] a) „Organic Chemistry: A Series of Monographs“: R. Stewart, *The Proton: Applications to Organic Chemistry, Vol. 46*, Academic Press, Orlando, **1985**; b) H. Reich, <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>.
- [43] Manche vertreten den Standpunkt, getrennte Definitionen für Brønsted-Basen und Lewis-Basen seien überflüssig, da alle Lewis-Basen als Protonenakzeptoren betrachtet werden können.
- [44] V. Gutmann, A. Steininger, E. Wychera, *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 460.
- [45] P. C. Maria, J. F. Gal, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1296.
- [46] a) R. S. Drago, *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *33*, 251; b) R. S. Drago, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2261.
- [47] A. P. Marks, R. S. Drago, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 1800.
- [48] A. R. Bassindale, T. Stout, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3403.
- [49] J. W. Larson, T. B. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 766.
- [50] Die meisten Werte in Tabelle 2 beschreiben thermodynamische Eigenschaften. Die kinetische Manifestation der Lewis-Basizität (Nucleophilie) ist viel komplexer und bildet ein wichtiges Kapitel in der physikalisch-organischen Chemie. Siehe: a) *Nucleophilicity* (Hrsg.: J. M. Harris, S. P. McManus) American Chemical Society, Washington, DC, **1987**; b) C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141.
- [51] A. Einhorn, F. Hollandt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1898**, *301*, 95.

- [52] L. M. Litvinenko, A. I. Kirichenko, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chem.* **1967**, 176, 197.
- [53] a) E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129; b) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 569; c) G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619; d) W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4727; e) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 981.
- [54] M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4826.
- [55] a) C. B. Fischer, S. Xu, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5779; b) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4751; c) I. Held, A. Villinger, H. Zipse, *Synthesis* **2005**, 1425; d) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5436; e) A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5442; f) A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5432; g) A. R. Butler, V. Gold, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4362; h) W. v. E. Doering, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2104.
- [56] a) E. Kattinig, M. Albert, *Org. Lett.* **2004**, 6, 945; b) T. Kura-hashii, T. Mizutani, J.-i. Yoshida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 465.
- [57] a) S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 234; b) S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009; c) Y. Ie, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119; d) J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2794; e) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1492; f) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7230.
- [58] a) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fujii, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1545; b) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fujii, *Chirality* **2003**, 15, 71; c) T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose, H. Yoshida, Y. Nagaoka, K. Fujii, *Chem. Commun.* **2001**, 2700; d) T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169.
- [59] a) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Leese, *Tetrahedron* **2006**, 62, 295; b) A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4513; c) A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7379; d) A. C. Spivey, A. Maddaford, D. P. Leese, A. J. Redgrave, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1785; e) A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3460.
- [60] a) V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6536; b) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1351; c) V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, *Tetrahedron* **2006**, 62, 285; d) V. B. Birman, H. Jiang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3445; e) V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12226.
- [61] a) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601; b) M. C. Angione, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5254; c) C. A. Lewis, B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3021; d) M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6967; e) E. R. Jarvo, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9773; f) E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, Jr., S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11638.
- [62] H. Wack, W. J. Drury III, A. E. Taggi, D. Ferraris, T. Lectka, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1985.
- [63] a) T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1347; b) R. Singh, R. M. Kissling, M.-A. Letellier, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 209; c) G. A. Grasa, T. Güveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2812; d) G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3583.
- [64] a) J. A. MacKay, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 498; b) J. A. MacKay, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6934; c) E. Vedejs, O. Daugulis, N. Tuttle, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1389; d) E. Vedejs, O. Daugulis, L. A. Harper, J. A. MacKay, D. R. Powell, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5020; e) E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4166; f) E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499; g) E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5813; h) E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430; i) E. Vedejs, N. S. Bennett, L. M. Conn, S. T. Diver, M. Gingras, S. Lin, P. A. Oliver, M. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7286.
- [65] E. Vedejs, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3358.
- [66] a) R. A. Aitken, J. Gopal, J. A. Hirst, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 632; b) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1053; c) J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1717.
- [67] Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9542.
- [68] a) T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3529; b) T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 397.
- [69] a) O. Coulembier, L. Mespouille, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, P. Dubois, *Macromolecules* **2006**, 39, 4001; b) S. Csi-hony, T. T. Beaudette, A. C. Sentman, G. W. Nyce, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1081; c) G. W. Nyce, T. Glauser, E. F. Connor, A. Möck, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3046; d) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3587; e) E. F. Connor, G. W. Nyce, J. A. Lamboy, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 914.
- [70] a) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11532; b) J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3154; siehe auch: c) S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13368.
- [71] a) S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 925; b) I. D. Hills, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4051; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3921.
- [72] a) A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5604; b) A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 971; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 949; c) A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4050.
- [73] J. W. Evans, M. B. Fierman, S. J. Miller, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8134.
- [74] a) B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13182; b) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11653; c) B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10125.
- [75] E. Bappert, P. Müller, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2006**, 2604.
- [76] a) D. Berthiaume, D. Poirier, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5995; b) D. Poirier, D. Berthiaume, R. P. Boivin, *Synlett* **1999**, 1423.
- [77] S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6195.
- [78] a) T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563; b) R. K. Orr, M. A. Calter, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545; c) J. A. Hyatt, P. W. Reynolds, *Org. React.* **1994**, 45, 159; d) T. T. Tidwell, *Ketenes*, 2. Aufl., Wiley, Hoboken, **2006**.
- [79] a) R. D. Larsen, E. G. Corley, P. Davis, P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7650; b) H. R. Seikaly, T. Tidwell, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2587.
- [80] a) S. L. Wiskur, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6176; b) C. Schaefer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4606; c) B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10006; d) C. E. Cannizzaro, T. Strassner, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2668; e) B. L. Hodous, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121,

- 2637; f) J. Andraos, A. J. Kresge, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5643.
- [81] H. Wynberg in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 16 (Hrsg.: E. L. Eliel, N. L. Allinger), Wiley-Interscience, New York, **1986**, S. 87.
- [82] a) V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634; b) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9; c) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 23; d) D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1245; e) D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1575.
- [83] a) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166.
- [84] G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069.
- [85] a) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592; b) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223.
- [86] a) E. C. Lee, B. L. Hodous, E. Bergin, C. Shih, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586; b) J. E. Wilson, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358; c) B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578; d) G. S. Cortez, R. L. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945.
- [87] a) A. Weatherwax, C. J. Abraham, T. Lectka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3461; b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626; c) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831; d) R. Tennyson, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7248.
- [88] a) R. L. Funk, M. M. Abelman, K. M. Jellison, *Synlett* **1989**, 36; b) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49.
- [89] a) V. C. Purohit, R. D. Richardson, J. W. Smith, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4549; b) M. A. Calter, W. Song, J. Zhou, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1270; c) M. A. Calter, R. K. Orr, W. Song, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4745; d) M. A. Calter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8006.
- [90] a) D. Bernstein, S. France, J. Wolfer, T. Lectka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3481; b) S. France, D. Bernstein, A. Weatherwax, T. Lectka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3009; c) A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, J. Esterbrook, T. Lectka, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049; d) H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531.
- [91] T. Bekele, M. H. Shah, J. Wolfer, C. J. Abraham, A. Weatherwax, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1810.
- [92] a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; b) E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, *51*, 201; c) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; d) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.
- [93] a) J. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3045; b) M. M. Baizer, J. D. Anderson, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1357.
- [94] a) Y.-M. Xu, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 417; b) M. Shi, Y.-M. Xu, G.-L. Zhao, X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3666; c) V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Commun.* **1999**, 2311; d) S. Rafel, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521; e) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Ger. Offen.* 2,155,113, **1972**; f) K.-I. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [95] a) I. E. Markó, P. R. Giles, N. J. Hindley, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015; b) T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 407.
- [96] M. E. Krafft, T. F. N. Haxell, K. A. Seibert, K. A. Abboud, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4174.
- [97] M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790.
- [98] L. S. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.
- [99] a) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980; b) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.
- [100] a) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762; b) M. L. Bode, P. T. Kaye, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611; c) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
- [101] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706.
- [102] a) V. K. Aggarwal, D. K. Dean, A. Mereu, R. Williams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510; b) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183; c) F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495.
- [103] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692.
- [104] a) M. Bailey, I. E. Markó, W. D. Ollis, P. R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509; b) F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495.
- [105] Y.-L. Shi, M. Shi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 461.
- [106] C. A. Streuli, *Anal. Chem.* **1960**, *32*, 985.
- [107] a) Y.-L. Shi, Y.-M. Xu, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1220; b) M. Shi, G.-L. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1205.
- [108] S. I. Pereira, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175.
- [109] Y. Fort, M. C. Berthe, P. Caubere, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371.
- [110] a) W. D. Teng, R. Huang, C. K.-W. Kwong, M. Shi, P. H. Toy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 368; b) A. L. Luis, M. J. Krische, *Synthesis* **2004**, 2579; c) L.-C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H.-Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402; d) S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404; e) P. M. Brown, N. Käppel, P. J. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8707.
- [111] a) J. L. Methot, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4223; b) K. Agapiou, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1737; c) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157.
- [112] a) R. K. Thalji, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16778; b) M. Couturier, F. Menard, J. A. Ragan, M. Riou, E. Dauphin, B. M. Andresen, A. Ghosh, K. Dupont-Gaudet, M. Girardin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1857.
- [113] I. C. Stewart, R. G. Bergman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696.
- [114] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3117.
- [115] a) C. A. Evans, B. J. Cowen, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6309; b) G.-L. Zhao, Y.-L. Shi, M. Shi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5427; c) Y.-L. Shi, M. Shi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3057; d) C. A. Evans, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12394.
- [116] B. G. Jellerichs, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.
- [117] P. K. Koech, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5350.
- [118] a) X. Lu, Y. Du, C. Lu, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1985; b) D. H. Valentine, Jr., J. H. Millhouse, *Synthesis* **2003**, 317; c) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535.
- [119] a) S. D. Rychnovsky, J. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659; b) C. Guo, X. Lu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1921; c) B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933.
- [120] a) C. Gimbert, M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Mañas, R. M. Sebastián, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8598; b) C. Lu, X. Lu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6575; c) D. Bhuniya, S. Mohan, S. Narayanan, *Synthesis* **2003**, 1018; d) D. A. White, M. M. Baizer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3597.
- [121] a) S. Xue, Q.-F. Zhou, L.-Z. Li, Q.-X. Guo, *Synlett* **2005**, 2990; b) K. Nozaki, N. Sato, K. Ikeda, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4516; c) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1539; d) J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto, *Chem. Lett.* **1993**, 241.

- [122] a) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Polymer* **1997**, 38, 6049; b) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Polymer* **1997**, 38, 3655; c) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Macromolecules* **1995**, 28, 6020; d) H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Macromolecules* **1995**, 28, 433.
- [123] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 239.
- [124] B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10819.
- [125] B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7595.
- [126] C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáky, C. G. de la Oliva, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8465.
- [127] a) C. Lu, X. Lu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4677; b) C. Zhang, X. Lu, *Synlett* **1995**, 645; c) B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3167.
- [128] C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáky, C. G. de la Oliva, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3544.
- [129] B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5670.
- [130] B. Liu, R. Davis, B. Joshi, D. W. Reynolds, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4595.
- [131] a) M. Hanédanian, O. Loreau, M. Sawicki, F. Taran, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2287; b) M. Hanédanian, O. Loreau, F. Taran, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7035.
- [132] H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo, *Org. Lett.* **2003**, 5, 129.
- [133] a) L. Jean, A. Marinetti, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2141; b) X.-F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6276; c) Z. Xu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 549; d) Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5031; e) Z. Xu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3461; f) C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2906.
- [134] a) Y. Du, X. Lu, C. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1035; b) Y. Du, X. Lu, Y. Yu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8901.
- [135] X. Lu, Z. Lu, X. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, 62, 457.
- [136] a) J. E. Wilson, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1426; b) G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836.
- [137] J.-C. Wang, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5855.
- [138] Y. Du, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6463.
- [139] X.-F. Zhu, C. E. Henry, J. Wang, T. Dudding, O. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1387.
- [140] X.-F. Zhu, A.-P. Schaffner, R. C. Li, O. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2977.
- [141] T. Dudding, O. Kwon, E. Mercier, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3643.
- [142] X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4716.
- [143] Y. S. Tran, O. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4289.
- [144] R. P. Wurz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12234.
- [145] Y. Du, J. Feng, X. Lu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1987.
- [146] a) K. Kumar, A. Kupar, M. P. S. Ishar, *Org. Lett.* **2000**, 2, 787; b) B. M. Trost, P. R. Seoane, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 615.
- [147] a) G.-L. Zhao, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9975; b) G.-L. Zhao, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3686.
- [148] a) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102; b) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044; c) J. H. Brewster, E. L. Eliel, *Org. React.* **1953**, 7, 99.
- [149] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.
- [150] *Enamines* (Hrsg.: A. G. Cook), Dekker, New York, **1988**.
- [151] R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Enzyme Catalyzed Reactions* Academic Press, San Diego, **2000**, Kap. 12, S. 479, zit. Lit.
- [152] M. G. Silvestri, G. Desantis, M. Mitchell, C.-H. Wong, *Top. Stereochem.* **2002**, 23, 267.
- [153] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- [154] a) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475; c) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16; d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911.
- [155] Frühere Strukturuntersuchungen über den Einfluss der Enaminkonfiguration auf das stereochemische Ergebnis der Aldolisierung: K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3108.
- [156] Ein neuer Bericht zum Mechanismus der Prolinkatalyse: D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Priksosovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.
- [157] a) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [158] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [159] M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001.
- [160] a) T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2687; b) R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616; c) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504; d) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4141; e) S. A. Selkälä, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620; f) A. C. Kinsman, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14120; g) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458; h) S. A. Selkälä, J. Tois, P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 941.
- [161] R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3543.
- [162] Houks Untersuchungen geben die empirischen Ergebnisse von Viehe und Jung wieder, die als erste die beschleunigende Wirkung von Iminiumspezies bei Diels-Alder-Reaktionen nachwiesen. a) J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 183; b) M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1893.
- [163] a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6743; b) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3817.
- [164] K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1498.
- [165] H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4877.
- [166] T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 828.
- [167] a) D. B. Ramachary, K. Anebuselvy, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5838; b) D. B. Ramachary, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5323; c) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4233; d) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1910.
- [168] a) S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2782; b) S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 923; c) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- [169] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058.
- [170] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370.
- [171] a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051; b) H. D. King, Z. Meng, D. Denhart, R. Mattson, R. Kimura, D. Wu, Q. Gao, J. E. Macor, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3437; c) J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5482; d) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172.

- [172] a) S.-G. Kim, J. Kim, H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2437; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894.
- [173] R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175.
- [174] a) K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66; b) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305; c) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 661.
- [175] N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4955.
- [176] a) A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3897; b) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331; c) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975.
- [177] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192.
- [178] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710.
- [179] Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328.
- [180] a) D. Gryko, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1377; b) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1272; c) J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1077.
- [181] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5475.
- [182] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
- [183] a) H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 99; b) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964; c) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3883.
- [184] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15036; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108; c) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32; d) J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660.
- [185] B. Lipschutz in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Kap. 5.
- [186] a) Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 418; b) M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3958; c) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527; d) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Synthesis* **2004**, 1509; e) O. Crealy, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1147; f) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4151; g) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260; h) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4441; i) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737.
- [187] I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6722.
- [188] a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760; b) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7749.
- [189] Diazodicarboxylat: J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296; Singulett-sauerstoff: I. Ibrahim, G.-L. Zhao, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4659.
- [190] a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952; b) A. Fu, B. List, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 320; c) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 450.
- [191] a) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826; b) D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3706; c) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Brauton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3703; d) D. Enders, M. R. M. Hüttl, *Synlett* **2005**, 991.
- [192] a) N. Halland, M. A. Lie, A. Kjærsgaard, M. Marigo, B. Schjøtt, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7083; b) M. Marigo, S. Bachmann, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5507; c) N. Halland, A. Brauton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790; d) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108.
- [193] S. Bertelsen, N. Halland, S. Bachmann, M. Marigo, A. Brauton, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 4821.
- [194] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794.
- [195] J. Wang, H. Li, Y. Mei, B. Lou, D. Xu, D. Xie, H. Guo, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5678.
- [196] a) S. G. Nelson, C. Zhu, X. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14; b) S. G. Nelson, B.-K. Kim, T. J. Peelen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9318; c) S. G. Nelson, Z. Wan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1883; d) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9742.
- [197] a) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6541; b) S. G. Nelson, Z. Wan, T. J. Peelen, K. L. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6535.
- [198] Eine umfassende Übersicht zu Reaktionen von Organosiliciumverbindungen unter nucleophiler Katalyse: G. G. Furin, G. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyanzankin, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2675.
- [199] a) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371; b) R. J. P. Corriu, C. Guérin, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2467; c) R. J. P. Corriu, C. Guérin, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 198, 231; d) R. J. P. Corriu, C. Guérin, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 144, 165; e) R. J. P. Corriu, B. J. L. Henner, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 102, 407.
- [200] Neuere Übersichten zu Lewis-Base-katalysierten Reaktionen von Organosilanen über hypervalente Zwischenstufen: a) Y. Orito, M. Nakajima, *Synthesis* **2006**, 1391; b) S. Rendler, M. Oestreich, *Synthesis* **2005**, 1727.
- [201] a) R. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 246; b) M. K. Murphy, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4992.
- [202] R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron* **1983**, 39, 999.
- [203] a) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 200; b) A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3043.
- [204] Ein ähnlicher Verlust der Regio- und Diastereoselektivität tritt bei der Allylierung in Gegenwart hoch nucleophiler Phosphatane auf. Man nimmt an, dass diese Katalysatoren auch die Spaltung der Silicium-Kohlenstoff-Bindung unter Bildung reaktiver Ionenpaare beschleunigen. Z. Wang, P. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6459.
- [205] S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5130.
- [206] G. Majetich, A. Casares, D. Chapman, M. Behnke, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1745.
- [207] M. M. Biddle, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4031.
- [208] a) E. Nakamura, I. Kuwajima, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 539; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 498; b) I. Kuwajima, E. Nakamura, K. Hashimoto, *Tetrahedron* **1983**, 39, 975; c) A. Bohsako, C. Asakura, T. Shioiri, *Synlett* **1995**, 1033; d) E. Abele, K.

- Rubina, R. Abele, J. Popelis, I. Mazeika, E. Lukevics, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 586, 184.
- [209] Diese Frage spiegelt die Diskussion um die Rolle der Phosphane in den $n\text{-}\pi^*$ -Lewis-Base-katalysierten Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wider, siehe Abschnitt 4.2.2.2.
- [210] C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358, 57.
- [211] a) E. Nakamura, K. Hashimoto, I. Kuwajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 805; b) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1699.
- [212] D.-K. Wang, Y.-G. Zhou, Y. Tang, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4233.
- [213] Eine analoge fluoridaktivierte Allylierung von Iminen: a) A. S. Pilcher, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6901; b) S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6536.
- [214] I. Kuwajima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3257.
- [215] W. A. Kleschick, C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 247.
- [216] a) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 932; b) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1598; c) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1223; d) R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1265.
- [217] J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 962.
- [218] Durch Fluorid beschleunigte Aldoladditionen von TMSCH_2CN : a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. C. López, B. Lecea, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1692; b) Y. Suto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3147.
- [219] a) D. Y. Sogah, W. B. Farnham in *Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry* (Hrsg.: H. Sakurai), Wiley, New York, **1985**, Kap. 20, S. 219; b) O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5706.
- [220] T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2083.
- [221] In anderen fluoridaktivierten direkten Michael-Additionen werden Caesiumfluorid und Tetramethylorthosilicat eingesetzt. Die Zwischenstufen und Mechanismen dieser Reaktionen sind unklar. a) J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron* **1983**, 39, 117; b) C. Chuit, R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2293.
- [222] a) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054; b) G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4293; c) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1273; d) A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507.
- [223] Übersichten: a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555; b) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613; d) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119.
- [224] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.
- [225] a) D. J. Adams, J. H. Clark, P. A. Heath, L. B. Hansen, V. C. Sanders, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 101, 187; b) R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873; c) O. Lefebvre, T. Brigaud, C. Portella, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5939; d) A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5166.
- [226] a) N. Maggiora, W. Tyrre, D. Naumann, N. V. Kirij, Y. L. Yagupolskii, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2252; b) A. Kolomeitsev, G. Bissky, E. Lork, V. Movchun, E. Rusanov, P. Kirsch, G.-V. Rösenthaller, *Chem. Commun.* **1999**, 1017.
- [227] a) K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137; b) Y. Kuroki, K. Iseki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8231; c) S. Caron, H. M. Do, P. Arpin, A. Larivee, *Synthesis* **2003**, 1693.
- [228] a) J. Joubert, S. Roussel, C. Christophe, T. Billard, B. R. Langlois, T. Vidal, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3133; b) B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185; c) S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-James, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 939; d) B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173.
- [229] J. Pietruszka, *Sci. Synth.* **2002**, 4, 159.
- [230] a) M. Fujita, T. Hiyama, *Org. Synth.* **1990**, 69, 44; b) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5405; c) M. Fujita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2263; d) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8294; e) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.
- [231] Hinweise auf die Beteiligung eines konkurrierenden SET-Mechanismus: D. Yang, D. D. Tanner, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2267.
- [232] I. Shibata, A. Baba, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 8, 665.
- [233] a) I. Shibata, T. Yoshida, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.* **1991**, 307; b) I. Shibata, T. Yoshida, T. Kawakami, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4049; c) T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 82.
- [234] Das Verkade-Phosphatran katalysiert auch die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen in Gegenwart von Polymethylhydrosiloxan. Z. Wang, A. E. Wroblewski, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8021.
- [235] K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 536.
- [236] T. Mukaiyama, H. Fujisawa, T. Nakagawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4518, zit. Lit.
- [237] a) T. Nakagawa, H. Fujisawa, Y. Nagata, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1555, zit. Lit.; b) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 614.
- [238] a) H. Fujisawa, T. Nakagawa, T. Mukaiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1241; b) durch Lithiummethoxid beschleunigte Addition des Danishefsky-Diens an Aldehyde: T. Mukaiyama, T. Kitazawa, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 328.
- [239] H. Fujisawa, Y. Nagata, Y. Sato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 842.
- [240] S. Matsukawa, N. Okano, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 103.
- [241] a) H. Hagiwara, H. Inoguchi, M. Fukushima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Synlett* **2005**, 2388; b) H. Hagiwara, H. Inoguchi, M. Fukushima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5371.
- [242] Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, H. Kishino, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 554.
- [243] K. Miura, H. Sato, K. Tamaki, H. Ito, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2585.
- [244] Y. Génisson, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4881.
- [245] Dieses Ergebnis sollte mit den Resultaten der lösungsmittelfreien thermischen Reaktion der Komponenten (150°C, 18 h) verglichen werden. P. Creger, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 79.
- [246] S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Org. React.* **1984**, 31, 1.
- [247] C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. C. López, B. Lecea, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1692.
- [248] a) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1508; b) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1134.
- [249] a) H. Fujisawa, E. Takahashi, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5082; b) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1426; c) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 216; d) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 84;

- e) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 994; f) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 468.
- [250] J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.
- [251] Allgemeine Übersichten: a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, 46, 1; b) R. D. Little, *Org. React.* **1995**, 47, 315; c) D. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 227; d) D. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 87; e) K. Koga in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, Kap. 7; f) M. Yamaguchi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 31.2.
- [252] Die vermutlich ersten Beispiele für die Lewis-Base-Katalyse bei Michael-Additionen stammen aus der Gruppentransferpolymerisation von Methacrylaten. Eine umfangreiche Prüfung von oxyanionischen Katalysatoren für dieses Verfahren: I. B. Dicker, G. M. Cohen, W. B. Farnham, W. R. Hertler, E. D. Laganis, D. Y. Sogah, *Macromolecules* **1990**, 23, 4034.
- [253] V. M. Swamy, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1261.
- [254] R. Gnaneshwar, P. P. Wadgaonkar, S. Sivaram, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6047.
- [255] a) T. Nakagawa, H. Fujisawa, Y. Nagata, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 236, zit. Lit.; b) T. Mukaiyama, T. Tozawa, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1410.
- [256] Hosomi hat eine durch Metallhalogenide katalysierte Michael-Addition von Enoxydimethylsilanen beschrieben. Da Tetra-butylammoniumchlorid diese Addition aber nicht katalysiert, könnten diese Reaktionen auch Lewis-Säure-katalysiert sein. K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *Synlett* **2003**, 2068.
- [257] a) M. Yasuda, K. Chiba, N. Ohigashi, Y. Katoh, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7291; b) M. Yasuda, N. Ohigashi, A. Baba, *Chem. Lett.* **2000**, 1266; c) M. Yasuda, Y. Katoh, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4386; d) M. Yasuda, K. Hayashi, Y. Katoh, I. Shibata, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 715; e) M. Yasuda, T. Oh-hata, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 859.
- [258] a) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1099; b) V. Berl, G. Helmchen, S. Preston, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 233.
- [259] a) M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, **1987**, Kap. 12; b) S. S. Labadie, J. K. Stille, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2329.
- [260] Diese Erklärung ist wenig befriedigend, weil das Zinn(IV)-Zentrum nur fünffach koordiniert ist. Kontrollversuche haben ergeben, dass die Alkylierung unabhängig durch Additive aktiviert wird, Untersuchungen der Aldoladdition mit und ohne Additive wurden jedoch nicht durchgeführt. Die Aldoladdition kann durch Zugabe von Zinkhalogeniden beschleunigt werden: M. Yasuda, S. Tsuji, Y. Shigeyoshi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7440.
- [261] Übersichten zu Synthese und Reaktionen von Cyanhydrinen: a) M. North, *Synlett* **1993**, 807; b) M. North, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147–176; c) „Synthesis and application of non-racemic cyanohydrins and α -amino nitriles“, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10383 (Tetrahedron Symposium-in-Print, Hrsg.: M. North); d) J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2752; e) R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649.
- [262] a) D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4929; b) D. A. Evans, R. Y. Wong, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 350; Cesiumfluorid als Katalysator: S. S. Kim, G. Rajagopal, D. H. Song, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1734; durch Cyanidionen katalysierte Phenylthiosilylierungen von Aldehyden und Enonen: c) D. A. Evans, K. G. Grimm, L. K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3229.
- [263] H. S. Wilkinson, P. T. Grover, C. P. Vandenbossche, R. P. Bakale, N. N. Bhongle, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2001**, 3, 553.
- [264] a) I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7453; b) I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7457.
- [265] X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12224.
- [266] a) S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 537; b) S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 541.
- [267] Eine Untersuchung der Regioselektivität der Cyanosilylierung von Enonen unter Aminkatalyse: a) I. I. Gerus, I. S. Kruchok, V. P. Kuhkar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5923; b) I. S. Kruchok, I. I. Gerus, V. P. Kuhkar, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6533.
- [268] S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9900.
- [269] a) Y. Li, B. He, X. Feng, G. Zhang, *Synlett* **2004**, 1598; b) Y. Wen, X. Huang, J. Huang, Y. Xiong, B. Qin, X. Feng, *Synlett* **2005**, 2445.
- [270] Z. Wang, B. Fetterly, J. G. Verkade, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 646, 161.
- [271] a) J. J. Song, F. Gallou, J. T. Reeves, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1273; b) T. Kano, K. Sasaki, T. Konishi, H. Mii, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4615; c) Y. Fukuda, Y. Maeda, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 589.
- [272] Eine neuere Übersicht zu chiralen N-heterocyclischen Carbenen: M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 951.
- [273] Imidazoliumcarbodithiolate (Addukte von NHCs und Kohlenstoffdisulfid) wurden ebenfalls als Katalysatoren für die Cyanosilylierung verwendet. A. Blanrue, R. Wilhelm, *Synlett* **2004**, 2621.
- [274] a) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 552; b) Y. Kitani, T. Kumamoto, T. Isobe, K. Fukuda, T. Ishikawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1653; c) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
- [275] S. E. Denmark, W.-j. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4002.
- [276] a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795; b) L. Yet in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 187–193.
- [277] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910.
- [278] Z. Jiao, X. Feng, B. Liu, F. Chen, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3818.
- [279] a) B.-F. Li, K. Yuan, M.-J. Zhang, H. Wu, L.-X. Dai, Q. R. Wang, X.-L. Hou, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6264; b) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 318; c) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 604.
- [280] a) T. Mukaiyama, Y. Kawano, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 88; b) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 304; c) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 422; d) Y. Kawano, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 894.
- [281] T. Hagiwara, T. Kobayashi, T. Fuchikami, *Nippon Kagaku Kaishi* **1997**, 12, 869.
- [282] a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, C. Panja, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 61; b) J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2193.
- [283] a) I. Shibata, T. Suzuki, A. Baba, H. Matsuda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 882; b) I. Shibata, T. Yoshida, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.* **1989**, 619; c) T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7608; d) I. Shi-

- bata, T. Moriuchi-Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 383; e) T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synthesis* **2000**, 789.
- [284] M. Koreeda, J. I. Luengo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5572.
- [285] a) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 588; b) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1188; c) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 124.
- [286] a) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2323.
- [287] a) R. Nomura, A. Ninagawa, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3735; b) R. Nomura, M. Kimura, S. Teshima, A. Ninagawa, H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3200; c) I. Shibata, A. Baba, H. Iwasaki, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2177; d) A. Baba, H. Kashiwagi, H. Matsuda, *Organometallics* **1987**, 6, 137.
- [288] M. E. Dyen, D. Swern, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 197.
- [289] Diese Arbeitsgruppe beschreibt auch erste Versuche mit chiralen Lewis-Basen, die erfolglos verliefen und offenbar nicht fortgesetzt wurden. M. Ratzenhofer, H. Kisch, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 317.
- [290] A. J. Bloodworth, A. G. Davies, S. C. Vasishta, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1309.
- [291] a) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500; c) J. Burfeindt, M. Patz, M. Müller, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3629; d) G. Hagen, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4954.
- [292] a) M. Kira, T. Hino, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1991**, 277; b) M. Kira, T. Hino, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1099; c) M. Kira, M. Kobayashi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4081.
- [293] M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, M. Hada, M. Izawa, J. Ushio, *Chem. Lett.* **1991**, 387.
- [294] a) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6620; b) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3453.
- [295] J. D. Kennedy, W. McFarlane, *Multinuclear NMR* (Hrsg.: J. Mason), Plenum, New York, **1987**, Kap. 11, S. 305.
- [296] S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161.
- [297] S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, D. M. Coe, K.-T. Wong, S. B. D. Winter, J.-Y. Choi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1958.
- [298] a) S. E. Denmark, J. Fu, D. M. Coe, X. Su, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1513; b) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1523; c) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12021.
- [299] J. D. Short, S. Attenoux, D. J. Berrisford, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2351.
- [300] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2208; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1951; c) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9488.
- [301] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Commun.* **2003**, 167.
- [302] a) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3513; b) K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5149.
- [303] a) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 977; b) K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2767.
- [304] a) L. Pignataro, M. Benaglia, R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1458; b) J. F. Traverse, Y. Zhao, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3151; c) L. Pignataro, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano, *Chirality* **2005**, 17, 396; d) C. A. Müller, T. Hoffart, M. Holbach, M. Reggelin, *Macromolecules* **2005**, 38, 5375; e) M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 157; f) A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3674; g) A. V. Malkov, M. Bell, M. Vassieu, V. Bugatti, P. Kocovsky, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 196, 179; h) T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6329; i) T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2799; j) A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1047; k) M. Nakajima, M. Saito, S. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 306; l) M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-i. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6419.
- [305] R. M. Angell, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, S. Swallow, B. D. Vickery, *Chem. Commun.* **1997**, 919.
- [306] I. Chataigner, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3633.
- [307] a) M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5176; b) S. Kobayashi, M. Sugiura, C. Ogawa, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1023; c) R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9493; d) C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5359.
- [308] a) S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6610; b) C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6491.
- [309] a) U. Schneider, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 496; b) U. Schneider, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 323; c) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6392.
- [310] J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2165.
- [311] Y. Kobayashi, E. Takahisa, M. Nakano, K. Watatani, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1627.
- [312] a) S. Kohra, H. Hayashida, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 89; b) R. Schiffrers, H. B. Kagan, *Synlett* **1997**, 1175; c) F. J. LaRonde, M. A. Brook, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3507.
- [313] M. D. Drew, N. J. Lawrence, W. Watson, S. A. Bowles, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5857.
- [314] a) F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2525; b) F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7507; c) S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **1996**, 407; d) Z. Wang, X. Ye, S. Wei, P. Wu, A. Zhang, J. Sun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 999; e) Z. Wang, M. Cheng, P. Wu, S. Wei, J. Sun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3045; f) A. V. Malkov, S. Stoncius, K. N. MacDougall, A. Mariani, G. D. McGeoch, P. Kočovský, *Tetrahedron* **2006**, 62, 264.
- [315] a) S. E. Denmark, S. Fujimori in *Modern Aldol Reactions, Vol. 2* (Hrsg.: R. Mahrwald) Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 7; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432.
- [316] S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404.
- [317] a) S. E. Denmark, S. M. Pham, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5045; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8837; c) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982; d) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10389; e) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 918; f) S. E. Denmark, K.-T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2333.
- [318] S. E. Denmark, S. Fujimori, S. M. Pham, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10823.
- [319] a) S. E. Denmark, S. M. Pham, R. A. Stavenger, X. Su, K.-T. Wong, Y. Nishigaichi, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3904; b) S. E. Denmark, S. M. Pham, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1846; c) S. E.

- Denmark, X. Su, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8727; d) S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12990.
- [320] a) S. E. Denmark, S. Fujimori, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3477; b) S. E. Denmark, S. Fujimori, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3473; c) S. E. Denmark, S. Fujimori, *Synlett* **2001**, 1024; d) S. E. Denmark, S. M. Pham, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2201; e) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9524.
- [321] a) S. E. Denmark, Y. Fan, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5235–5248; b) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4233.
- [322] S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4759.
- [323] a) S. E. Denmark, T. Bui, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10393; b) S. E. Denmark, T. Bui, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10190; c) S. E. Denmark, T. Bui, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5439.
- [324] a) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, K.-T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2428; b) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, G. L. Beutner, T. W. Wilson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 567.
- [325] G. C. Andrews, T. C. Crawford, L. G. Contillo, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3803.
- [326] Das Nucleophil ist wahrscheinlich kein freies Chloridion, sondern ein Chlorosilicat, wie für Mischungen von Siliciumtetra-chlorid und HMPA spektroskopisch nachgewiesen wurde. Lit. [330f].
- [327] a) M. Nakajima, M. Saito, M. Uemura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8827; b) B. Tao, M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 353.
- [328] a) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421; b) E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 35.1.
- [329] Bemerkenswerte Ausnahmen: a) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1001; b) N. Oguni, Y. Miyagi, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9023; c) P. Crotti, V. DiBussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, 127, 273; d) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1668; e) M. Hayashi, M. Tamura, N. Oguni, *Synlett* **1992**, 663.
- [330] a) S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6199; b) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13405; c) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., *Org. Lett.* **2003**, 5, 2303; d) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7800; e) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1038; f) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3774.
- [331] a) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 962; b) E. G. Sander, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6154.
- [332] Binap-Phosphinoxid als Katalysator in dieser Umwandlung: S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Synlett* **2006**, 1116.
- [333] a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4682; b) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 43.
- [334] a) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9667; b) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7825.
- [335] a) Q. Xia, B. Ganem, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1631; b) T. Carofiglio, P. G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726; c) D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 507; d) M. Schiess, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1618; e) T. Saegusa, N. Taka-Ishi, H. Fujii, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3795; f) E. Müller, B. Zehe, R. Heischkeil, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 677, 47; g) E. Müller, B. Zehe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72.
- [336] a) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, San Diego, **1988**, S. 410–437; b) C. F. Lane, *Aldrichimica Acta* **1973**, 6, 21; c) J. V. B. Kanth, *Aldrichimica Acta* **2002**, 35, 57.
- [337] C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3224.
- [338] Übersicht: a) J. M. Brunel, G. Buono, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 220, 79; b) J.-M. Brunel, O. Pardigon, B. Faure, G. Buono, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 287; c) J.-M. Brunel, O. Chiodi, B. Faure, F. Fotiadu, G. Buono, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 285.
- [339] a) M. Wills, M. Gamble, M. Palmer, A. Smith, J. Studley, J. Kenny, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 146, 139; b) R. Hulst, H. Heres, C. M. W. Peper, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1373; c) B. Burns, N. P. King, J. R. Studley, H. Tye, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 801; d) B. Burns, J. R. Studley, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7105; e) M. P. Gamble, J. R. Studley, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2853.
- [340] O. Chiodi, F. Fotiadu, M. Sylvestre, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 39.
- [341] a) V. Peper, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8351; b) B. Burns, N. P. King, H. Tye, J. R. Studley, M. Gamble, M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1027; c) M. P. Gamble, A. R. C. Smith, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6068.
- [342] a) E. R. Grandbois, S. I. Howard, J. D. Morrison, in *Asymmetric Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: J. D. Morrison) Academic Press, New York, **1983**, Kap. 3; b) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1995**, S. 88–97.
- [343] a) S. Itsuno in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 6.4; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.
- [344] a) D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2880; b) A. W. Douglas, D. M. Tschäen, R. A. Reamer, Y.-J. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1303.
- [345] a) D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 799; b) L. P. Linney, C. R. Self, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1651; c) G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8516; d) G. Alagona, C. Ghio, M. Persico, S. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10027.
- [346] I. Ojima, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1011.
- [347] a) A. Sisak, L. Marko, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 330, 201; b) G. Fachinetti, G. Fochi, T. Funaioli, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 301, 91; c) S. Sisak, L. Marko, *Acta Chim. Hung.* **1985**, 119, 115; d) G. Fachinetti, F. Del Cima, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 287, C23; e) A. Sisak, F. Ungarvy, L. Marko, *Organometallics* **1983**, 2, 1244; f) J. Liu, J. Chen, C. Xia, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 250, 232.
- [348] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1460; b) J. L. Eisenmann, R. L. Yamartino, J. F. Howard, Jr., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2102.
- [349] a) E. Drent, E. Kragtewijk (Appl. Shell Internationale Research Maatschappij, B.V., Netherlands), EP 577206 [*Chem. Abstr.* **1994**, 120, 191517]; b) J. Liu, J. Chen, C. Xia, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 250, 232.
- [350] a) K. Hinterding, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2164; b) S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4703; Bildung von β -Hydroxyacetalen: c) K. Nakano, M. Katayama, S. Ishihara, T. Hiyama, K. Nozaki, *Synlett* **2004**, 1367.
- [351] a) F. Molnar, G. A. Luinstra, M. Allmendinger, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1273; b) M. Allmendinger, F. Molnar, M. Zintl, G. A. Luinstra, P. Preishuber-Pflügl, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5327.
- [352] a) K. Khumtaveeporn, H. Alper, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 414; b) J. T. Lee, P. J. Thomas, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5424.

- [353] a) Y. D. Y. L. Getzler, V. Mahadevan, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1174; b) V. Mahadevan, Y. D. Y. L. Getzler, G. W. Coates, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2781; c) J. A. R. Schmidt, V. Mahadevan, Y. D. Y. L. Getzler, G. W. Coates, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 373; d) J. A. R. Schmidt, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11426; e) T. L. Church, Y. D. Y. L. Getzler, C. M. Byrne, G. W. Coates, *Chem. Commun.* **2007**, 657.
- [354] K. B. Lipkowitz, C. A. D'Hue, T. Sakamoto, J. N. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14255.
- [355] K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394.
- [356] IUPAC-Definition „difunktionelle Katalyse“: „Katalyse durch eine difunktionelle chemische Spezies über einen Mechanismus, in dem beide funktionelle Gruppen am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind, sodass der katalytische Koeffizient größer ist als derjenige, der bei der Katalyse durch chemische Verbindungen, die nur eine dieser funktionellen Gruppen enthalten, zu erwarten ist. Der Ausdruck sollte nicht verwendet werden, um die gemeinsame Wirkung von zwei verschiedenen Katalysatoren zu beschreiben.“ *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1089.
- [357] Zur ersten Erläuterung dieses Konzepts: a) C. G. Swain, J. F. Brown, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2538; b) J. P. Li, *Al-drichimica Acta* **1972**, *5*, 5; c) R. Breslow, in *Chemical Synthesis* (Hrsg.: C. Chatgililoglu, V. Snieckus), NATO ASI Series, Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 113.
- [358] E. J. Corey, C.-P. Chen, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547.
- [359] F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 206.
- [360] a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15; b) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [361] a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757; b) K. Soai, T. Shibata in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 26.1; c) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; d) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49.
- [362] J. Boersma in *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, New York, **1982**, S. 823.
- [363] a) G. E. Coates, D. Ridley, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1064; b) P. R. Markies, G. Schat, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, A. L. Spek, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *430*, 1.
- [364] M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
- [365] a) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19; b) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071; c) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.
- [366] S. Itsuno, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140.
- [367] a) F. Buono, P. J. Walsh, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13652; b) T. Rosner, P. J. Sears, W. A. Nugent, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2511; c) M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800; d) R. Noyori, S. Suga, H. Oka, M. Kitamura, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 85; e) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, Z.-X. Zhai, H. Suga, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 12776.
- [368] M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474.
- [369] a) Y. Hamashima, D. Sawada, H. Nogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805; b) Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641.
- [370] M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
- [371] a) M. T. Reetz, I. Chatziosifidis, H. Künzer, H. Müller-Starke, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 961; b) J. A. Seckar, J. S. Thayer, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 501.
- [372] M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2047.
- [373] a) M. Tamamura, Y. Hamashima, H. Usada, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1586; b) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usada, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650.
- [374] a) K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784; b) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327.
- [375] E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808.
- [376] a) J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10487; b) J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.
- [377] a) A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949; b) A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849; c) A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143; d) J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197.
- [378] a) I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16438; b) T. Mita, K. Sasaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514; c) S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497; d) S. Masumoto, H. Usada, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634; e) K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733; f) M. Takamura, K. Yabu, T. Nishi, H. Yanagisawa, M. Kanai, M. Shibasaki, *Synlett* **2003**, 353; g) S. Masumoto, K. Yabu, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2919; h) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908; i) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412; j) M. Kanai, Y. Hamashima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2405.
- [379] a) S. S. Kim, D. H. Song, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777; b) S. S. Kim, S. H. Lee, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 751; c) K. He, Z. Zhou, L. Wang, K. Li, G. Zhou, Q. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505; d) Z. Yang, Z. Zhou, K. He, L. Wang, G. Zhao, Q. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3937.
- [380] Kupfer: a) K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164; b) K. Oisaki, D. Zhao, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4325; c) K. Oisaki, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644; Silber: d) A. Yanagisawa, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, H. Kageyama, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 69; e) A. Yanagisawa, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, M. Wadamoto, H. Kageyama, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1477; f) M. Ohkouchi, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *Enantiomer* **2000**, *5*, 71.
- [381] Kupfer: a) R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910; b) S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536; Silber: c) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701.
- [382] Y. Suto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3147.
- [383] D. Tomita, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138.
- [384] M. Ohkouchi, D. Masui, M. Yamaguchi, Y. Yamagishi, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *170*, 1.

- [385] M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593.
- [386] B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124.
- [387] H. Ding, G. K. Friestad, *Synthesis* **2004**, 2216.
- [388] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- [389] a) C. M. Mocquet, S. L. Warriner, *Synlett* **2004**, 356; b) T. Oishi, H. Oguri, M. Hirama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241; c) A. Gilbert, T. W. Heritage, N. S. Isaacs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 969.
- [390] a) A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381; b) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794; c) A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790; d) S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103; e) M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1941; f) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507; g) Y. Iwabuchi, T. Sugihara, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867; h) Y. Iwabuchi, M. Fukukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2001**, 2030.
- [391] Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *60*, 2.
- [392] a) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578; b) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680.
- [393] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293.
- [394] T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271.
- [395] a) M. Shi, L.-H. Chen, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2105; b) M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310.
- [396] a) M. Shi, W. Zhang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11 887; b) M. Shi, C.-Q. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1385; c) Y.-H. Liu, L.-H. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 973; d) W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489.
- [397] a) S. A. Rodgen, S. E. Schaus, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5051; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4929; b) N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231; c) N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094.
- [398] a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- [399] a) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701; b) Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.
- [400] a) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 6; b) B. List in *Modern Aldol Reactions, Vol. 1* (Hrsg.: R. Mahrwald) Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 4.
- [401] a) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260; b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [402] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798; b) A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620.
- [403] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.
- [404] a) H. Shigehisa, T. Mizutani, S.-Y. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5057; b) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, J. S. Warrier, S. Hanessian, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1111; c) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785; d) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- [405] a) C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *3*, 499; b) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353; c) C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501; d) C. Agami, C. Puchot, *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341; e) C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.
- [406] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 169.
- [407] a) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911.
- [408] a) R. I. Storer, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7705; b) G. Zhong, J. Fan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5681; c) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541; d) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- [409] N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
- [410] J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117.
- [411] a) E. Reyes, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6605; b) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343; c) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591; d) J. T. Suri, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383; e) I. Ibrahim, W. Zhao, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211.
- [412] a) P. Dziedzic, W. Zou, I. Ibrahim, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6657; b) A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383; c) P. Dziedzic, W. Zou, J. Háfren, A. Córdova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38; d) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028; e) W. Zou, I. Ibrahim, P. Dziedzic, H. Sundén, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2005**, 4946; f) A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586.
- [413] A. Córdova, H. Sundén, Y. Xu, I. Ibrahim, W. Zou, M. Engqvist, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5446.
- [414] A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102.
- [415] I. Ibrahim, W. Zou, M. Engqvist, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7024.
- [416] a) N. S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839; b) W.-W. Liao, I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 674; c) I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2839; d) A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987; e) W. Notz, S. Watanabe, N. S. Chowdari, G. Zhong, J. M. Betancourt, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131; f) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624; g) P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1903; h) A. Córdova, *Synlett* **2003**, 1651; i) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancourt, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842; j) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827; k) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199; l) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
- [417] a) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476; b) N. S. Chowdari, J. T. Suri, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507.

- [418] a) H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877; b) I. Ibrahim, W. Zou, J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 357; c) I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528.
- [419] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249.
- [420] a) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630; b) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040.
- [421] Aldehyde und Keton: a) H. Sundén, N. Dahlin, I. Ibrahim, H. Adolfsson, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3385; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, K. Hibino, M. Shoji, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966; c) A. Córdova, H. Sundén, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3673; Aldehyde: d) N. Momiyama, H. Torii, S. Saito, H. Yamamoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5374; e) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; f) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293; g) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247; Keton: h) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1577; i) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112; j) A. Bøgevig, H. Sundén, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109.
- [422] a) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912; b) S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317.
- [423] Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962.
- [424] S. Kumarn, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4189.
- [425] Singuletsauerstoff: a) A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914; b) H. Sundén, M. Engqvist, J. Casas, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532; Iodosobenzol: c) M. Engqvist, J. Casas, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2053.
- [426] Aldehyde: a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656; b) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790; Keton: c) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1685; d) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254.
- [427] a) J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885; b) N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867; c) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448.
- [428] a) H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., S. P. Mathew, M. Klussman, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312; b) H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770.
- [429] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- [430] a) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506; b) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619.
- [431] W. S. Ide, J. S. Buck, *Org. React.* **1949**, *4*, 269.
- [432] a) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1097; b) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432; c) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- [433] a) R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8241; b) R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 699; c) H. J. van den Berg, G. Challa, U. K. Pandit, *J. Mol. Catal.* **1989**, *51*, 1.
- [434] a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534; b) D. Enders, K. Breuer in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3, Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1093.
- [435] a) C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2925; b) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891; c) A. U. Gerhard, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3615; d) R. L. Knight, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611; e) J. Martí, J. Castells, F. López Calahorra, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 521; f) C. Zhao, S. Chen, P. Wu, Z. Wen, *Huaxue Xuebao* **1988**, *46*, 784; g) W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478; h) J. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196; i) J. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- [436] a) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 252; b) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2633.
- [437] a) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743; b) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217.
- [438] T. Dudding, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5770.
- [439] a) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492; b) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463; c) D. Enders, O. Niemeier, *Synlett* **2004**, 2111.
- [440] a) S. M. Mennen, J. D. Gipson, Y. R. Kim, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1654; b) D. E. Frantz, L. Morency, A. Soheili, J. A. Murry, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 843; c) J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696.
- [441] a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, *40*, 407; b) H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639.
- [442] Triazoliumionen: a) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284; b) M. S. Kerr, T. Rovis, *Synlett* **2003**, 1934; c) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298; d) D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899; Thiazoliumionen: e) S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dúbe, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195.
- [443] a) Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552; b) M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876.
- [444] Chinazoline: a) A. Miyashita, H. Matsuda, Y. Matsuoka, K. Iwamoto, T. Higashino, *Heterocycles* **1995**, *40*, 653; b) A. Miyashita, H. Matsuda, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2017; c) A. Miyashita, H. Matsuda, C. Iijima, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 43; Phthalazine und Cinnoline: d) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *Heterocycles* **1998**, *49*, 405; kondensierte Pyridimine: e) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 390; f) A. Miyashita, K. Obae, Y. Suzuki, E. Oishi, K. Iwamoto, T. Higashino, *Heterocycles* **1997**, *45*, 2159; g) A. Miyashita, H. Matsuda, C. Iijima, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1147.
- [445] Y. Suzuki, T. Toyota, F. Imada, M. Sato, A. Miyashita, *Chem. Commun.* **2003**, 1314.
- [446] a) A. Miyashita, Y. Suzuki, I. Nagasaki, C. Ishiguro, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1254; b) J. Castells, F. Pujol, H. Llitjós, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 337; c) J. Castells, H. Llitjós, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 205.

- [447] a) N. T. Reynolds, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518; b) K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126.
- [448] N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406.
- [449] a) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370; b) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
- [450] M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131.
- [451] a) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873; b) A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905.
- [452] M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418.
- [453] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472.
- [454] Die wegweisenden Beiträge von Gilbert Newton Lewis wurden in einem Themenheft des *Journal of Computational Chemistry* zur chemischen Bindung gewürdigt. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*(1), 1–466.
- [455] Abschließend sollte erwähnt werden, dass der überragende Physikochemiker Lewis die Bedeutung der asymmetrischen

Katalyse, besonders im Zusammenhang mit der Homochiralität von Biomolekülen, erkannt hatte. 1926 äußerte er Folgendes: „Es ist seit langem bekannt, dass chemische Prozesse durch winzige Spuren von Fremdstoffen manchmal enorm beschleunigt werden. Diese bemerkenswerte Wirkung nennt man Katalyse, aber das ‚löst das Problem nicht, sondern taucht es‘, wie Poincaré sagen würde. Einem Phänomen einen Namen zu geben, ist dennoch ein Hinweis darauf, dass wir seine Existenz und Allgemeingültigkeit erkannt haben, und indem wir ein Problem eindeutig definieren, haben wir es schon teilweise gelöst. Bei einer der interessantesten Katalysearten wird die Reaktion durch eines ihrer Produkte beschleunigt, sodass eine lange Zeit vergehen kann, bevor etwas geschieht, aber wenn die Bildung des Produkts einsetzt oder es von außen zugegeben wird, verläuft die Reaktion immer schneller. Diese Autokatalyse ist noch nicht lange bekannt, aber wir haben bereits erkannt, dass sie sehr häufig vorkommt, und wir werden in naher Zukunft zweifellos mehr darüber wissen.“ G. N. Lewis, *The Anatomy of Science*, Yale University Press, New Haven, **1926**, S. 181.