

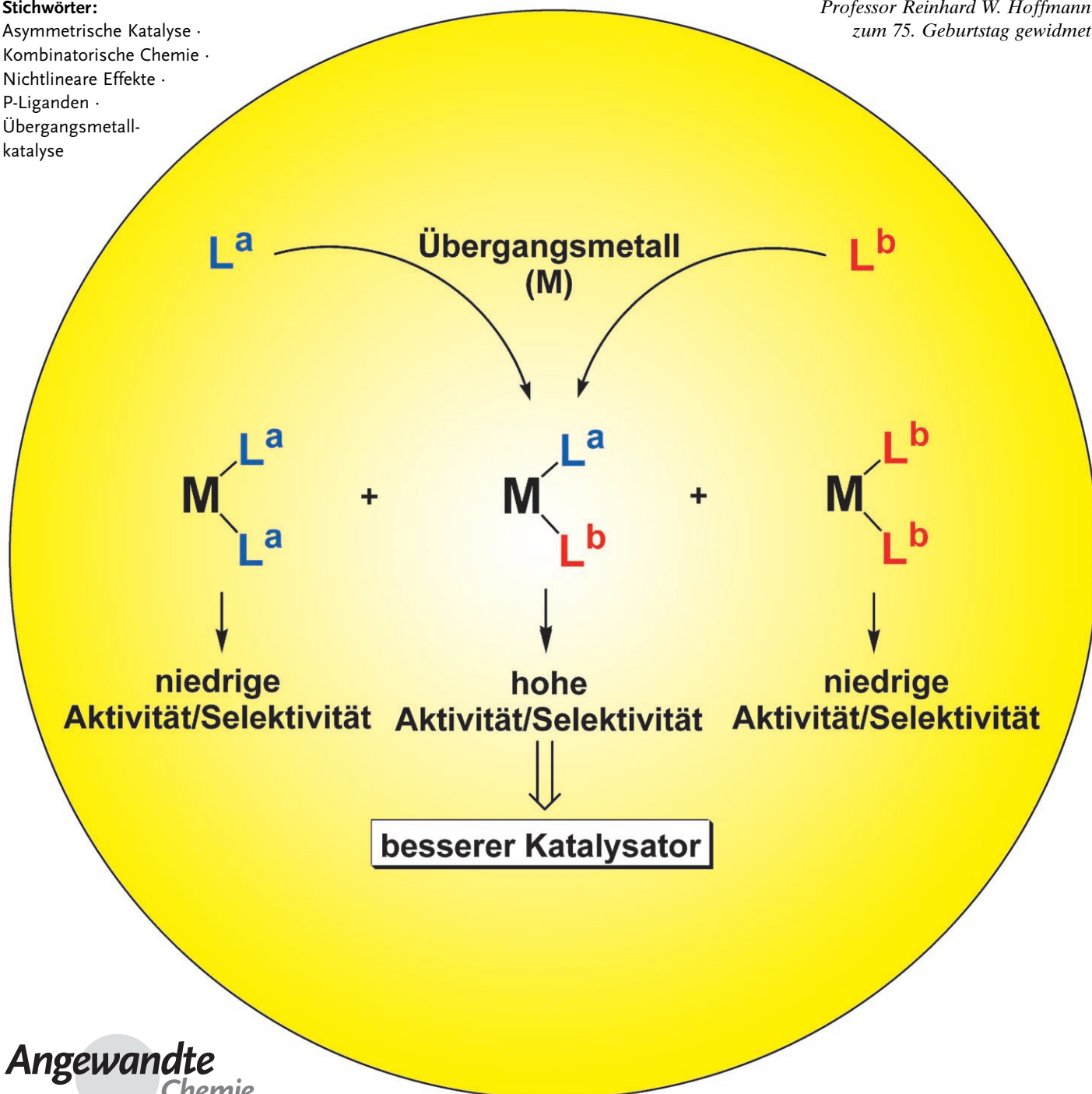
# Kombinatorische Übergangsmetallkatalyse: Mischungen einzähniger Liganden zur Kontrolle der Enantio-, Diastereo- und Regioselektivität

Manfred T. Reetz\*

**Stichwörter:**

Asymmetrische Katalyse ·  
Kombinatorische Chemie ·  
Nichtlineare Effekte ·  
P-Liganden ·  
Übergangsmetall-  
katalyse

Professor Reinhard W. Hoffmann  
zum 75. Geburtstag gewidmet



**D**er vorliegende Aufsatz befasst sich mit einem neuartigen Konzept der kombinatorischen homogenen Übergangsmetallkatalyse, das über die herkömmliche parallelisierte Synthese modularer Liganden hinausgeht. Dieses Konzept beruht auf dem Einsatz von Mischungen einzähniger Liganden  $L^a$  und  $L^b$ , die in Gegenwart von Übergangsmetallen ( $M$ ) neben den beiden Homo-Kombinationen  $[ML^aL^a]$  und  $[ML^bL^b]$  ebenfalls die Hetero-Kombination  $[ML^aL^b]$  bilden. Ist die letztgenannte Hetero-Kombination reaktiver und selektiver als die jeweiligen Homo-Kombinationen, erhält man ein verbessertes Katalysatorsystem, ohne dass dabei neue Liganden synthetisiert werden müssen. Hierbei ist eine Kontrolle der Enantio-, Diastereo- und Regioselektivität möglich.

## 1. Einleitung

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte haben kombinatorische Methoden Einzug in die unterschiedlichsten Bereiche der Chemie gehalten,<sup>[1]</sup> beispielsweise in die Wirkstoffforschung, die Materialwissenschaften sowie die heterogene und homogene Katalyse. Diese Methoden beruhen auf dem Prinzip, große Bibliotheken chemischer Verbindungen oder Materialien zu erstellen und möglichst schnell mit speziellen Techniken auf bestimmte Eigenschaften zu untersuchen (Screening), anstatt diese Arbeitsschritte klassisch nacheinander auszuführen. In der organischen Chemie können zwei unterschiedliche Strategien verfolgt werden: entweder das von Furka<sup>[1b,2]</sup> entwickelte, iterative „Teilen und Mischen“-Verfahren („split-and-mix“--, auch „split-and-pool“-Verfahren genannt) oder die parallelisierte Synthese mithilfe geeigneter Geräte. Die parallelisierte Synthese in Lösung oder an der festen Phase ist nichts Neues und findet heutzutage routinemäßige Anwendung.<sup>[1]</sup> Bei der automatisierten Flüssigphasensynthese ist der Einsatz eines integrierten Systems ein entscheidender Punkt, der bereits an anderer Stelle behandelt wurde.<sup>[1d]</sup> Moderne Automatisierungstechniken ermöglichen das parallelisierte Screening von (Bio-)Katalysatoren und finden ebenfalls breite Verwendung.<sup>[3]</sup> Miniaturisierte Geräte wie Mikroreaktoren<sup>[4]</sup> oder Mikrofluidikchips (lab-on-a-chip)<sup>[5]</sup> könnten in Zukunft Hochdurchsatzverfahren ermöglichen, bei denen die Reaktionen und entsprechende Analytik parallelisiert und in miniaturisierter Form mit einem einzigen Gerät durchgeführt werden.

Der Begriff „kombinatorische homogene Katalyse“ ist nicht klar definiert.<sup>[3a,6]</sup> In der Regel wird damit die parallelisierte Synthese und schnelle Evaluierung einer großen Zahl löslicher Katalysatoren bezeichnet, was außer Synthese und Testung unterschiedlicher Liganden oder Katalysatoren auch eine Untersuchung des Einflusses von Temperatur, Druck, Lösungsmittel und Additiven einschließt. Das von Kagan und Satyanarayana eingeführte, gleichzeitige Screening mehrerer Substrate hat ebenfalls praktische Anwendung gefunden.<sup>[7]</sup>

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2593
2. Modulare einzähnige P-Liganden in der kombinatorischen asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse	2596
3. Verwendung von Mischungen einzähniger Liganden	2603
4. Kontrolle der Diastereoselektivität mithilfe von Mischungen einzähniger P-Liganden	2613
5. Steuerung der Regioselektivität mithilfe von Mischungen einzähniger P-Liganden	2613
6. Mechanistische Fragestellungen	2614
7. Selbstorganisation als alternativer Ansatz	2616
8. Schlussfolgerungen und Ausblick	2620

Die Entwicklung neuer, hochenantioselektiver Katalysatoren beruht auf Design, Erfahrung, Intuition, „Versuch und Irrtum“ sowie teils schlicht auf Glück. Daher sind parallelisierte Verfahren zur Erzeugung struktureller Diversität in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung. Hierbei ist, besonders wenn ein sehr hoher Durchsatz angestrebt wird, ein hoher Parallelisierungsgrad wichtig. Auch ohne spezielle Geräte kann ein erfahrener Experimentator 15–20 Reaktionen parallel durchführen, z. B. unter Verwendung einfacher Reaktionsgefäße, die gemeinsam auf einem Magnetrührer angeordnet sind, falls nötig unter Schutzgas. Ein deutlich erhöhter Durchsatz kann durch den Einsatz von Robotertechniken erzielt werden. Eine wichtige Rolle spielen hierbei kommerzielle Parallel-Synthesizer und automatisierte Systeme für die Probenhandhabung in der Gaschromatographie (GC)<sup>[8]</sup> und der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC),<sup>[9]</sup> die eine Evaluierung der Aktivität oder Enantioselektivität von Katalysatoren bei mittlerem Durchsatz ermöglichen. Die „Teilen und Mischen“-Methode, die prinzipiell erheblich schneller als die herkömmliche serielle oder parallelisierte Synthese ist, kann auch in der homogenen Katalyse zur Anwendung kommen, allerdings sollte besonders auf die Reinheit der Katalysatoren geachtet werden.

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2985  
E-Mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de  
Homepage:  
[http://www.mpi-muelheim.mpg.de/mpikofo\\_home.html](http://www.mpi-muelheim.mpg.de/mpikofo_home.html)

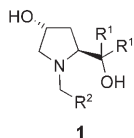
Verschiedene Hochdurchsatz-Analysemethoden zur Bestimmung der Enantioselektivität wurden entwickelt,<sup>[3]</sup> unter anderem das auf Massenspektrometrie basierende Mülheimer System, mit dem bis zu 10000 *ee*-Werte aus Desymmetrisierungen oder kinetischen Racematspaltungen binnen ein bis zwei Tagen exakt bestimmt werden können.<sup>[10]</sup> Bisher wurde dieses *ee*-Screening-System in der gerichteten Evolution enantioselektiver Enzyme<sup>[11]</sup> wie Lipasen,<sup>[12]</sup> Epoxidhydrolasen<sup>[13]</sup> und Nitrilasen<sup>[14]</sup> verwendet. Andere neuartige analytische Systeme sind in Aussicht, z. B. die zuvor erwähnten mikrofluidischen Instrumente (lab-on-a-chip), mit denen eine asymmetrische Reaktion und eine *ee*-Bestimmung auf einem einzelnen Mikrochip durchgeführt werden können.<sup>[5b]</sup> Die Parallelisierung steht hier allerdings noch aus. Kürzlich wurde von Trapp ein sehr interessanter Ansatz zur drastischen Steigerung des Durchsatzes bei GC-Analysen vorgestellt, der auf Multiplexing basiert.<sup>[15]</sup> Diese Methode dürfte die GC-Analytik revolutionieren und wird in Zukunft sicherlich auch für *ee*-Bestimmungen angepasst werden.

Bei der kombinatorischen (asymmetrischen) homogenen Katalyse laufen zwei Prozesse ab: Die parallelisierte Synthese der (chiralen) Liganden sowie die parallelisierte Bewertung der entsprechenden Übergangsmetallkatalysatoren. Im Idealfall erfolgen beide Prozesse in einem einzigen automatisierten System (Schema 1). Da bereits mehrere Übersichts-



**Schema 1.** Parallelisierte Synthese und Durchmusterung chiraler Katalysatoren.

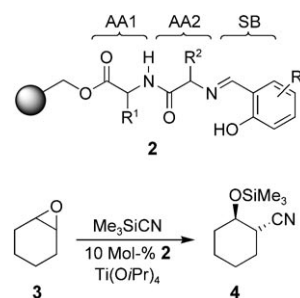
artikel zur kombinatorischen Übergangsmetallkatalyse erschienen sind, die das Gebiet bis ungefähr 2004 abdecken,<sup>[3a,6]</sup> werden an dieser Stelle nur die Grundlagen wiederholt. In einer wegweisenden Veröffentlichung berichteten Ellman und Liu 1995 über die parallelisierte Festphasensynthese einer kleinen Bibliothek substituierter Pyrrolidin-2-ylmethanol-Derivate **1** über sechs Stufen, wobei im letzten Schritt eine säurekatalysierte Abspaltung von der festen Phase erfolgte.<sup>[16]</sup> Verschiedene R<sup>1</sup>- und R<sup>2</sup>-Gruppen wurden durch Grignard-Re-



Manfred T. Reetz studierte an der Washington University und der University of Michigan und promovierte 1969 bei U. Schöllkopf an der Universität Göttingen. Nach einem Postdoktorat bei R. W. Hoffmann an der Universität Marburg habilitierte er dort 1974, wurde 1978 Professor für Organische Chemie an der Universität Bonn und 1980 Professor in Marburg. 1991 wurde er Direktor des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Zudem ist er Honorarprofessor an der Ruhr-Universität Bochum. Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die gerichtete Evolution selektiver Enzyme als Katalysatoren für die organische Chemie sowie die kombinatorische Übergangsmetallkatalyse.

aktionen oder N-Acetylierung/Reduktion eingeführt. Die so baukastenartig erzeugten Aminoalkohole wurden anschließend als Katalysatoren für die enantioselektive Addition von Et<sub>2</sub>Zn an Aldehyde getestet. On-bead-Reaktionen (Reaktionen an fester Phase) wurden ebenfalls durchgeführt, wobei mit den besten Treffern aus einer kleinen Bibliothek *ee*-Werte bis 85 % erzielt wurden. Die *ee*-Werte wurden hierbei mit herkömmlicher GC bestimmt, Hochdurchsatz wurde also nicht angestrebt.<sup>[16]</sup>

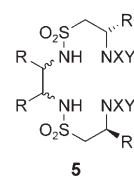
In einem weiteren bedeutenden Beitrag stellten Snapper et al. die Idee modularer Peptide vor, wobei mit einer Schiff-Base (SB), einer ersten Aminosäure (AA1) und einer zweiten Aminosäure (AA2) drei variable Untereinheiten zum Einsatz kommen (Schema 2).<sup>[17]</sup> Es wurde erwartet, dass durch Ko-



**Schema 2.** Ti-katalysierte Ringöffnungsreaktion von **3** in Gegenwart modularer Liganden **2**; ●: Festphase.<sup>[17]</sup>

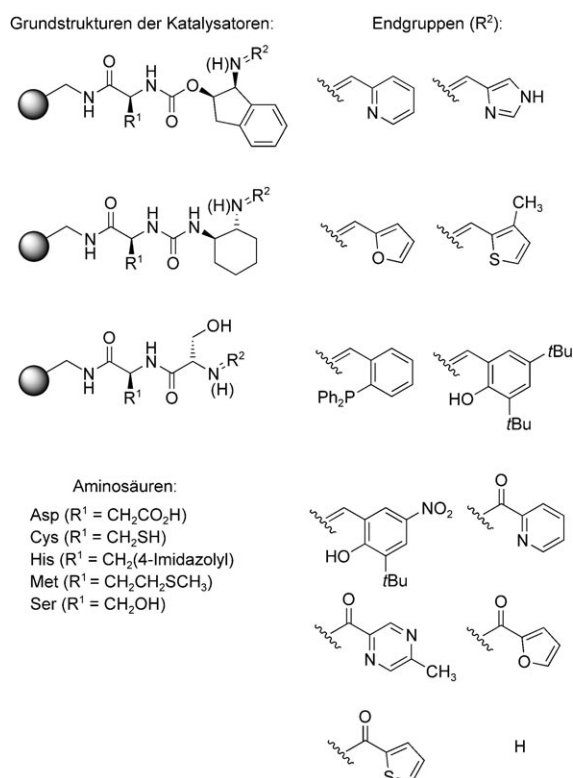
ordination von Übergangsmetallen an der SB-Einheit eine Vielzahl unterschiedlicher chiraler Katalysatoren zugänglich ist. Ein Beispiel hierfür sind entsprechende Titankatalysatoren, die zur asymmetrischen Ringöffnung von Epoxiden des Typs **3** (Schema 2) verwendet wurden. Die Autoren entwickelten eine Strategie, die das zeitaufwändige Testen aller Permutationen vermeidet. Hierzu wurde jede einzelne der drei modularen Einheiten nacheinander optimiert, wobei die anderen Einheiten nicht verändert wurden. Durch eine solche systematische Untersuchung der verschiedenen Modulpositionen wurde ein Katalysator gefunden, der bei der Modellreaktion **3**→**4** zu einem *ee*-Wert von 89 % führt. Da nur 60 Katalysatoren untersucht wurden, ist es wahrscheinlich, dass mit größeren Bibliotheken noch bessere Ergebnisse erzielt werden können. Diese Art der kombinatorischen Katalysatorentwicklung wurde in späteren Arbeiten auch auf andere Reaktionstypen angewendet.<sup>[6b,d,18]</sup>

Ein kombinatorischer Ansatz von Gennari et al.<sup>[6c,19]</sup> nutzt modulare, chirale Liganden mit Sulfonamid-Einheiten, die durch Flüssigphasenreaktionen und Festphasenextraktion hergestellt wurden. Bibliotheken der Disulfonamide **5** wurden in der Ti(OiPr)<sub>4</sub>-katalysierten Addition von Et<sub>2</sub>Zn an Aldehyde getestet. Entsprechend Kagans Konzept des Screenings von Substratmischungen<sup>[7]</sup> wurden in dieser Studie vier Aldehyde in jedem einzelnen Reaktionsgefäß eingesetzt und 30 dieser Reaktionen parallel durchgeführt. So wurden 120 Datenpunkte erhalten, einige mit *ee*-Werten bis zu ca. 90 %. Auch hier kam herkömmliche GC-Analytik zum Einsatz.



Dieser Ansatz wurde inzwischen von Gennari,<sup>[6c,19]</sup> Liskamp et al.<sup>[20]</sup> weiter verbessert.

Nach ihren frühen kombinatorischen Arbeiten zu modularen, aus Aminosäuren, Diaminen und Thioharnstoff aufgebauten Liganden von Übergangsmetallkatalysatoren für die asymmetrische Strecker-Reaktion demonstrierten Jacobsen et al.,<sup>[6a,21]</sup> dass kombinatorische asymmetrische Katalyse zur Identifizierung neuer Liganden-Leitstrukturen geeignet ist.<sup>[22]</sup> Als Modellreaktion wurde die asymmetrische Epoxidierung von *trans*- $\beta$ -Methylstyrol mit  $H_2O_2$  gewählt und mit Katalysatoren untersucht, die aus der Festphasensynthese von 192 Liganden (Schema 3) und deren Umsetzung mit 30



**Schema 3.** Ligandenbibliotheken für die asymmetrische metallkatalysierte Epoxidierung von *trans*- $\beta$ -Methylstyrol.<sup>[22a]</sup>

verschiedenen Metallen erhalten wurden. Nach visueller Beurteilung in einem kolorimetrischen Assay und anschließender exakter Analyse stellte sich ein Ligand mit Pyridin-Endgruppe in Kombination mit  $FeCl_2$  als der beste Katalysator heraus (20% *ee*). Ein solcher Katalysator war niemals zuvor in Betracht gezogen worden.<sup>[22a]</sup>

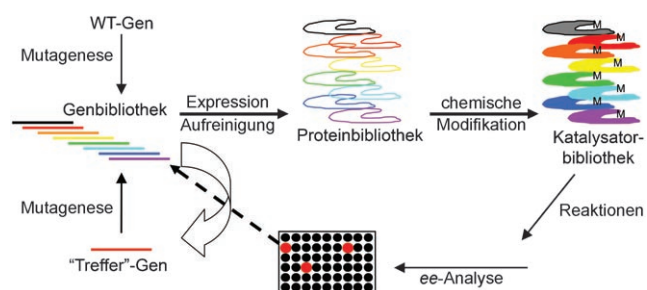
Das Konzept, für die asymmetrische Übergangsmetallkatalyse Bibliotheken modular aufgebauter Liganden zu verwenden, wurde ebenfalls von Burgess,<sup>[23]</sup> Gilbertson,<sup>[24]</sup> Kobayashi,<sup>[25]</sup> Waldmann,<sup>[26]</sup> Berkessel,<sup>[27]</sup> Schmalz,<sup>[28]</sup> Ding<sup>[6f]</sup> und anderen<sup>[6,29]</sup> vorangetrieben. Zum Beispiel haben Adolfsen et al. ein Verfahren beschrieben, bei dem eine In-situ-Bildung der modular aufgebauten Liganden, des Katalysators sowie der Reaktion in einem integrierten System möglich ist.<sup>[29a]</sup> Außerdem haben de Vries und Mitarbeiter bei DSM einen lehrreichen Übersichtsartikel zu Hochdurchsatzmethoden für die asymmetrische Hydrierung und andere

Reaktionen veröffentlicht.<sup>[6g,h]</sup> Bei Arbeiten im aufstrebenden Feld der Organokatalyse kamen ebenfalls kombinatorische Methoden zum Einsatz und sind Gegenstand eines Übersichtsartikels von List und Hechavarría Fonseca.<sup>[30]</sup> Ein erstklassiges Beispiel sind Millers und Lewis' Arbeiten zu kleinen Peptiden als Katalysatoren für enantio- und/oder regioselektive Acylierungen und Phosphorylierungen.<sup>[31a,b]</sup> Der kombinatorische Ansatz von Reymond et al. mit dendritischen Peptiden ist ein weiteres Beispiel.<sup>[31c]</sup> Von Pfaltz et al. wurde eine Strategie zur Katalysatoridentifizierung aus „Teilen und Mischen“-Peptidbibliotheken beschrieben, die auf Katalysator-Substrat-Coimmobilisierung beruht.<sup>[32]</sup>

Im Laufe der letzten Jahre wurden rechnergestützte Methoden entwickelt, die bei der kombinatorischen Suche nach selektiven Homogenkatalysatoren hilfreich sind. Ein Übersichtsartikel zu diesem aktuellen Forschungsgebiet wurde von Burello und Rothenberg verfasst.<sup>[33]</sup> Derartige rechnergestützte Design nutzt auf semiempirischen molekülmechanischen Rechnungen basierende Deskriptorenmodelle, 2D-topologische Deskriptoren, Graphentheorie, auf Datamining basierende künstliche neuronale Netze sowie lineare Regression. In diesem Zusammenhang sollte eine von Corma et al. entwickelte Software erwähnt werden, die die Entwicklung neuer katalytischer Materialien erleichtert.<sup>[1g]</sup>

Die Wirkung von Additiven wird nicht immer als Teil der kombinatorischen asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse betrachtet. Ungeachtet dessen spielen Konzepte wie asymmetrische Aktivierung,<sup>[34]</sup> chirale Vergiftung<sup>[35]</sup> oder Ligandenbeschleunigung<sup>[36]</sup> eine wichtige Rolle in der präparativen organischen Chemie und sind Gegenstand anderer Übersichtsartikel. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das immer mehr an Bedeutung gewinnende Konzept der gerichteten Evolution von Hybridkatalysatoren<sup>[37]</sup> (ein Übergangsmetall, das an ein Wirtprotein gebunden ist) wirklich funktioniert.<sup>[38]</sup> Arbeiten auf diesem Gebiet wurden in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.<sup>[39]</sup> Der Gesamtprozess setzt sich aus wiederholten Zyklen von Mutagenese, Proteinexpression, Modifizierung des Wirtproteins und Screening zusammen, wodurch eine optimierte Proteinumgebung um die synthetische Übergangsmetalleinheit des Hybridkatalysators entsteht. Auf diese Weise kann beispielsweise eine Steigerung der Enantioselektivität erreicht werden (Schema 4).

Der Ansatz von Liu et al. zur Auffindung neuer Reaktionen mithilfe der DNA-Templatesynthese gehört nicht direkt zum Gebiet der Katalysatoroptimierung, soll hier aber den-



**Schema 4.** Evolution selektiver Hybridkatalysatoren, bei denen eine Metall(M)/Ligand-Einheit kovalent oder nichtkovalent an ein Wirtprotein gebunden ist.<sup>[38]</sup>

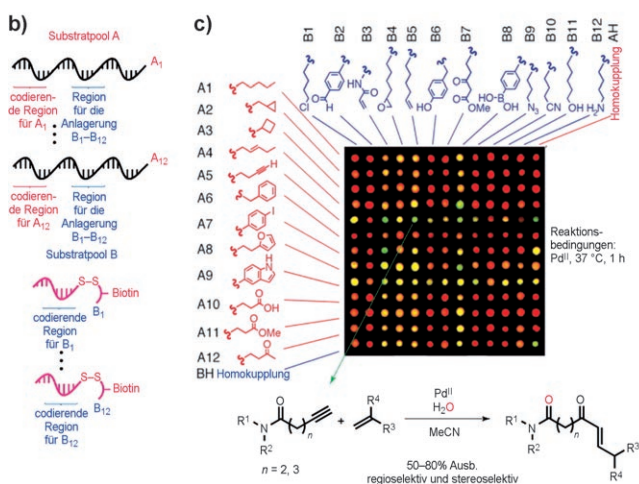
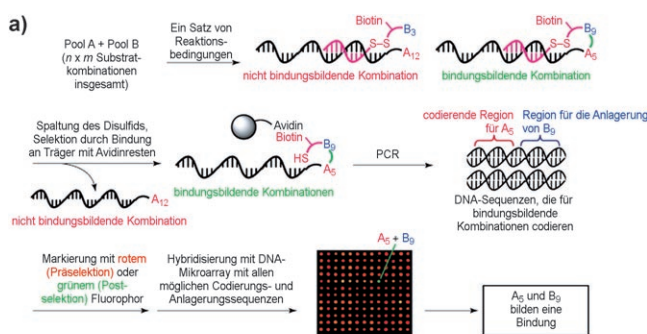


noch erwähnt werden.<sup>[40]</sup> Mischungen DNA-gebundener Substrate werden hierbei simultan darauf untersucht, unter bestimmten Bedingungen untereinander Verknüpfungen einzugehen. Da das Reaktionsergebnis durch Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert werden kann, lassen sich die Reaktionen mit femtomolaren Mengen durchführen und mit DNA-Mikroarrays im 96er oder 168er Format analysieren. So wurde beispielsweise die in Abbildung 1 gezeigte Pd-

gegangen wird, soll zunächst kurz die Chemie einzähniger P-Liganden besprochen werden (Abschnitt 2).

## 2. Modulare einzähnige P-Liganden in der kombinatorischen asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse

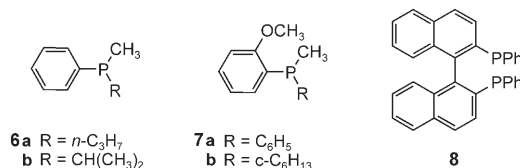
Die Anfänge der asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von Olefinen gehen auf die frühen Arbeiten von Horner,<sup>[43a]</sup> Knowles et al.<sup>[43b]</sup> zurück, die das Triphenylphosphan des Wilkinson-Katalysators durch chirale einzähnige Phosphane wie **6a,b** ersetzen. Dies war, trotz der nur mäßi-



**Abbildung 1.** Entdeckung neuer Reaktionen durch DNA-Templatsynthese und In-vitro-Selektion.<sup>[40]</sup> a) Eine allgemeine Eintopf- und Analysestrategie für die Identifizierung bindungsbildender Reaktionen DNA-gebundener Substrate. b) Zwei Sätze kleiner DNA-gebundener Moleküle bilden durch Selbstorganisation 168 Substratpaare, wobei jedem einzelnen Substrat eine eindeutige DNA-Sequenz zugeordnet werden kann. c) Mit DNA-Array-Analytik zur Untersuchung auf Bindungsbildung wurde eine neuartige oxidative Kupplungsreaktion von Alkenen mit Alkinen entdeckt.

katalysierte Makrocyclisierung gefunden.<sup>[40]</sup> Dieser Ansatz sollte auch auf die Katalysatorentwicklung anwendbar sein.

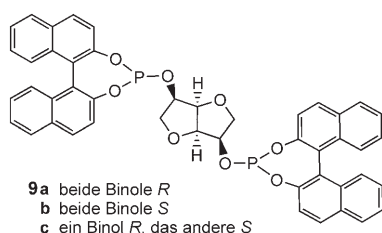
Der vorliegende Aufsatz befasst sich mit einem neuartigen, aber schon jetzt in der Praxis bewährten Konzept der kombinatorischen Übergangsmetallkatalyse, das erstmals 2002/2003 veröffentlicht wurde.<sup>[41,42]</sup> Es zeichnet sich durch die Verwendung von Mischungen einzähniger Liganden aus und hat sich als nützlich bei der Entwicklung enantioselektiver sowie diastereo- und regioselektiver Übergangsmetallkatalysierter Reaktionen erwiesen. Bevor auf die Details dieses kombinatorischen Ansatzes (Abschnitte 3–6) sowie eines alternativen supramolekularen Konzeptes (Abschnitt 7) ein-



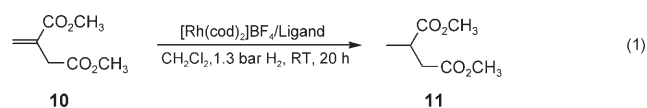
gen Enantioselektivitäten (ca. 15 % *ee*), ein Schritt, der die Katalyse revolutionieren sollte. In darauf folgenden Arbeiten wurde gezeigt, dass die Methoxyderivate **7a,b** in manchen Fällen bessere Ergebnisse liefern.<sup>[44]</sup> Der nächste bedeutende Fortschritt war jedoch erst die von Kagan et al.<sup>[45]</sup> sowie Knowles et al.<sup>[46]</sup> unabhängig voneinander gemachte Entdeckung, dass chirale Diphosphane zu erheblich höheren Enantioselektivitäten führen. Vermutlich werden dabei die Freiheitsgrade durch Chelatbildung eingeschränkt. Kurz darauf wurde eine Vielzahl anderer Diphosphane entwickelt,<sup>[47]</sup> wobei sich 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (Binap, **8**)<sup>[48]</sup> als der „Gewinner“ herausstellte. Aus diesen frühen Arbeiten resultierte die Lehrmeinung, dass nur chirale Diphosphane hohe Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Hydrierung möglich machen.<sup>[47,48,49]</sup> Tatsächlich orientiert sich die Forschung auch heute noch daran, was zur Entwicklung weiterer nützlicher zweizähniger P-Liganden geführt hat.<sup>[49]</sup>

Ende der 1990er untersuchten wir chirale Diphosphite als Liganden für die Rh-katalysierte asymmetrische Olefinhydrierung.<sup>[50]</sup> Zahlreiche zweizählige chirale Phosphitliganden waren bereits literaturbekannt, besonders für Hydroformylierungen, z. B. aus Patenten von Union Carbide/Dow.<sup>[51]</sup> Für die asymmetrische Olefinhydrierung waren diese Liganden jedoch kaum untersucht worden, und die besten Ergebnisse in diesem Bereich waren bei weitem nicht befriedigend (maximal 34 % *ee*).<sup>[52]</sup> In der Hoffnung, dass ein geeignetes Design von Diphosphiten dennoch eine hohe Enantioselektivität ermöglicht, stellten wir 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl(Binol)-Liganden vom Typ **9** her, deren zentrale (chirale) Einheit einem Kohlenhydrat (Mannose) entstammt. Zur Untersuchung auf kooperative (matched) oder nichtkooperative (mismatched) Kombinationen<sup>[53]</sup> wurden die beiden Diastereomere **9a,b** synthetisiert.<sup>[50a]</sup>

Diese Diphosphite stellten sich in der Tat als hervorragende Liganden für die asymmetrische Rh-katalysierte Olefinhydrierung heraus und waren die ersten ihrer Art, die beachtliche Enantioselektivitäten (> 95 % *ee*) ergaben. Bei der



asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung von Itaconat **10** erwies sich beispielsweise das zwei (*R*)-Binol-Einheiten enthaltende Diphosphit **9a** als der kooperative Fall (95% *ee* (*R*)) [Gl. (1)]. Der Ligand **9b** (nichtkooperativer Fall) führte hingegen zu niedrigerer Enantioselectivität (88% *ee* (*S*)) und erheblich geringerer Reaktionsgeschwindigkeit.<sup>[50a]</sup>



In Zusammenarbeit mit Donna Blackmond wurde eine ausführliche kinetische Untersuchung durchgeführt, in der **9a** und **9b** separat und auch als 1:1-Mischung der beiden diastereomeren zweizähnigen Liganden untersucht wurden.<sup>[50b]</sup> Diese Mischung wurde in die Studie miteinbezogen, um mögliche nichtlineare Effekte (NLE) in einem diastereomeren System aufzufinden. Die 1:1-Mischung von **9a** und **9b** ergab bei der Hydrierung von Itaconat **10** das Produkt (*R*)-**11** mit einem *ee*-Wert von 54%. Herkömmliche nichtlineare Effekte werden meist als Beleg für die Wechselwirkung unterschiedlicher katalytisch aktiver Spezies in Lösung und die daraus resultierende Entstehung einer Spezies mit anderer Enantioselectivität interpretiert. Die einfachere Möglichkeit im vorliegenden Fall ist jedoch, dass die Reaktion über zwei verschiedene Wege mit **9a** oder **9b** mit unterschiedlich hohem Anteil abläuft.<sup>[50b]</sup>

Für alle Experimente wurde  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  ( $\text{cod} = 1,5$ -Cyclooctadien) mit einem Äquivalent des zweizähnigen Liganden **9** zur Bildung des Präkatalysators  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{9})]\text{BF}_4$  umgesetzt. Wie von anderen Gruppen mit anderen Liganden gezeigt,<sup>[49]</sup> wird der Präkatalysator durch  $\text{cod}$ -Hydrierung und Abspaltung in den aktiven Katalysator überführt. Die Reaktionsgeschwindigkeitskurven der Hydrierungen von **10** mit dem *R,R*- und dem *S,S*-Katalysator **9a** bzw. **9b** sind in Abbildung 2 dargestellt und zeigen die auffallend unterschiedlichen kinetischen Profile der beiden Katalysatoren, die auf die unterschiedlichen Aktivitäten der aktiven Katalysatoren (kooperativ gegenüber nichtkooperativ) und die unterschiedlichen  $\text{cod}$ -Abspaltungsgeschwindigkeiten zurückzuführen sind. Mit Gleichung (2) war es möglich, das kinetische Verhalten einer 1:1-Mischung der beiden diastereomeren Katalysatoren zu berechnen.

$$ee_{x_A} = \frac{\left( \frac{1+ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1+ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) - \left( \frac{1-ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1-ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right)}{\left( \frac{1+ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1+ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right) + \left( \frac{1-ee^{RR}}{2} \int_0^{x_A} r^{RR} dx_A + \frac{1-ee^{SS}}{2} \int_0^{x_A} r^{SS} dx_A \right)} \quad (2)$$

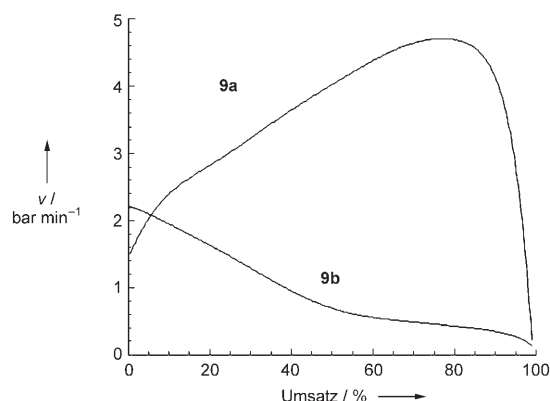


Abbildung 2. Reaktionsgeschwindigkeiten  $v$  in Abhängigkeit vom Umsatz für die Katalysatoren **9a** und **9b**.<sup>[50b]</sup>

In Abbildung 3 ist die berechnete Enantioselectivität in Abhängigkeit vom Umsatz dargestellt, wobei die Rechnung eine anfängliche *S*-Selektivität von 16% *ee* vorhersagt, die sich im Laufe der Reaktion langsam ändert, sodass bei Vollumsatz das Produkt (*R*)-**11** mit 54% *ee* vorliegt. Dieser berechnete Wert stimmt hervorragend mit dem experimentellen von 54.8% *ee* für das *R*-Produkt überein.<sup>[50b]</sup>

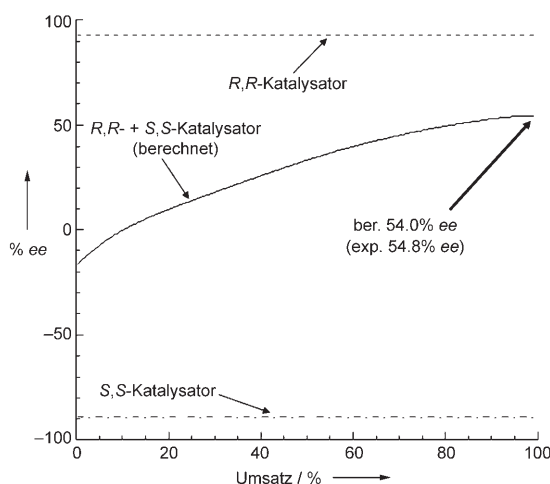


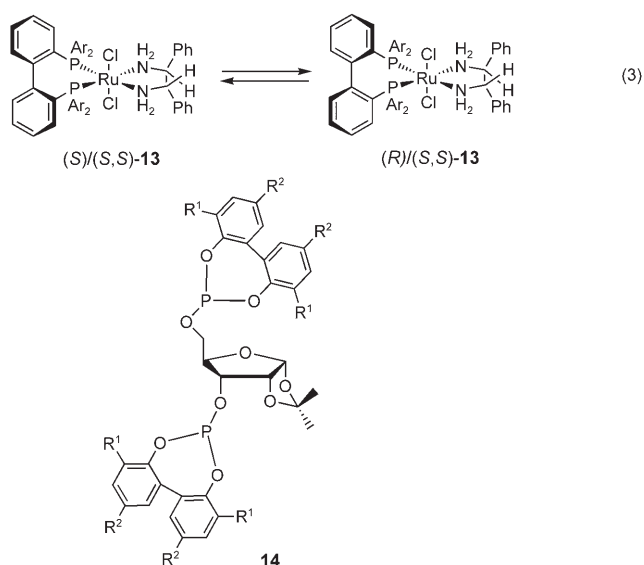
Abbildung 3. Experimentelle und berechnete Enantioselectivität in Abhängigkeit vom Umsatz der Hydrierung von Substrat **10**; ----: experimentell bestimmt für **9a**; -.-.-: experimentell bestimmt für **9b**; —: nach Gleichung (2) berechnete Enantioselectivität für die 1:1-Mischung.<sup>[50b]</sup>

Werden die Binol-Einheiten durch achirale Alkoxygruppen, beispielsweise solche von 2-Naphthol, ersetzt, erhält man schlechte Enantioselectivitäten (21% *ee*).<sup>[50a]</sup> Dies belegt einmal mehr, dass das Binol des Liganden **9** in erster Linie für die hohen Enantioselectivitäten verantwortlich ist. Besonders die niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit für die nichtkooperative *S,S*-Kombination erregte unsere Aufmerksamkeit. Wir vermuteten, dass bei Ersetzen von Binol durch eine achirale Einheit wie Diphenol oder

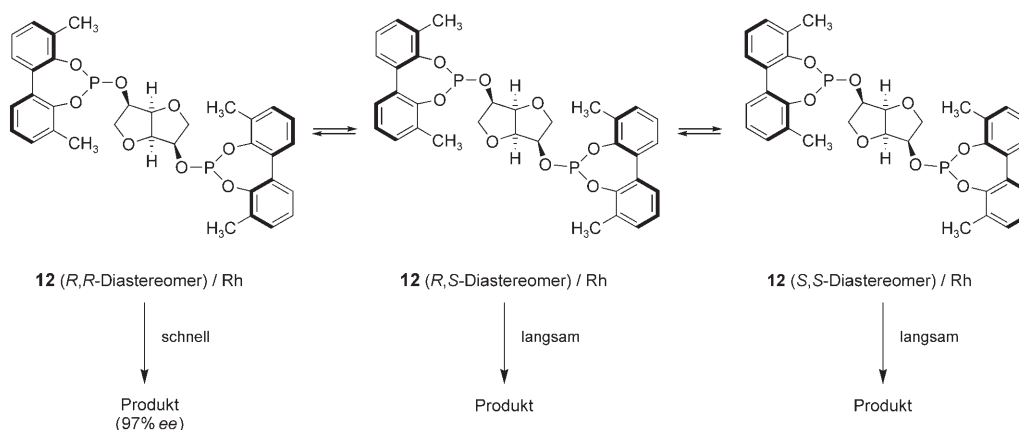
*o,o*-Dimethyldiphenol (wie in **12**) eine Mischung der sich schnell ineinander umwandelnden *R,R*-, *R,S*- und *S,S*-Diastereomere entstehen würde (Schema 5). Die jeweiligen P-Heterocyclen sind axial-chiral, jedoch sind sie wegen ihrer fluxionalen Eigenschaften nicht konfigurationsstabil (diese Eigenschaft wird als „tropos“ (griech.: Drehung) bezeichnet). Aufgrund unserer Erfahrungen mit **9a** und **9b** erwarteten wir, dass das *R,R*-Diastereomer als kooperative Kombination reaktiver und selektiver als die beiden anderen Diastereomere sein sollte. Bei der Rh-katalysierten Hydrierung von **10** wurde dann auch tatsächlich ein *ee*-Wert von 97% beobachtet! Obwohl eine Mischung von Katalysatoren vorliegt, diktiert nur einer, das *R,R*-Diastereomer, die katalytischen Eigenschaften. Dies ist nicht nur von einem theoretischen, sondern auch von einem praktischen Standpunkt wichtig: Die für hohe Enantioselektivität essenzielle chirale Information wird von dem System quasi „gratis“ zur Verfügung gestellt, da die ursprüngliche Einheit (*o,o*-Dimethyldiphenol) achiral ist.<sup>[50]</sup>

Derartig positive Effekte dieses faszinierenden Phänomens, die immer dann möglich sind, wenn ein Katalysatorsystem aus einer (oder mehreren) fluxionalen axial-chiralen Einheit(en) und einer konfigurationsstabilen Komponente aufgebaut ist, wurden ebenfalls 1999 unabhängig von Mikami et al. gefunden.<sup>[54]</sup> Sie verwendeten den chiralen Ru-Komplex **13**, der aus einem chiralen Diamin und einem konfigurationslabilen Diphosphan aufgebaut ist, für die asymmetrische Reduktion von Ketonen [Gl. (3); bis 60% *ee*]. Im gleichen Jahr berichteten Pàmies et al. über die Verwendung von Liganden des Typs **14** (die sie richtigerweise als axial fluxional bezeichneten) für Cu-katalysierte konjugierte Additionsreaktionen (bis 53% *ee*).<sup>[55a–e]</sup> Liganden, die zentrale und fluxionale axiale Chiralität kombinieren, wurden schon früher beschrieben,<sup>[55f]</sup> allerdings wurde die besondere Rolle der fluxionalen Einheit nicht angesprochen.

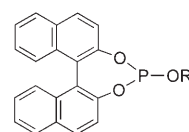
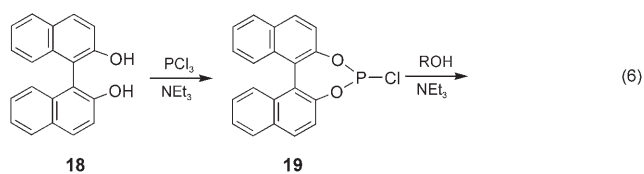
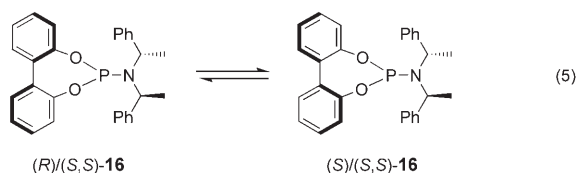
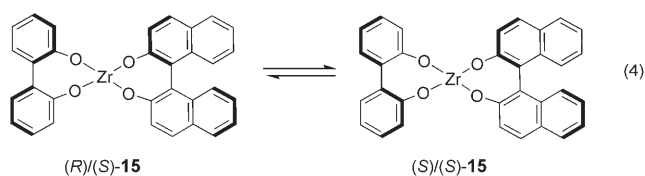
Bolm und Beckmann verwendeten fluxionale Zr-Katalysatoren des Typs **15** für asymmetrische Baeyer-Villiger-Reaktionen (bis zu 84% *ee*).<sup>[56]</sup> Auch hier handelt es sich um eine Mischung konkurrierender Diastereomere [Gl. (4)]. Etwa gleichzeitig berichteten Alexakis et al. über ein weiteres System mit **16** als Liganden für Cu-katalysierte konjugierte Additionsreaktionen [Gl. (5); bis zu 87% *ee*].<sup>[57]</sup> Zahlreiche



weitere Liganden mit zentraler chiraler Einheit und troposartigen P-Einheiten sind bekannt,<sup>[58]</sup> allerdings wurden keine erwähnenswerten Effekte auf die Katalyse beschrieben. Die Beobachtung positiver Effekte bedeutet, dass „achirale“ Komponenten genutzt werden können, die sich bei der Katalyse im kooperativen und daher reaktivsten Diastereomer wie normale chirale Auxiliare verhalten. In den letzten Jahren haben zahlreiche Autoren, z.B. Gagné,<sup>[59a,b]</sup> Hoppe,<sup>[59c]</sup> Moberg et al.,<sup>[59d]</sup> weitere entsprechende Beispiele vorgestellt. Eine Variation dieses Prinzips sind die von Walsh et al. verwendeten „achiralen“ Diamine, wie *meso*-1,2-Diaminocyclohexan, als Bestandteile von Liganden für Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung.<sup>[60a,b]</sup> Solch ein Katalysatorsystem besteht in Wahrheit aus einer Mischung sich schnell ineinander umwandelnder Enantiomere.<sup>[60c]</sup> Die Arbeiten von Sibi et al. zu konfigurationslabilen Substraten und Additiven beruhen auf dem gleichen Phänomen.<sup>[61]</sup> In all diesen Reaktionssystemen liegen Mischungen von diastereomeren Spezies vor, von denen ein Stereoisomer das reaktivste und selektivste ist.

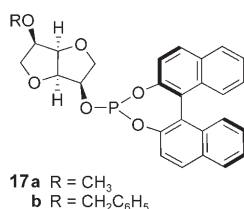


**Schema 5.** Mischung von drei zur Hydrierung von Itaconat **10** verwendeten diastereomeren, zweizähligen P-Liganden, die sich schnell ineinander umwandeln.<sup>[50]</sup>



- 20
- a R = CH<sub>3</sub>
  - b R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
  - c R = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>
  - d R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
  - e R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
  - f R = 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>
  - g R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
  - h R = 9-Fluorenyl
  - i R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
  - j R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
  - k R = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
  - l R = 2,6-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>
  - m R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

Wir planten die Synthese des zweizähligen, von Binol abgeleiteten *R,S*-Diastereomers **9c**, des dritten möglichen Diastereomers dieses Systems. Da man annehmen sollte, dass die beiden Binol-Einheiten mit entgegengesetzter Konfiguration einander entgegenwirken, erwarteten wir bei der späteren Katalyse keine hohe Enantioselektivität. In der mehrstufigen Synthese (die niemals zu Ende geführt wurde) stellten wir zunächst die *O*-Methyl- und *O*-Benzyl-geschützten Monophosphite (*R*)-**17a,b** her. Noch vor dem geplanten



Entschützungs/Phosphorylierungs-Schritt untersuchten wir diese einzähligen Liganden in der Rh-katalysierten Hydrierung des Itaconats **10**. Zu unserer Überraschung wurde dabei ein *ee*-Wert von 97 % gemessen!<sup>[62a]</sup>

Wir waren erstaunt, da diese Beobachtung der lange herrschenden Meinung widersprach, dass chelatbildende zweizählige Liganden die Voraussetzung für hohe Enantioselektivitäten bei der Hydrierung von Olefinen sind (siehe weiter oben in diesem Abschnitt). In der Annahme, dass die Sauerstoff-Funktionen der Monophosphite (*R*)-**17** als hemilabile Donoren fungieren könnten, was wiederum bedeuten würde, dass diese Verbindung sich doch wie ein zweizähliger Ligand verhält, stellten wir mehrere von Binol (**18**) und einfachen achiralen Alkoholen abgeleitete Monophosphite **20** her [Gl. (6)] und prüften diese als Liganden in der Rh-katalysierten Olefinhydrierung. Da diese Liganden keine potenziellen hemilabilen Donoren aufweisen, erwarteten wir schlechte Selektivitäten.

Die Synthese einiger der Monophosphite **20** war bereits literaturbekannt,<sup>[63]</sup> allerdings war die Rh-katalysierte Olefinhydrierung bis dahin in keiner Publikation erwähnt worden; ferner war die Anwendung dieser Liganden in anderen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen überwiegend enttäuschend verlaufen.<sup>[64]</sup> Als wir **20g** als Ligand für die Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconat **10** testeten, waren wir erneut überrascht, einen *ee*-Wert von 98 % zu erhalten.<sup>[62a]</sup>

Damit erwies sich unsere ursprüngliche Hypothese bezüglich potenzieller hemilabiler Donoren als falsch. Weiterhin zeigte dieses Experiment, dass zum Erzielen hoher Enantioselektivitäten keine aus Kohlenhydraten stammenden, relativ komplexen chiralen Alkohole als Bestandteil der einzähligen Phosphite erforderlich sind. Bei Verwendung der anderen Monophosphite **20a–m** in der Modellreaktion wurde deutlich, dass der *ee*-Wert von der Art des in der Ligandensynthese verwendeten Alkohols ROH abhängt (Tabelle 1). Es

**Tabelle 1:** Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconat **10** mit ausgewählten Monophosphiten **20** als Liganden (Umsatz 100% in allen Fällen).<sup>[62]</sup>

Nr.	Ligand	<i>ee</i> [%]
1	<b>20a</b>	89.2
2	<b>20b</b>	93.4
3	<b>20c</b>	96.8
4	<b>20d</b>	91.4
5	<b>20e</b>	96.6
6	<b>20f</b>	39.2
7	<b>20g</b>	97.6
8	<b>20h</b>	71.2
9	<b>20i</b>	98.6
10	<b>20j</b>	98.2
11	<b>20k</b>	89.8
12	<b>20l</b>	28.6
13	<b>20m</b>	96.0

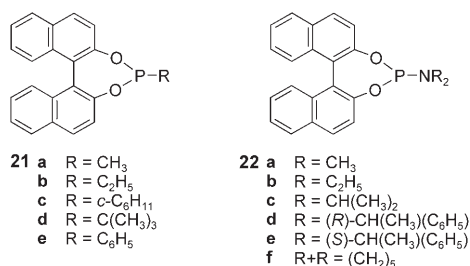
konnte außerdem gezeigt werden, dass zwei einzählige P-Liganden vom Metallzentrum gebunden werden.<sup>[62]</sup> Der schlechteste Ligand **20l** ergibt nur 28.6 % *ee* (Nr. 12), was möglicherweise auf seinen besonders hohen sterischen Anspruch zurückzuführen ist, der eine gleichzeitige Koordination von zwei Liganden verhindert.

Andere prochirale Olefine lassen sich ebenfalls mit hoher Enantioselektivität hydrieren.<sup>[62]</sup> Nach der Standardvorschrift wird [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> mit zwei Äquivalenten eines Monophosphits **20** umgesetzt, wodurch der Präkatalysator [Rh(cod)L]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (L = **20**) entsteht. Zu Beginn der Hydrierung wird, wie auch in anderen Systemen,<sup>[48,49]</sup> zunächst cod redu-



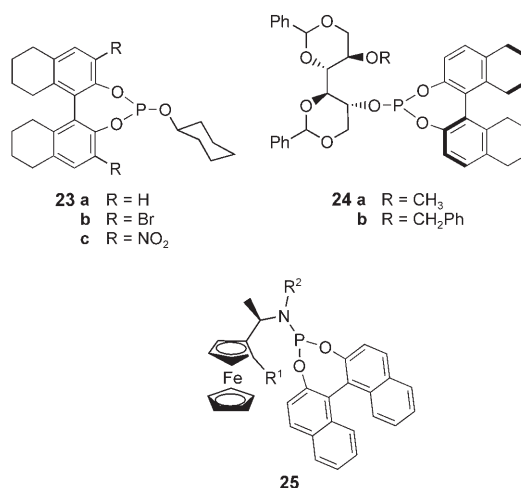
ziert und dadurch abgespalten, sodass eine freie Koordinationsstelle für das zu hydrierende Substrat entsteht. Die so erhaltenen und in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse sind aus mehreren Gründen bemerkenswert. Erstens ist Binol (**18**) in beiden enantiomeren Formen verfügbar und ist derzeit eines der billigsten chiralen Auxiliare,<sup>[65]</sup> was die Liganden des Typs **20** sehr interessant für industrielle Anwendungen macht.<sup>[66]</sup> Zweitens sind Phosphite nicht so oxidationsempfindlich wie Phosphane. Drittens sind die Hydrierungsgeschwindigkeiten sehr viel höher als für Phosphane.<sup>[67]</sup> Viertens ist festzustellen, dass hier ein zuvor unbekannter Effekt für die hohen Enantioselektivitäten verantwortlich sein muss, dessen Erforschung eine interessante Aufgabe für die Grundlagenforschung ist.<sup>[67]</sup> Eine Einschränkung ist die Zahl verwendbarer Lösungsmittel: Protische Lösungsmittel wie Methanol sollten vermieden werden, da sie die Liganden teilweise zersetzen können.

Unsere ersten Ergebnisse wurden 2000 veröffentlicht. Im gleichen Jahr berichteten Pringle et al.<sup>[68]</sup> und unsere Arbeitsgruppe<sup>[69]</sup> unabhängig voneinander, dass die analog von Binol abgeleiteten Monophosphonite **21** sich ebenfalls gut für

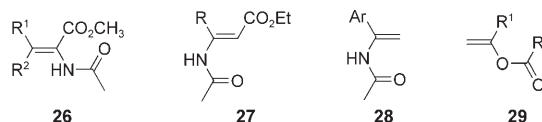


asymmetrische Hydrierungen eignen. Außerdem beschrieben Feringa et al. die Verwendung der analogen Monophosphoramidite **22** für Hydrierungen.<sup>[70]</sup> Mehrere Methoden zur Synthese von Liganden des Typs **22** wurden beschrieben, von denen die Umsetzung von Binol (**18**) mit P(NR<sub>2</sub>)<sub>3</sub> die einfachste ist.<sup>[70]</sup>

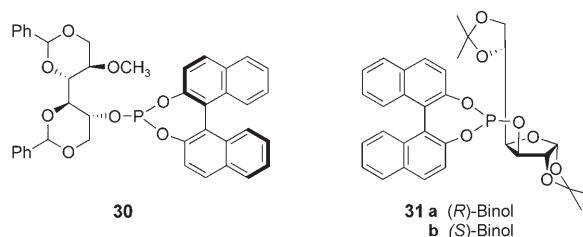
Diese frühen Arbeiten leiteten ein neues Kapitel auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung ein. Zahlreiche Derivate der Liganden **20–22** sind durch Veränderung der R-Gruppen zugänglich, die entweder von achiralen oder chiralen Vorstufen her stammen. Der modulare Charakter dieser Verbindungen ermöglicht die Anwendung kombinatorischer Übergangsmetallkatalyse; daher können sie in diesem Zusammenhang als „privilegierte“ Liganden betrachtet werden. Zu den über 60 Derivaten der Phosphite **20** und den ungefähr 10 der Phosphonite **21**, die wir hergestellt haben, kommen noch zahlreiche weitere in der Literatur beschriebene hinzu.<sup>[66,71]</sup> Außerdem sind weitere Analoga durch Verwendung von Binol-Derivaten wie **23**,<sup>[72a]</sup> **24**<sup>[73]</sup> oder **25**<sup>[74]</sup> zugänglich, jedoch erfordert dies zusätzlichen Synthesaufwand. Eine ausreichende Anzahl von Phosphoramiditen wurde ebenfalls hergestellt, von denen **22a–f** am häufigsten als Liganden für Hydrierungen oder andere Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen verwendet werden.<sup>[69–71,70,75]</sup> Hayashis einzähniger MOP-Ligand wurde bei Hydrierungsreaktionen nicht getestet.<sup>[71q]</sup> Es ist nicht weiter überraschend,



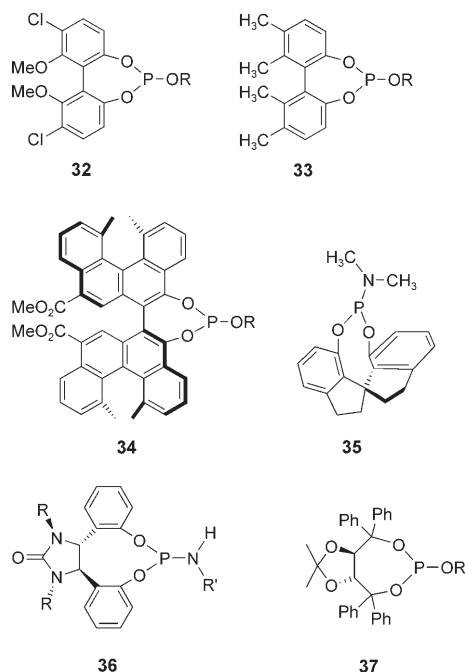
dass kein einziger Ligand „universell“ einsetzbar ist, da es keinen allgemeinen Katalysator geben kann. Trotzdem wurden mit dieser Ligandenauswahl zahlreiche Vertreter der fünf Olefinklassen **10** (oder Monoester) und **26–29** hydriert (> 95 % *ee*).



Falls keine befriedigende Enantioselektivität erzielt wird, können mehrere mögliche Lösungen für dieses Problem in Betracht gezogen werden. Eine besteht darin, weitere Derivate dieser einzähnigen Liganden herzustellen. Ein wichtiges Beispiel in diesem Zusammenhang ist unsere Entdeckung,<sup>[75a]</sup> dass das vom Piperidin abgeleitete Monophosphoramidit **22f** zu einem Rh-Katalysator mit erheblich höherer Aktivität und Enantioselektivität führt als die entsprechende Standardverbindung **22a** oder Analoga mit anderen Strukturelementen, beispielsweise zusätzlichen Stereozentren in den R-Gruppen (z. B. chirale Amine als Bestandteile von **22d,e**). Ein weiteres Beispiel ist das von Zheng et al. beschriebene, von Mannit abgeleitete Monophosphit **30**, mit dem verschiedene Olefinklassen hoch enantioselektiv hydriert werden können.<sup>[76]</sup> Das Glucose-basierte Phosphit **31** eignet sich ebenfalls für Rh-katalysierte Hydrierungen, insbesondere von Enolacetaten **29**.<sup>[72b]</sup> Die Synthese solcher Liganden erfordert allerdings einen höheren Aufwand.

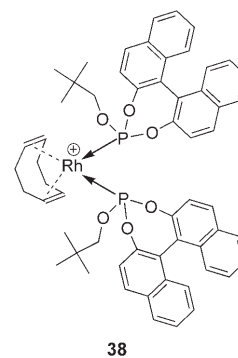


Weitere strukturelle Diversität kann, wie bereits im ursprünglichen Patent notiert,<sup>[62b]</sup> durch Ersetzen der Binol-Komponenten durch andere axial-chirale Einheiten erreicht werden. Beispiele sind die Bayer-Liganden **32** (R = Alkyl, Aryl),<sup>[77a]</sup> die Liganden **33** (R = Alkyl, Aryl) von Ojima



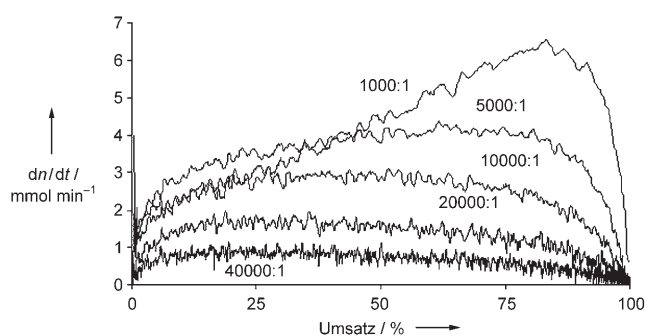
et al.<sup>[71e, 77b]</sup> und die Verbindungen **34** (R = Alkyl, Aryl) von Yamaguchi und Nakano.<sup>[77c]</sup> Die analogen Phosphoramidite können ebenfalls hergestellt werden. Weitere exzellente Liganden für die Rh-katalysierte Olefinhydrierung sind Spiroderivate wie **35** von Zhou et al.<sup>[78a-c]</sup> oder die Liganden **36** (R = Benzyl, R' = Alkyl) von Ding et al.<sup>[79]</sup> Ein von Zhang et al. beschriebenes chirales Spirophosphoramidit verdient ebenfalls Erwähnung.<sup>[78d]</sup> Hohe Enantioselektivitäten können jedoch nicht mit allen Arten von Monophosphiten oder Phosphoramiditen erreicht werden, die keine axial-chiralen Bestandteile aufweisen. Zum Beispiel sind  $\alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol(Taddol)-Phosphite **37**<sup>[80]</sup> (R = Alkyl, Aryl) schlechte Liganden bei der Rh-katalysierten Olefinhydrierung,<sup>[72c]</sup> obwohl mit ihnen in anderen Reaktionen gute Ergebnisse erzielt werden.<sup>[80]</sup>

Insgesamt erlaubt der modulare Charakter der P-Verbindungen die Synthese einer großen Vielfalt von Liganden und ermöglicht dadurch kombinatorische Ansätze. Es war auch von Interesse, die Gründe für die hohe Enantioselektivität dieser ungewöhnlichen Hydrierungen zu beleuchten.<sup>[62c,d, 67]</sup> Wie bereits erwähnt, enthalten die Präkatalysatoren  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}_2]\text{BF}_4$  zwei einzählige Liganden L, was für repräsentative Fälle in allen drei Systemen **20**,<sup>[62]</sup> **21**<sup>[62]</sup> und **22**<sup>[70]</sup> NMR-spektroskopisch belegt werden konnte. Das gleiche gilt für Analoga des Typs **33**.<sup>[71e]</sup> Zum Beispiel stimmen die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren des Neopentyl-Phosphit-Rh-Komplexes **38** mit der vorgeschlagenen Struktur überein.<sup>[67]</sup> Ein einziges P-Signal wurde bei  $\delta = 120.8$  ppm beob-



achtet, das aufgrund von Spin-Spin-Kopplung mit dem Rh-Zentrum (100 %) in ein Dublett aufgespalten wird. Die Zusammensetzung des  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}_2]$ -Komplexes wurde über die integrierten Intensitäten des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums nachgewiesen und ist mit der Multipllettfeinstruktur der Kohlenstoffatome des cod-Liganden im Einklang. Das einzelne  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signal ist konsistent mit dem  $^1\text{H}$ - und dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und zeigt, dass die beiden Phosphitliganden in **38** symmetrisch äquivalent sind.<sup>[67]</sup> Es war nicht möglich, NMR-Daten des eigentlichen Katalysators zu erhalten, der erst durch Hydrierung und Abspaltung des cod-Liganden entsteht. In einer kürzlich von Pringle et al. veröffentlichten Arbeit wurde ein Rh-Komplex mit zwei sterisch anspruchsvollen Phosphonitliganden **21d** vor und nach cod-Abspaltung NMR-spektroskopisch untersucht, wobei eine Gleichgewichtsmischung eines Solvatokomplexes und einer  $\eta$ -Arenkoordinierten Dirhodiumspezies festgestellt wurde. Es ist derzeit unklar, ob dies verallgemeinert werden kann.<sup>[81]</sup>

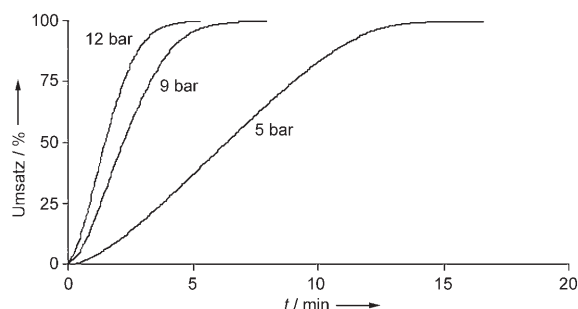
In unseren ersten kinetischen Studien wurde  $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{20g})_2]\text{BF}_4$  als Präkatalysator für die Hydrierung von **10** verwendet.<sup>[67]</sup> Wir wiesen nach, dass dieses Katalysatorsystem in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erheblich aktiver ist als  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$ . Analog zu früheren Arbeiten von Heller,<sup>[82a]</sup> Blackmond et al.<sup>[82b,c]</sup> mit anderen Diphosphanen<sup>[82]</sup> wurde die Auswirkung der cod-Abspaltung durch Hydrierung kinetisch untersucht. Mit dem Präkatalysator  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{20j})_2]\text{BF}_4$  konnten wir nachweisen, dass bei einem Substrat/Katalysator(S/K)-Verhältnis von 1000:1, also einer hohen Katalysatorbeladung für Hydrierungen, die Reaktionsgeschwindigkeit stetig bis zum Erreichen eines Maximums bei 83 % Umsatz ansteigt (Abbildung 4). Dies zeigt, dass die durch Hydrierung erfol-



**Abbildung 4.** Geschwindigkeit der Hydrierung von **10** mit  $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{20j})_2]\text{BF}_4$  bei unterschiedlichen S/K-Verhältnissen.<sup>[67]</sup>

gende cod-Abspaltung zu einer Erhöhung der Konzentration des aktiven Katalysators über einen beachtlichen Teil der eigentlichen Reaktion führt. Ein qualitativ ähnlicher Trend wurde für ein S/K-Verhältnis von 5000:1 beobachtet, wobei das Maximum bereits bei 65 % Umsatz erreicht ist. Bei noch höheren S/K-Verhältnissen ist die Reaktion über den gesamten Verlauf ungefähr nullter Ordnung für das Substrat.<sup>[67]</sup>

Auch der Einfluss der H<sub>2</sub>-Drucks wurde untersucht.<sup>[67]</sup> In Abbildung 5 ist ein linearer Zusammenhang der Hydrierge-

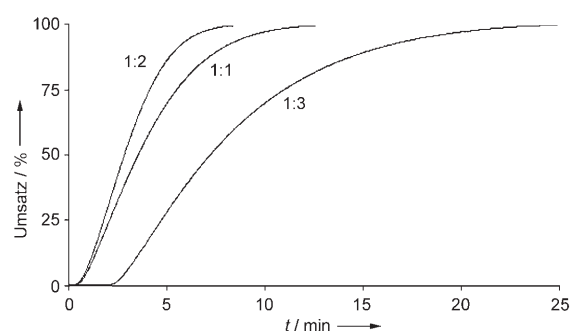


**Abbildung 5.** Einfluss des Druckes auf die Hydrierung von **10** mit [Rh(cod)(**20j**)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>.<sup>[67]</sup>

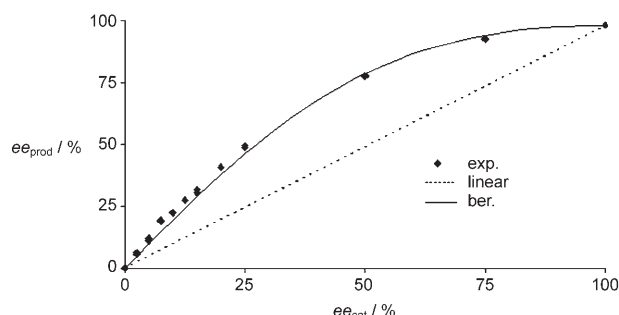
schwindigkeit zum H<sub>2</sub>-Druck zu erkennen. Dieser Befund belegt, dass die oxidative Addition des Wasserstoffs der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Halpern,<sup>[47b,83]</sup> Brown,<sup>[47c,49a]</sup> Noyori,<sup>[48]</sup> Landis<sup>[84]</sup> und andere<sup>[49]</sup> kamen für Diphosphane als Liganden gleichfalls zu diesem Schluss. Außerdem setzt der lineare Reaktionsverlauf eine starke Bindung des Substrates **10** voraus (Sättigungskinetik). Weiterhin beobachteten wir, dass die Enantioselektivität (98,0 % ee) über den Druckbereich von 1 bis 12 bar konstant bleibt, was besonders für industrielle Anwendungen von praktischer Bedeutung ist. Dies ist für einige Diphosphane anders, für die eine deutliche Druckabhängigkeit mit niedrigeren ee-Werten bei hohen Drücken beobachtet wird.<sup>[47–49]</sup>

Um ein optimales Rh/Ligand-Verhältnis zu ermitteln, wurde die Kinetik der Hydrierung von **10** bei einem Substrat/Rh-Verhältnis von 20000:1 mit **20j** als Ligand untersucht.<sup>[67]</sup> Abbildung 6 zeigt, dass ein Rh/Ligand-Verhältnis von 1:2 optimal ist, was mit der ursprünglichen Hypothese, dass zwei Monophosphite im Übergangszustand der Hydrierung an das Metallzentrum gebunden sind, konform ist. Für mehrere andere Phosphite **20** konnte ein ähnliches Verhalten nachgewiesen werden. Schließlich wurden sterische und elektronische Effekte durch Untersuchung einiger anderer Liganden **20** sichtbar: Elektronenziehende Gruppen in der Alkoxyeinheit, z.B. in **20m**, haben eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge. Das vom Thiophenol abgeleitete Schwefel-Analogon von **20e** ergab ebenfalls eine geringere Reaktionsgeschwindigkeit und eine etwas niedrigere Enantioselektivität (86 % ee).<sup>[62d]</sup> Allgemein liefern Phosphite **20** aktivere Katalysatorsysteme als Phosphoramidite **22**.

Wir untersuchten ebenfalls nichtlineare Effekte für die Hydrierung des Itaconats **10** mit dem Isopropyl-Phosphit **20g** als Ligand.<sup>[67]</sup> Abbildung 7 zeigt einen herkömmlichen positiven NLE, was klar für die Bindung zweier Liganden an das



**Abbildung 6.** Einfluss des Rh/**20j**-Verhältnisses auf die Hydrierung von **10** mit [Rh(cod)(**20j**)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>.<sup>[67]</sup>



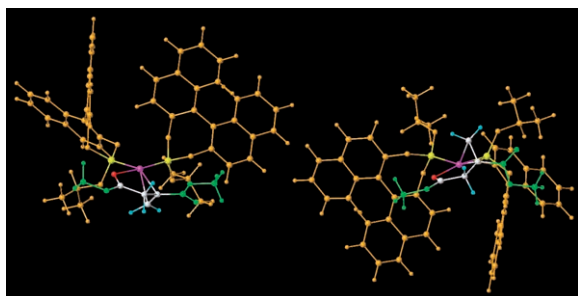
**Abbildung 7.** Nichtlineare Effekte bei der Hydrierung von **10** mit [Rh(cod)(**20g**)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>.<sup>[67]</sup>

Rh-Zentrum im Übergangszustand spricht. Diese Daten konnten mithilfe des Kagan/Blackmond-Modells<sup>[85]</sup> für nichtlineare Effekte zufrieden stellend interpretiert werden.

Mit dem Ziel, den Mechanismus besser zu verstehen, wurde auch eine DFT-Studie für die Rh-katalysierte Hydrierung von **10** mit **20g** als Ligand unternommen.<sup>[67]</sup> Landis et al. hatten bereits zuvor ähnliche quantenmechanische (QM-)Rechnungen mit Diphosphanen als zweizähligen Liganden für Rh-katalysierte Olefinhydrierungen durchgeführt.<sup>[84]</sup> In unserer Reaktion koordiniert, wie in klassischen Hydrierungen mit Diphosphanen auch, das prochirale Olefin zunächst von seiner pro-*R*- oder pro-*S*-Seite an das Rh-Zentrum (nach cod-Abspaltung), was zur Bildung diastereomerer Rh-Komplexe führt. Im Fall von C<sub>2</sub>-symmetrischen Diphosphanen werden zwei solche Komplexe gebildet, das stabilere (major) und das weniger stabile (minor) Intermediat (Halpern-Nomenklatur in Klammern).<sup>[83,84]</sup> Auf diesem Gebiet tätige Forscher sind sich einig, dass Wasserstoff im nächsten Schritt von der Seite des Metallzentrums kommt und so den Ausgang der Reaktion festlegt. Im Halpern-System bestimmt das thermodynamisch benachteiligte (minor) Diastereomer das stereochemische Ergebnis.<sup>[83]</sup>

Für das Intermediat [Rh(**10**)(**20g**)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> ist die Situation etwas komplizierter als bei Rh-Olefin-Komplexen von Diphosphanen, weil zwei einzählige P-Liganden beteiligt sind. Da keine C<sub>2</sub>-Symmetrie mehr vorliegt, müssen hier vier unterschiedliche Katalysator/Substrat-Komplexe berücksichtigt werden (zwei Diastereomerenpaare). Im Unterschied dazu sind bei C<sub>2</sub>-symmetrischen Diphosphanen nur zwei Katalysator-Substrat-Komplexe relevant. Ferner hat sich bei den

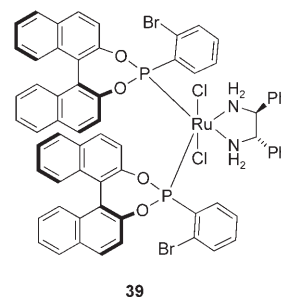
DFT-Rechnungen herausgestellt, dass es in jedem Fall mehrere Konformere niedriger Energie gibt, was die Analyse erschwert.<sup>[67]</sup> Die pro-*S*- und pro-*R*-Konformere mit der niedrigsten Energie sind in Abbildung 8 gezeigt. Die Berechnung des Energieunterschieds ergab  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Das



**Abbildung 8.** Pro-*S*- und pro-*R*-Konformere von  $[\text{Rh}(\text{Olefin})(\mathbf{20g})_2]^+$  mit **10** als Olefin. Links:  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; rechts:  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Farben: Katalysatorgerüst einheitlich braun mit gelbem P und Rh in Magenta; im zentralen Teil des Olefins: C weiß, H cyan und O rot; äußere Teile des Olefins einheitlich grün.<sup>[67]</sup>

wichtigste Ergebnis der DFT-Rechnungen ist, dass das stabilere (major) Intermediat zur experimentell beobachteten absoluten Konfiguration des Produktes **11** führt. Daher handelt es sich um ein Anti-Halpern-System mit der Eigenschaft, dass die Reaktion über das thermodynamisch bevorzugte Intermediat abläuft.<sup>[67]</sup> Zuvor hatten Heller et al. bereits für ein anderes System mit herkömmlichen  $C_2$ -symmetrischen Diphosphanen als Liganden und  $\beta$ -Acylaminoacrylaten als Substraten zweifelsfrei den Nachweis erbracht, dass ein Anti-Halpern-System vorliegt.<sup>[86]</sup> Ein weiterer Fall war von Evans et al. vorgeschlagen worden.<sup>[87]</sup> Ob Halpern- oder Anti-Halpern-Verhalten vorliegt, hängt also von der Art des Liganden und des Olefins ab – Halpern selbst hat auch niemals behauptet, dass sein Prinzip allgemeingültig sei.<sup>[83]</sup> Leider ist es derzeit nicht möglich, verlässliche Vorhersagen ohne aufwändige QM-Rechnungen zu machen, und selbst dann kann es sein, dass keine eindeutige Aussage möglich ist. Durch Design anstelle zeitaufwändigen Ausprobierens neue und effiziente Liganden für asymmetrische Hydrierungen zu finden, bleibt weiterhin eine anspruchsvolle Aufgabe. Daher sind kombinatorische Ansätze eine logische Alternative und könnten auch für andere Reaktionstypen nützlich sein.

Obwohl die Arbeiten von Wills et al. zur Ru-katalysierten asymmetrischen Transferhydrierung prochiraler Ketone mit Binol-Monophosponiten mechanistisch (noch) nicht gut verstanden werden, verdienen sie Beachtung.<sup>[88a]</sup> Zwei dieser Liganden sind zusätzlich zu einem chiralen Diamin an das Rutheniumzentrum gebunden. Nur die 2-Brom- (**39**) und 2-Methoxyderivate führten zu hoher Enantioselektivität, während sich 2-Methyl- oder 2-Ethyllderivate als schlechte Liganden erwiesen. Auch wenn diese Beobachtungen schwer zu erklären sind, so zeigen sie doch, dass einzählige P-Liganden auch für Keton- und nicht nur für Olefinreduktionen nützlich sein können. Anders als bei der Verwendung von Binol-Diphosponiten<sup>[88b]</sup> wird hier jedoch ein chirales Diamin benötigt.



### 3. Verwendung von Mischungen einzähliger Liganden

#### 3.1. Voraussetzungen

Die in Abschnitt 2 beschriebenen präparativen und mechanistischen Arbeiten inspirierten uns, ein neues Konzept der kombinatorischen homogenen Übergangsmetallkatalyse zu entwickeln: Die Verwendung von Mischungen unterschiedlicher einzähliger Liganden. Die Nutzung von Mischungen mag vielleicht nicht mit der Intuition des Chemikers übereinstimmen, der traditionell den Einsatz klar definierter Homogenkatalysatoren anstrebt – jedoch handelt es sich bei dem neuen Ansatz, wie erstmals 2002/2003<sup>[41,42,62c,d]</sup> gezeigt, um ein durchaus tragfähiges Konzept, sofern korrekt vorgegangen wird.

Die Methodik ist immer dann relevant, wenn im Übergangszustand der Reaktion mindestens zwei einzählige Liganden L an das Übergangsmetallzentrum des aktiven Katalysators  $[\text{ML}_n]$  gebunden sind.<sup>[41,42,62c,d]</sup> Im einfachsten Fall zweier Liganden  $L^a$  und  $L^b$  stehen drei unterschiedliche Katalysatoren miteinander im Gleichgewicht, die beiden Homokombinationen  $[\text{ML}^a L^a]$  und  $[\text{ML}^b L^b]$  sowie die Heterokombination  $[\text{ML}^a L^b]$  (Schema 6). Auch wenn ein 1:1:1-



**Schema 6.** Verwendung von Mischungen einzähliger Liganden  $L^a$  und  $L^b$  bei Übergangsmetall(M)-katalysierten Reaktionen.<sup>[41,42,62c,d]</sup>

Verhältnis der Komponenten M,  $L^a$  und  $L^b$  gewählt wird, wird das Verhältnis der Spezies  $[\text{ML}^a L^a]/[\text{ML}^b L^b]/[\text{ML}^a L^b]$  nicht zwingend statistisch (1:1:2) sein. Unter thermodynamischer Kontrolle herrschen eher andere Mischungsverhältnisse vor, die sehr stark vom statistischen Mischungsverhältnis abweichen können. Im Idealfall würde das Gleichgewicht komplett auf Seiten der Heterokombination  $[\text{ML}^a L^b]$  liegen, sodass nur ein einziger klar definierter Katalysator im Reaktionsgemisch vorhanden ist. Falls der Ligandenaustausch schnell und reversibel ist (was normalerweise der Fall ist), kann die Gleichgewichtslage durch Einstellen der Verhältnisse von  $L^a$  und  $L^b$  untereinander und zum Metall beeinflusst werden. Unter der Voraussetzung, dass die Heterokombination reaktiver und selektiver ist als die beiden Homokombinationen, kann das Konzept beim Vorliegen einer Mischung



durchaus praktikabel sein. Dies gilt für jede Art von Selektivität, einschließlich Enantio-, Diastereo- und Regioselektivität. Falls derartige Selektivitäten für eine bestimmte Reaktion nicht relevant sind, kann dieser Ansatz trotzdem nützlich sein, und zwar, wenn eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit angestrebt wird.<sup>[62d]</sup> Unser in Schema 6 dargestellter Ansatz ist mit dem von Sanders et al.<sup>[89a]</sup> und Lehn<sup>[89b]</sup> entwickelten Konzept der dynamischen kombinatorischen Chemie verwandt, aber keineswegs identisch.

Da es schwierig ist, allein schon das katalytische Profil der Homo-Kombinationen  $[ML^aL^a]$  und  $[ML^bL^b]$  vorauszusagen (siehe Abschnitt 2), ist die Vorhersage der katalytischen Eigenschaften der entsprechenden Hetero-Kombination  $[ML^aL^b]$  noch anspruchsvoller. Um die optimale Hetero-Kombination in einer Ligandenbibliothek zu identifizieren, ist daher die Anwendung eines empirischen kombinatorischen Verfahrens notwendig.<sup>[41, 42, 62c, d]</sup> Im Laufe der Zeit und mit zunehmender Erfahrung dürften sich Trends herausbilden und hoffentlich auch theoretische Modellvorstellungen entwickeln lassen, die dem Praktiker bei der Bewältigung neuer Problemstellungen von Nutzen sind.

Im Zuge der Vergrößerung einer Bibliothek mit einer Zahl  $n$  verschiedener einzähniger Liganden steigt auch die Katalysator-Diversität als Folge des Mischens (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Ohne die Herstellung neuer Liganden kann mit Mischungen einzähniger Liganden eine hohe Katalysatordiversität erzeugt werden.

Zahl der Liganden ( $n$ )	$\frac{n(n+1)}{2} - n$ Hetero-Kombinationen
20	190
50	1225
100	4950
150	11 175
200	19 900
500	124 750

Werden beispielsweise 20 unterschiedliche Liganden hergestellt, so sind nicht nur die nach dem traditionellen Vorgehen zugänglichen 20 Katalysatoren verfügbar, sondern weitere 190 Katalysatoren aus den entsprechenden Hetero-Kombinationen. Mit weiterer Vergrößerung der Bibliothek auf 50, 100 oder 200 Liganden erhöht sich die Zahl der Hetero-Kombinationen drastisch auf 1225, 4950 bzw. 19 900. Eine „explosionsartige“ Zunahme der Katalysatordiversität ist also ohne die Synthese neuer Liganden möglich. In bestimmten Fällen kann es sein, dass aus chemischer Sicht nicht alle theoretisch möglichen Kombinationen sinnvoll sind. Diese Kombinationen können dann von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden, wodurch sich der Screening-Aufwand entsprechend reduzieren lässt.

Wird Enantioselektivität angestrebt, so sind  $L^a$  und  $L^b$ , so wie auch in der ersten Studie, normalerweise beide chiral.<sup>[41a]</sup> Dennoch konnte in einem Patent<sup>[41b]</sup> und in akademischen Veröffentlichungen<sup>[41c, 42]</sup> demonstriert werden, dass in manchen Fällen nur ein Ligand  $L^a$  chiral sein muss und der zweite ( $L^b$ ) achiral sein kann. Außerdem können beide Liganden  $L^a$  und  $L^b$  achiral sein, falls das Ziel eine Erhöhung oder eine Umkehrung der Diastereo-<sup>[90]</sup> oder Regioselektivität<sup>[91]</sup> ist

oder einfach eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beabsichtigt wird.<sup>[62d]</sup>

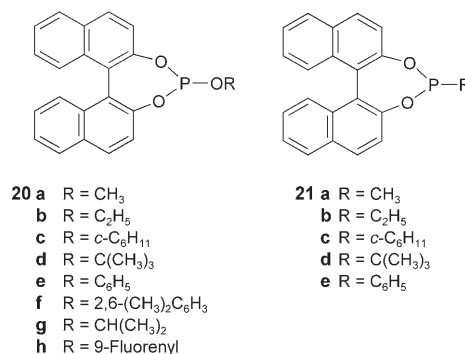
Auf alle bisher beschriebenen Systeme trifft diese Beschreibung zu, aber es ist auch denkbar, dass mehr als zwei Liganden an einem solchen Vorgang teilnehmen können. Es ist bestens bekannt, dass bei manchen Katalysatorsystemen der Komplex  $[ML_n]$  ein nichtaktiver Zustand ist und dass sich erst durch Abspaltung eines Liganden die katalytisch aktive Spezies  $[ML_{n-1}]$  bildet. Im vorliegenden Fall muss  $n$  also mindestens 3 betragen, die Ligandenzahl kann jedoch auch höher sein. Demnach kommen Reaktionen in Betracht, bei denen im Übergangszustand drei oder mehr einzähnige Liganden an das Metallzentrum gebunden sind. In solchen Fällen können prinzipiell drei oder mehr verschiedene Liganden  $L^a$ ,  $L^b$ ,  $L^c$  usw. in der Mischung verwendet werden, wodurch die Zunahme der Katalysatordiversität beträchtlich wäre. Bis jetzt wurde diese Möglichkeit jedoch noch nicht erforscht. Falls  $[ML_{n-2}]$  die aktive Spezies ist, muss  $n$  mindestens 4 sein usw. Zuletzt seien die wenigen Fälle von Systemen erwähnt, bei denen Mischungen von chiralen zwei-zähnigen und achiralen einzähnigen Liganden zum Einsatz kommen, beispielsweise bei der asymmetrischen Ir-katalysierten Hydrierung von Chinolinen;<sup>[92]</sup> diese seltenen Systeme sollen in diesem Aufsatz nicht weiter besprochen werden.

Bis jetzt wurden nur einzähnige P-Verbindungen in Mischungen getestet, obwohl im Prinzip auch einzähnige C-, N-, O- oder S-Liganden in Betracht kommen. Ein schneller Ligandenaustausch ist notwendig, jedoch nicht immer gegeben. Dies könnte auf nucleophile Carben-Liganden zutreffen. Die mechanistischen Unterschiede, die zwischen dem hier beschriebenen Konzept und der herkömmlichen Verwendung von Additiven oder Aktivatoren bestehen, sind in einigen Fällen nicht klar auszumachen.<sup>[34–36, 60, 61]</sup>

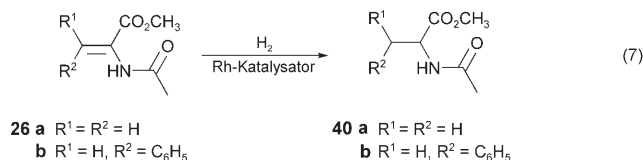
### 3.2. Kontrolle der Enantioselektivität mithilfe von Mischungen einzähniger P-Liganden

#### 3.2.1. Mischungen von zwei chiralen P-Liganden

In den bisher publizierten Arbeiten wurden nur sehr kleine Ligandenbibliotheken aufgebaut und verwendet, sodass das volle Potenzial des Mischkonzepts noch nicht ausgeschöpft wurde. Trotzdem wurden schon zahlreiche beachtenswerte Ergebnisse erzielt. In einer wegweisenden Arbeit wurde die Rh-katalysierte Olefinhydrierung mit einer relativ kleinen Bibliothek von acht Binol-Phosphiten **20 a–h**,



fünf Phosphoniten **21a–e** und dem Chlorid **19** als einzähnigen Liganden durchgeführt.<sup>[41a]</sup> Die ersten prochiralen Olefine, die in der asymmetrischen Hydrierung untersucht wurden, waren die *N*-Acetamidoacrylate **26a,b**, die den Zugang zu den Aminosäurederivaten **40a,b** eröffnen [Gl. (7)]. [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> wurde zur Bildung des Präkatalysators [Rh(cod)L<sub>2</sub>]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> mit zwei Äquivalenten der entsprechenden einzähnigen Liganden umgesetzt.



Die untersuchte Bibliothek ergibt mit ihren 14 Liganden insgesamt 91 Hetero-Kombinationen, von denen jedoch nur 31 getestet wurden. Die vorhandenen Möglichkeiten wurden also nur zu knapp 30 % ausgeschöpft.<sup>[41a]</sup> Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass einige Treffer identifiziert und in mehreren Fällen leicht positive Effekte aufgezeigt wurden. Ein Effekt ist dann als positiv definiert, wenn mit der Hetero-Kombination eine höhere Enantioselektivität als mit den beiden entsprechenden Homo-Kombinationen erzielt wird. Ein bemerkenswerter Treffer ist die Kombination (*R*)-**20a**/(*R*)-**20f**, mit der ein *ee*-Wert von 84.6 % (*S*) erzielt wurde, was deutlich über jenen der entsprechenden Homo-Kombinationen mit 76.6 % (*S*) für (*R*)-**20a** und 32.4 % (*S*) für (*R*)-**20f** liegt (Tabelle 3, Nr. 19, sowie Nr. 1 und 6). Der Katalysator mit der Hetero-Kombination (*R*)-**21a**/(*R*)-**21c** erbringt 97.9 % *ee* (*S*; Tabelle 3, Nr. 41) und ist damit der beste der gesamten Bibliothek der Homo- und Hetero-Kombinationen. Die entsprechenden Homo-Kombinationen ergaben erheblich geringere *ee*-Werte von 91.8 % (*S*) bzw. 92.0 % (*S*; Tabelle 3, Nr. 9 bzw. 11). Diese Experimente deuten darauf hin, dass Kombinationen aus einem kleinen und einem sterisch anspruchsvollen Liganden die besten Ergebnisse liefern. Dies wurde auch in zahlreichen weiteren Fällen beobachtet, es gibt jedoch auch Ausnahmen.

Die kombinatorische Untersuchung der Hydrierung von **26b** zum Phenylalaninderivat **40b** wurde auf die sechs Liganden **21a–e** und **19** beschränkt.<sup>[41a]</sup> In diesem Fall wurden erhebliche Verbesserungen durch Einsatz der Ligandenmischungen erzielt: (*R*)-**21a**/(*R*)-**21c** (96.7 % *ee* (*S*)); (*R*)-**21a**/(*R*)-**21d** (99.2 % *ee* (*S*)); (*R*)-**21b**/(*R*)-**21d** (94.6 % *ee* (*S*)) gegenüber (*R*)-**21a**/(*R*)-**21a** (89.9 % *ee* (*S*)); (*R*)-**21b**/(*R*)-**21b** (89.2 % *ee* (*S*)); (*R*)-**21d**/(*R*)-**21d** (69.1 % *ee* (*S*)). Das bereits zuvor beobachtete Phänomen, dass Kombinationen mit einem kleinen und einem großen Liganden das beste Katalysatorsystem ergeben, tritt also auch hier auf.

Bei der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von *N*-Acylenaminen **28a–c** zu den chiralen Aminen **41a–c** [Gl. (8)] wurde die kombinatorische Katalysatorsuche erneut auf eine kleine Bibliothek aus den Liganden **21a–e** und **19** begrenzt.<sup>[41a]</sup> Der positive Effekt des Mischens von Liganden war in diesem Fall noch ausgeprägter als für die zuvor untersuchten Substrate. Nach insgesamt nur 30 Hydrierungen wurden bereits mehrere hochselektive Kombinationen ent-

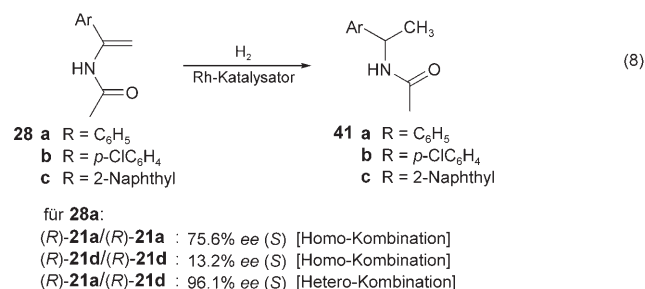
**Tabelle 3:** Rh-katalysierte Hydrierung von **26a**.<sup>[a] [41a]</sup>

Nr.	Liganden	<i>ee</i> [%] (Konfig.)
Homo-Kombinationen		
1	( <i>S</i> )- <b>20a</b> /( <i>S</i> )- <b>20a</b>	76.6 ( <i>R</i> )
2	( <i>S</i> )- <b>20b</b> /( <i>S</i> )- <b>20b</b>	83.6 ( <i>R</i> )
3	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>20c</b>	94.6 ( <i>S</i> )
4	( <i>S</i> )- <b>20d</b> /( <i>S</i> )- <b>20d</b>	95.4 ( <i>R</i> )
5 <sup>[b]</sup>	( <i>S</i> )- <b>20e</b> /( <i>S</i> )- <b>20e</b>	78.6 ( <i>R</i> )
6 <sup>[c]</sup>	( <i>S</i> )- <b>20f</b> /( <i>S</i> )- <b>20f</b>	32.4 ( <i>R</i> )
7	( <i>S</i> )- <b>20g</b> /( <i>S</i> )- <b>20g</b>	94.4 ( <i>R</i> )
8	( <i>S</i> )- <b>20h</b> /( <i>S</i> )- <b>20h</b>	92.4 ( <i>R</i> )
9	( <i>R</i> )- <b>21a</b> /( <i>R</i> )- <b>21a</b>	91.8 ( <i>S</i> )
10	( <i>R</i> )- <b>21b</b> /( <i>R</i> )- <b>21b</b>	94.4 ( <i>S</i> )
11	( <i>R</i> )- <b>21c</b> /( <i>R</i> )- <b>21c</b>	92.0 ( <i>S</i> )
12	( <i>R</i> )- <b>21d</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	93.3 ( <i>S</i> )
13	( <i>R</i> )- <b>21e</b> /( <i>R</i> )- <b>21e</b>	72.8 ( <i>S</i> )
14 <sup>[d]</sup>	( <i>R</i> )- <b>19</b> /( <i>R</i> )- <b>19</b>	7.4 ( <i>S</i> )
Hetero-Kombinationen		
15	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20b</b>	80.0 ( <i>S</i> )
16	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20c</b>	76.6 ( <i>S</i> )
17	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20d</b>	89.0 ( <i>S</i> )
18	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20e</b>	77.4 ( <i>S</i> )
19	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20f</b>	84.6 ( <i>S</i> )
20	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>20g</b>	87.2 ( <i>S</i> )
21	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>21a</b>	81.9 ( <i>S</i> )
22	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>21c</b>	96.4 ( <i>S</i> )
23	( <i>R</i> )- <b>20a</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	98.0 ( <i>S</i> )
24	( <i>R</i> )- <b>20b</b> /( <i>R</i> )- <b>20c</b>	79.0 ( <i>S</i> )
25	( <i>R</i> )- <b>20b</b> /( <i>R</i> )- <b>20d</b>	91.2 ( <i>S</i> )
26	( <i>R</i> )- <b>20b</b> /( <i>R</i> )- <b>20e</b>	80.8 ( <i>S</i> )
27	( <i>R</i> )- <b>20b</b> /( <i>R</i> )- <b>20g</b>	90.0 ( <i>S</i> )
28	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>20d</b>	94.2 ( <i>S</i> )
29	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>20e</b>	73.6 ( <i>S</i> )
30	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>20g</b>	94.6 ( <i>S</i> )
31	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>21a</b>	94.4 ( <i>S</i> )
32	( <i>R</i> )- <b>20c</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	94.6 ( <i>S</i> )
33	( <i>R</i> )- <b>20d</b> /( <i>R</i> )- <b>20e</b>	92.2 ( <i>S</i> )
34	( <i>R</i> )- <b>20d</b> /( <i>R</i> )- <b>20g</b>	94.8 ( <i>S</i> )
35	( <i>R</i> )- <b>20d</b> /( <i>R</i> )- <b>21a</b>	93.0 ( <i>S</i> )
36	( <i>R</i> )- <b>20d</b> /( <i>R</i> )- <b>21c</b>	91.8 ( <i>S</i> )
37	( <i>R</i> )- <b>20e</b> /( <i>R</i> )- <b>20g</b>	91.2 ( <i>S</i> )
38	( <i>R</i> )- <b>20h</b> /( <i>R</i> )- <b>21c</b>	95.6 ( <i>S</i> )
39	( <i>R</i> )- <b>20h</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	97.2 ( <i>S</i> )
40	( <i>R</i> )- <b>21a</b> /( <i>R</i> )- <b>21b</b>	92.6 ( <i>S</i> )
41	( <i>R</i> )- <b>21a</b> /( <i>R</i> )- <b>21c</b>	97.9 ( <i>S</i> )
42	( <i>R</i> )- <b>21a</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	97.8 ( <i>S</i> )
43	( <i>R</i> )- <b>21c</b> /( <i>R</i> )- <b>21d</b>	94.1 ( <i>S</i> )
44	( <i>R</i> )- <b>21d</b> /( <i>R</i> )- <b>21e</b>	75.8 ( <i>S</i> )
45	( <i>R</i> )- <b>21d</b> /( <i>R</i> )- <b>19</b>	racemisch

[a] Rh/Substrat-Verhältnis 1:1000; Rh/P-Verhältnis 1:2. Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *p*(H<sub>2</sub>) = 1.3 bar; *T* = 20 °C; Reaktionsdauer: 20 h; Umsatz: 100%. [b] Umsatz: 93%. [c] Umsatz: 62%. [d] Umsatz: 1%.

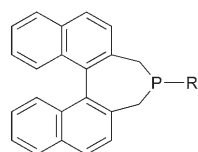
deckt. Als Beispiel kann der beste Katalysator für die Hydrierung des Substrats **28a** genannt werden, der mit der „klein/groß“-Hetero-Kombination (*R*)-**21a**/(*R*)-**21d** einen *ee*-Wert von 96.1 % (*S*) ergab.<sup>[41a]</sup> Der merklich positive Effekt

wird durch den Vergleich mit den entsprechenden Homo-Kombinationen verdeutlicht: (*R*)-**21a**/*(R)*-**21a** (75.6 % *ee* (*S*)) und (*R*)-**21d**/*(R)*-**21d** (13.2 % *ee* (*S*)).



Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Hydrierung des Olefins **28b** beobachtet, deren Produkt **41b** (95 % *ee*) ein wichtiges chirales Zwischenprodukt für die Pflanzenschutzindustrie ist. Für das Naphthylderivat **28c** ist der Effekt der Ligandenmischung **21a/21d** mit 97.0 % *ee* (*S*) gegenüber *ee*-Werten von nur 78.2 % (*S*) und nur 3 % (*S*) für die Homo-Kombinationen noch drastischer. In diesem Fall ergab eine der beiden Homo-Kombinationen (**21d**) praktisch racemisches Produkt!<sup>[41a]</sup> Der Mischvorgang erhöht auch die Reaktionsgeschwindigkeit.

Alle diese Experimente wurden mit einem Rh/L<sup>a</sup>/L<sup>b</sup>-Verhältnis von 1:1:1 durchgeführt. Um mögliche Effekte der Variation des Verhältnisses der beiden Phosphonite **21a/21d** bei gleichbleibendem Verhältnis von Metall zu gesamter Ligandenmenge (Rh/L = 1:2) zu untersuchen, wurden weitere Hydrierungen mit dem Substrat **28a** vorgenommen. Bei Erhöhung des Anteils des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylphosphonits (**21a/21d** = 1:3) erhöhte sich der *ee*-Wert auf 97.4 % (*S*), wohingegen eine Verringerung des Anteils (**21a/21d** = 3:1) zu niedrigerer Enantioselektivität führte (85.0 % (*S*)). Diese frühe Arbeit<sup>[41a]</sup> offenbarte also folgende zwei Phänomene: 1) Die Veränderung des Ligandenverhältnisses einer Hetero-Kombination ist ein weiteres Mittel zur Katalysatoroptimierung. 2) Zur Erhöhung der Enantioselektivität über den *ee*-Wert der „normalen“ 1:1-Ligandenmischung (L<sup>a</sup>/L<sup>b</sup> = 1:1) hinaus stellte sich in diesem speziellen Fall der sterisch anspruchsvollere Ligand als der dominanter heraus. In späteren Arbeiten mit anderen Substraten wurden sogar noch ausgeprägtere Effekte beobachtet (siehe diesen Abschnitt). Es sollte nicht vergessen werden, dass im Falle der Hetero-Kombinationen tatsächlich jeweils eine Mischung von drei Katalysatoren im Reaktionsgemisch vorliegt: Mit der gewünschten Hetero-Kombination [ML<sup>a</sup>L<sup>b</sup>] konkurrieren die beiden Homo-Kombinationen [ML<sup>a</sup>L<sup>a</sup>] und [ML<sup>b</sup>L<sup>b</sup>], wodurch eine geringere Enantioselektivität resultiert, als man mit der reinen Hetero-Kombination erhalten würde.



**42 a** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
**b** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Bei einer anschließenden Untersuchung wurde die Rh-katalysierte Hydrierung der gleichen Substrate **28a–c** mit den Phosphiten **20** in Verbindung mit den bekannten Phosphanen **42** untersucht,<sup>[93a]</sup> die zuvor von Beller et al.

zur Ru-katalysierten Reduktion von β-Ketoestern eingesetzt worden waren (bis zu 95 % *ee*).<sup>[93b,c]</sup> Für alle Reaktionen kamen *S*-konfigurierte Liganden zum Einsatz, welche die Produkte (*R*)-**41** ergeben. Erneut erwiesen sich bestimmte Mischungen als ausgezeichnete Katalysatorsysteme.<sup>[94]</sup> Zum Beispiel wurden mit den Homo-Kombinationen **20a**, **21d** oder **42a** bei der Hydrierung von **28a** jeweils nur mäßige Ergebnisse erzielt (76, 13 bzw. 24 % *ee*), erheblich bessere Enantioselektivitäten dagegen mit Ligandenmischungen wie **20a/21d**, **20a/42a** oder **21a/42a** (95, 89 bzw. 87 % *ee*). Auch hier trat der zuvor beobachtete Trend bezüglich der Kombination eines kleinen Liganden mit einem sterisch anspruchsvollen Liganden auf. Eine Ausnahme von dieser Regel ist die Hetero-Kombination **20j/21d** (97.4 % *ee*) im Vergleich zum zuvor getesteten Ligandenpaar **20a/21d** (95 % *ee*).<sup>[94]</sup>

Dimethylitaconat (**10**) ist der dritte in der ersten Studie untersuchte Olefintyp.<sup>[41a]</sup> Die in Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse der Hydrierung von **10** zum chiralen Diester

**Tabelle 4:** Rh-katalysierte Hydrierung von **10**.<sup>[a]</sup><sup>[41a]</sup>

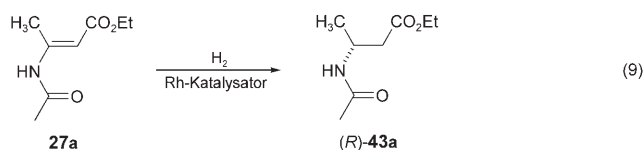
Nr.	Liganden	<i>ee</i> [%] (Konfig.)
<b>Homo-Kombinationen</b>		
1	( <i>R</i> )- <b>21a</b> / <i>(R)</i> - <b>21a</b>	90.2 ( <i>R</i> )
2	( <i>R</i> )- <b>21b</b> / <i>(R)</i> - <b>21b</b>	71.4 ( <i>R</i> )
3	( <i>R</i> )- <b>21c</b> / <i>(R)</i> - <b>21c</b>	21.9 ( <i>R</i> )
4	( <i>R</i> )- <b>21d</b> / <i>(R)</i> - <b>21d</b>	57.3 ( <i>R</i> )
5	( <i>R</i> )- <b>21e</b> / <i>(R)</i> - <b>21e</b>	28.8 ( <i>R</i> )
<b>Hetero-Kombinationen</b>		
6	( <i>R</i> )- <b>21a</b> / <i>(R)</i> - <b>21b</b>	82.4 ( <i>R</i> )
7	( <i>R</i> )- <b>21a</b> / <i>(R)</i> - <b>21c</b>	88.6 ( <i>R</i> )
8	( <i>R</i> )- <b>21a</b> / <i>(R)</i> - <b>21d</b>	96.4 ( <i>R</i> )
9	( <i>R</i> )- <b>21b</b> / <i>(R)</i> - <b>21d</b>	92.2 ( <i>R</i> )
10	( <i>R</i> )- <b>21c</b> / <i>(R)</i> - <b>21d</b>	69.1 ( <i>R</i> )
11	( <i>R</i> )- <b>21c</b> / <i>(R)</i> - <b>21e</b>	50.0 ( <i>R</i> )
12	( <i>R</i> )- <b>21d</b> / <i>(R)</i> - <b>21e</b>	57.4 ( <i>R</i> )

[a] Für alle Reaktionen wurde das Rh/P-Verhältnis konstant bei 1:2 gehalten und als Rh/Substrat-Verhältnis 1:1000 gewählt. Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *p*(H<sub>2</sub>) = 1.3 bar; *T* = 20 °C; Reaktionsdauer: 20 h; Umsatz: 100 %.

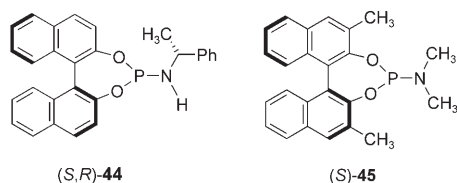
**11** zeigen, dass der Effekt des Mischens auch in diesem Fall erheblich ist. Außerdem konnte hierbei erneut gezeigt werden, dass durch geeignete Wahl der Mischungen nicht nur die Enantioselektivität, sondern auch die Hydrierungsgeschwindigkeit zunimmt.

Diese und andere Befunde zeigen, dass es sich bei der Zunahme der Enantioselektivität und der Reaktionsgeschwindigkeit durch die Verwendung von Mischungen chiraler einzähniger Liganden nicht um vereinzelt auftretende Zufallsentdeckungen handelt, sondern um ein neues Prinzip in der kombinatorischen asymmetrischen Katalyse. Nach unseren ersten Berichten erschien ein Artikel von Feringa et al., der die Vorzüge von Mischungen bestimmter Binol-

Phosphoramidite für die asymmetrische Rh-katalysierte Hydrierung des  $\beta$ -Acylaminoacrylats **27a** zum  $\beta$ -Aminosäurederivat (*R*)-**43a** beschreibt [Gl. (9)].<sup>[95]</sup>

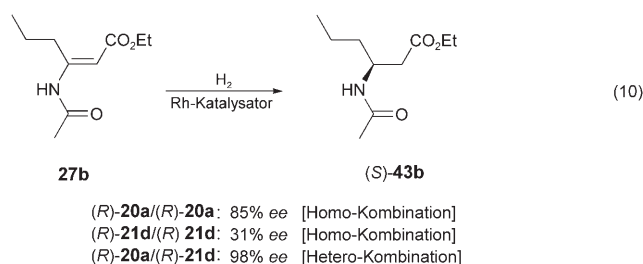


Bei Verwendung der herkömmlichen Binol-Phosphoramidit-Liganden **22** mit üblicher R-Gruppe am Stickstoffatom (z. B. R = CH<sub>3</sub>) wurden keine bemerkenswerten Effekte festgestellt. Im Unterschied dazu ergab eine 1:1-Mischung der strukturell modifizierten Binol-Derivate (*S,R*)-**44** und (*S*)-**45**

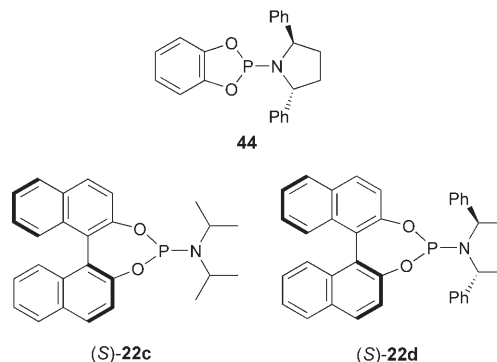


bei der Hydrierung des Substrats **27** einen *ee*-Wert von 91 % (*R*), während sich die Homo-Kombinationen nur als mittelmäßige Liganden mit *ee*-Werten von nur 80 % (*R*) und 54 % (*R*) erwiesen.<sup>[95]</sup> Die Erhöhung der Enantioselektivität ist hier zwar gering, aber dennoch erwähnenswert. Obwohl die Hetero-Kombination drei Chiralitätselemente enthält, wurden die anderen möglichen diastereomeren Kombinationen nicht untersucht, bei denen kooperative oder nichtkooperative Effekte<sup>[53]</sup> auftreten können.

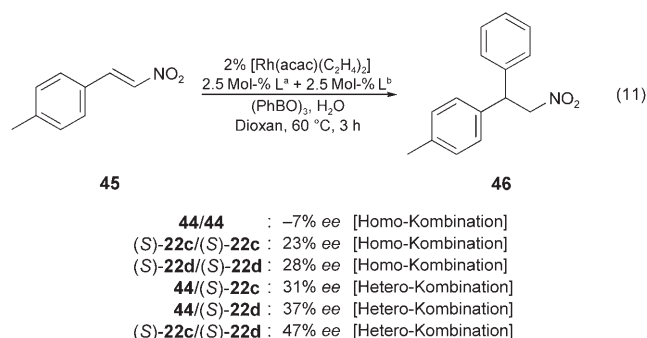
Im Vergleich zur besten aus dieser Studie hervorgegangenen Hetero-Kombination (*S,R*)-**44**/*(S)*-**45** bilden die von uns beschriebenen Mischungen geeigneter Phosphite **20** und Phosphonite **21** deutlich effizientere Ligandensysteme für die asymmetrische Rh-katalysierte Hydrierung der wichtigen  $\beta$ -Acylaminoacrylate **27**.<sup>[96]</sup> Außer Substrat **27a** wurden vier weitere Verbindungen hydriert, wobei in allen Fällen *ee*-Werte > 98 % erreicht wurden. Die besten Ergebnisse wurden durch die Kombination eines Binol-Phosphits, das einen relativ kleinen Substituenten am Phosphorzentrum aufweist (**20a**), mit einem sterisch anspruchsvollen Phosphonit (**21d**) erzielt. An dieser Stelle sei nur ein Beispiel aufgeführt [Gl. (10)]. Für weitere Fälle sei der interessierte Leser auf die Primärliteratur verwiesen.<sup>[96]</sup> In allen Beispielen führen *R*-Liganden zu *S*-Produkten.



Das Prinzip, einzähnige Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen zu verwenden, ist nicht auf die asymmetrische Hydrierung beschränkt.<sup>[41]</sup> So wurde es z. B. auf die asymmetrische Rh-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren angewendet.<sup>[97]</sup> Diese nützliche Reaktion wurde ursprünglich von Miyaura, Hayashi et al.<sup>[98]</sup> entwickelt und von anderen angewendet.<sup>[99]</sup> In dieser Studie wurden mit den Phosphoramiditen **44**, (*S*)-**22c** und (*S*)-**22d**



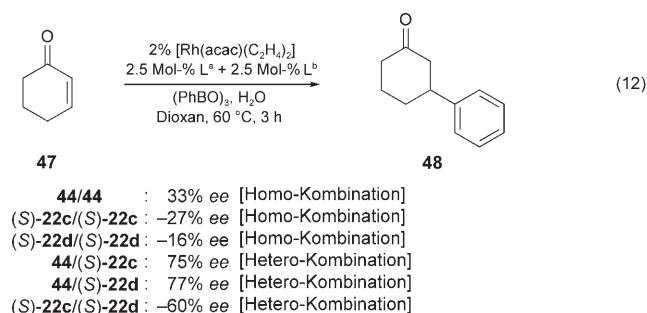
nur drei verschiedene einzähnige P-Liganden getestet. Für das ursprünglich als Michael-Akzeptor verwendete Nitrostyrol **45**<sup>[97]</sup> ist der Effekt der Ligandenmischungen deutlich zu erkennen, allerdings sind die Ergebnisse kaum von praktischem Nutzen [Gl. (11)].



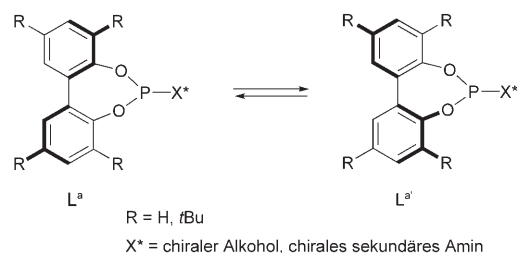
Beim Einsatz von Enonen wie **47** war der Mischeffekt stark, jedoch auch hier nicht von praktischem Nutzen.<sup>[97]</sup> Die Homo-Kombination **44/44** stellt ein schwaches Ligandensystem dar (*ee*-Wert des Produkts **48**: 33 %). Die anderen Homo-Kombinationen (*S*)-**22c**/*(S)*-**22c** (-27% *ee*) und (*S*)-**22d**/*(S)*-**22d** (-16% *ee*) liefern ähnlich schlechte Ergebnisse, allerdings mit entgegengesetzter Enantioselektivität. Interessanterweise wird mit der Hetero-Kombination **44**/*(S)*-**22d** eine Enantioselektivität von 77% *ee* erreicht, während die Kombination (*S*)-**22c**/*(S)*-**22d** einen *ee*-Wert von -60% zu Folge hat [Gl. (12)]. Während also die eine Homo-Kombination ein bestimmtes Enantiomer (+) begünstigt und die andere das spiegelbildliche Produkt (-), wird für die entsprechende Kombination der beiden eine Verstärkung der Enantioselektivität zu höheren Absolutwerten im Zuge eines synergistischen Effekts beobachtet.<sup>[97]</sup> Herkömmliche Übergangs-



metallkatalysatoren sind zwar deutlich besser,<sup>[98,99]</sup> jedoch sind diese Befunde von theoretischem Interesse und deuten außerdem darauf hin, dass mit größeren Bibliotheken ein-zähliger Liganden präparativ nützliche Enantioselektivitäten erzielt werden könnten.



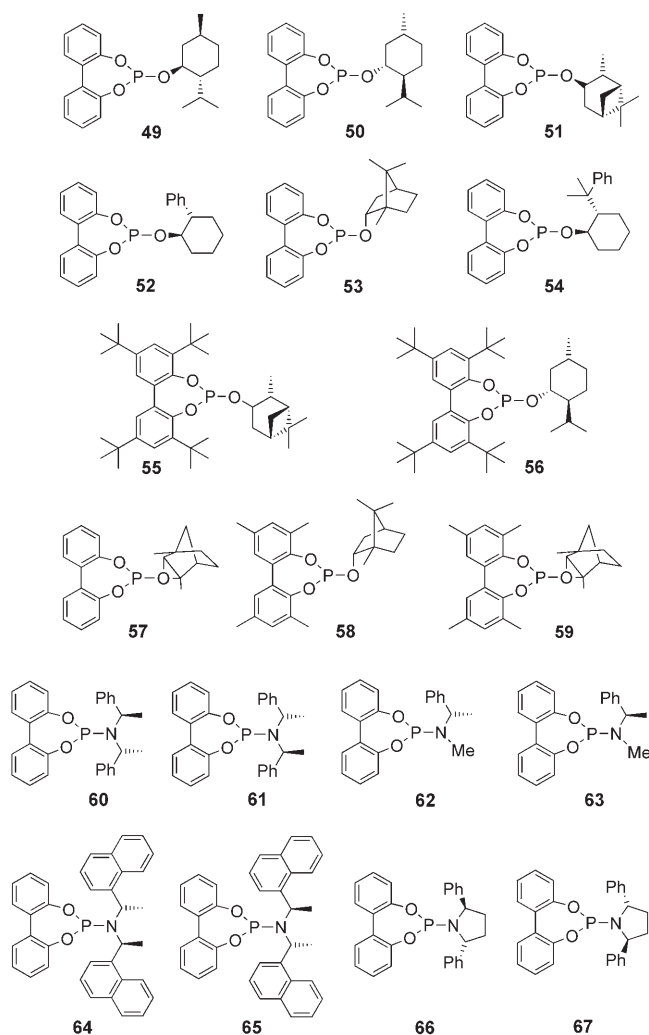
In einer interessanten Ausweitung des Konzepts der Ligandenmischungen nutzten Gennari et al. die dynamischen Eigenschaften von Liganden mit fluxionalen axial-chiralen (tropo-)Einheiten und einem kovalent gebundenen konfigurationsstabilen Bestandteil (siehe Abschnitt 2) für Rh-katalysierte Hydrierungen von Olefinen (Schema 7).<sup>[100]</sup> Bei



**Schema 7.** Chirale Phosphorliganden, die aus einem chiralen P-gebundenen Alkohol oder sekundären Amin und einer flexiblen (tropo-)P-gebundenen Biphenoleinheit aufgebaut sind.<sup>[100]</sup>

Verwendung eines einzelnen Liganden sind zwei diastereomere Homo-Kombinationen,  $[ML^aL^a]$  und  $[ML^bL^b]$ , sowie die Hetero-Kombination  $[ML^aL^b]$  möglich. Dementsprechend liegen drei Diastereomere in der Mischung vor, die wahrscheinlich jeweils unterschiedliche katalytische Profile in Bezug auf Aktivität und Enantioselektivität aufweisen (was jedoch wegen der schnellen gegenseitigen Umwandlung nicht bestimmt werden kann). Außerdem ist nicht zu erwarten, dass ein statistisches Verhältnis (1:1:2) der drei Spezies vorliegt, da die relativen Anteile thermodynamisch bestimmt sind. Werden zwei solche Liganden  $L^a$  und  $L^b$  gleichzeitig verwendet, so können bis zu zehn Spezies gebildet werden:  $[ML^aL^a]$ ,  $[ML^aL^b]$ ,  $[ML^bL^a]$ ,  $[ML^bL^b]$ ,  $[ML^aL^a]$ ,  $[ML^bL^b]$ ,  $[ML^aL^b]$ ,  $[ML^bL^a]$ ,  $[ML^aL^b]$  und  $[ML^bL^a]$ .<sup>[100]</sup>

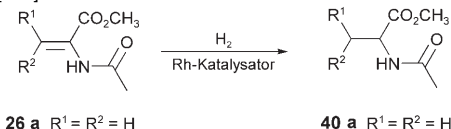
In einer weiteren Studie wurden Verbindungen wie **49–67** als Liganden für die Rh-katalysierte Hydrierung von **26a** verwendet.<sup>[100]</sup> Insgesamt wurden 85 Reaktionen durchgeführt, was nur einem Bruchteil der möglichen Ligandenkombinationen entspricht. Wie aus den repräsentativen Bei-



spielen in Tabelle 5 ersichtlich, führte keine Homo-Kombination der Liganden **49–67** zu einem guten Ergebnis; einige wurden von der Liste gestrichen. Tabelle 5 enthält auch einen Teil der Daten von Versuchen mit Ligandenmischungen, die zeigen, dass bestimmte Phosphit/Phosphoramidit-Kombinationen zu den besten Ergebnissen führen.<sup>[100]</sup> Mit einem *ee*-Wert von 87% ist **52/61** die beste Kombination (Tabelle 5, Nr. 20). Mit den entsprechenden Homo-Kombinationen wurden hingegen nur 53 und 52% *ee* erreicht (Tabelle 5, Nr. 4 bzw. 10). Es ist auch offensichtlich, dass es sich bei **52/61** um die kooperative Kombination handelt, da mit **52/60** ein *ee*-Wert von nur 35% resultiert (Tabelle 5, Nr. 19). Ähnliche Befunde wurden bei der Hydrierung anderer Substrate erhalten.<sup>[6e,100]</sup>

Aus praktischer Sicht wird die asymmetrische Hydrierung von **26a** am besten auf herkömmliche Art und Weise mit einem einzigen Liganden durchgeführt. Hierzu könnte beispielsweise Phosphit **20** verwendet werden, das sich in einer Bibliothek von Derivaten mit unterschiedlichen RO-Gruppen am Phosphorzentrum als der beste Ligand erwies (alternativ könnten auch Phosphonite **21** oder Phosphoramidite **22** eingesetzt werden). Dies gilt für das genannte Beispiel, muss jedoch nicht in allen Fällen so sein. Die Bedeutung der vor-

**Tabelle 5:** Ausgesuchte Beispiele der Rh-katalysierten Hydrierung des Olefins **26a** mit chiralen tropos-P-Liganden.<sup>[a]</sup> Für die komplette Tabelle siehe Lit. [100].



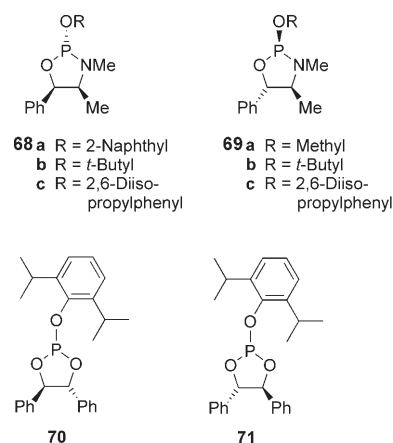
Nr.	Liganden	Umsatz [%]	ee [%] (Konfig.)
Homo-Kombinationen			
1	<b>49</b>	100	11 (S)
2	<b>50</b>	100	11 (R)
3	<b>51</b>	100	25 (R)
4	<b>52</b>	80	53 (S)
5	<b>53</b>	100	55 (R)
6	<b>54</b>	100	48 (R)
7	<b>55</b>	100	0
8	<b>56</b>	100	36 (S)
9	<b>60</b>	7	52 (R)
10	<b>61</b>	7	52 (S)
11	<b>62</b>	100	44 (S)
12	<b>63</b>	100	44 (R)
13	<b>64</b>	15	0
14	<b>65</b>	15	0
15	<b>66</b>	30	13 (S)
16	<b>67</b>	30	13 (R)
Hetero-Kombinationen			
17	<b>49/60</b>	50	72 (R)
18	<b>51/61</b>	40	73 (S)
19	<b>52/60</b>	100	35 (R)
20	<b>52/61</b>	100	87 (S)

[a] Bedingungen:  $[Rh(cod)_2]BF_4$  (0.002 mmol); Ligand (0.004 mmol); **26a** (0.2 mmol);  $p(H_2) = 1$  bar; Raumtemperatur; 60 h;  $CH_2Cl_2$  als Lösungsmittel.

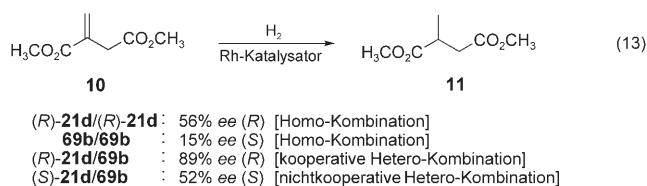
liegenden Arbeit besteht in der Demonstration eines neuen Konzepts und dem dabei gewonnenen mechanistischen Verständnis. Ausführliche kinetische Untersuchungen wurden miteinbezogen und führten zu einem nützlichen mathematischen Modell.<sup>[100]</sup> Das gleiche System wurde für Rh-katalysierte Miyaura-Hayashi-Reaktionen,<sup>[98]</sup> z. B. **47**→**48**,<sup>[101]</sup> getestet. Bei Verwendung der Hetero-Kombination **54/67** wurden Enantioselektivitäten von bis zu 95 % ee beobachtet, während die entsprechenden Homo-Kombinationen nur zu 70 und 36 % ee führten.

In einer weiteren Studie wurde demonstriert, dass strukturell sehr unterschiedliche Arten chiraler einzähniger P-Liganden ebenfalls als Mischungen eingesetzt werden können.<sup>[102]</sup> Zu diesen zählen unter anderem von Ephedrin- und Pseudoephedrin abgeleitete Oxazaphospholidine der Typen **68** und **69**, die zu einer Verbindungsklasse gehören, deren Repräsentanten bereits von Alexakis et al. in Reinform als Liganden für Cu-katalysierte konjugierte Additionen und andere Reaktionen verwendet wurden.<sup>[103]</sup> Für eine Studie mit Ligandenmischungen wurde diese kleine Bibliothek um die  $C_2$ -symmetrischen Phosphite **70** und **71** (mit *R,R*- bzw. *S,S*-Konfiguration) auf insgesamt acht Liganden erweitert.<sup>[102]</sup>

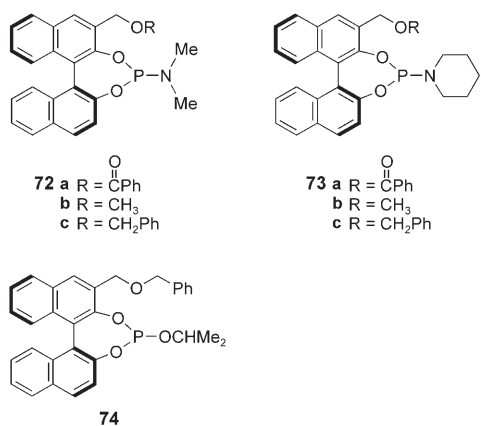
Die Leistungsfähigkeit dieser Liganden als Homo-Kombinationen erwies sich für die Rh-katalysierte Hydrierung von



Substraten wie **10** als dürtig (0–56 % ee).<sup>[102]</sup> Einige Verbesserungen konnten durch paarweises Mischen erreicht werden. Die besten Ergebnisse wurden jedoch mit einer Mischung erzielt, deren eine Komponente ein von Binol abgeleitetes Monophosphonit ist, wie beispielsweise bei (*R*)-**21d/69b** mit dem für das Produkt **11** ein ee-Wert von 89 % (*R*) erreicht wird [Gl. (13)]. Diese Befunde sind umso beachtenswerter, als mit einer der Homo-Kombinationen die entgegengesetzte Enantioselektivität induziert wird. Die diastereomere Hetero-Kombination (*S*)-**21d/69b** ergibt eine erheblich niedrigere Enantioselektivität (52 % ee (*S*)) und stellt daher den nichtkooperativen Fall dar.<sup>[102]</sup>

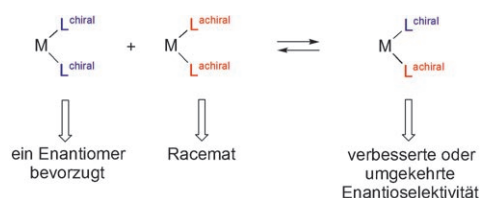


Wie bereits in Abschnitt 2 diskutiert, führt die chemische Veränderung von Binol zu größerer struktureller Diversität der entsprechenden P-Liganden, erfordert jedoch zusätzlichen Synthesaufwand. Falls nur eine Naphthyleinheit des Binols modifiziert wird, hat dies die Aufhebung der  $C_2$ -Symmetrie zur Folge, sodass die P-Atome der entsprechenden Phosphite, Phosphonite oder Phosphoramidite zu Stereozentren werden ( $P_R$  oder  $P_S$ ); dadurch entstehen zwei Diastereomere. In der Hoffnung, dass ein näher am Rh-Zentrum befindliches Stereozentrum eine besondere Auswirkung hat, stellten wir solche Verbindungen her (z. B. **72–74**).<sup>[104]</sup> Die Homo-Kombinationen der reinen Liganden erwiesen sich für Hydrierungen von Olefinen, z. B. **26a**→**40a**, als recht effiziente Liganden und ergaben ee-Werte von 97 bis > 99 %. In einigen Fällen wurde der ungewöhnliche Effekt festgestellt, dass eine Mischung von Diastereomeren, die sich nur durch die jeweilige Konfiguration am Phosphorzentrum unterscheiden, wirksamer ist als beide der entsprechenden Homo-Kombinationen. Das interessante Forschungsgebiet der Liganden mit stereogenen Phosphorzentren<sup>[105]</sup> wurde im vorliegenden Zusammenhang noch nicht systematisch erforscht.



### 3.2.2. Mischungen eines chiralen und eines achiralen P-Liganden

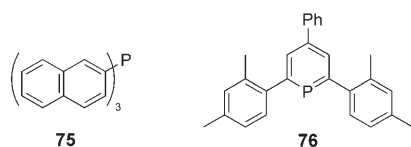
Wir erwogen früh auch die Verwendung von Mischungen chiraler und achiraler Liganden für Rh-katalysierte Hydrierungen (Schema 8).<sup>[41b,c,42,62c,d]</sup> Dieser Ansatz widerspricht



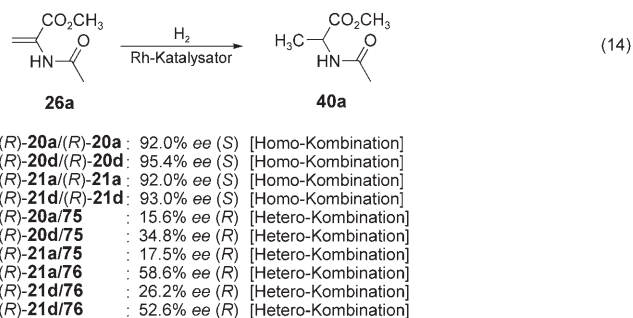
**Schema 8.** Das Konzept der Verwendung von Mischungen einzähniger chiraler und achiraler Liganden für Übergangsmetall(M)-katalysierte asymmetrische Reaktionen.<sup>[41b,c,42,62c,d]</sup>

zunächst der Intuition, da eine der Homo-Kombinationen der Mischung achiral ist und gezwungenermaßen ein racemisches Produkt zur Folge hat. Wie bereits zuvor kann es jedoch auch hier sein, dass die Hetero-Kombination reaktiver und enantioselektiver ist als die reinen Liganden und somit das Ergebnis der Reaktion bestimmt. Da eine große Zahl kostengünstiger achiraler P-Liganden zur Verfügung steht, ist problemlos eine breite Diversität durch Hetero-Kombinationen zugänglich.

Zuerst wurden Vertreter der drei von Binol abgeleiteten P-Ligandenklassen **20–22** jeweils als Mischungen mit verschiedenen achiralen einzähnigen P-Liganden wie **75** oder **76**

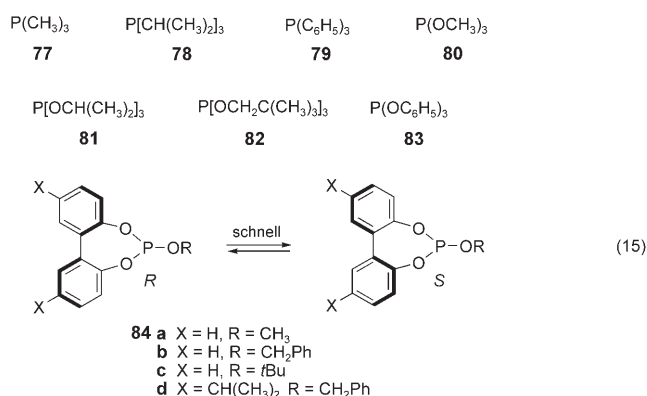


und einem fluxionalen (tropos-)Phosphit für die Modellhydrierung **26a**→**40a** getestet [Gl. (14)].<sup>[42]</sup> In den meisten Fällen sank die Enantioselektivität, was auch nicht weiter überrascht. In mehreren Fällen jedoch wurde bei Verwen-



dung achiraler Liganden als einer der Komponenten eine Umkehrung der Enantioselektivität beobachtet, besonders bei Mischungen von **20** mit Tris(2-naphthyl)phosphan (**75**) oder dem Phosphinin **76**. Beispielsweise ist die Homo-Kombination (R)-**21a**/(R)-**21a** ein brauchbares Ligandensystem für die Hydrierung von **26a** (92.0% ee (S)), während die Hetero-Kombination **21a**/**76** zu entgegengesetzter Enantioselektivität führt (58.5% ee (R)).<sup>[42]</sup> Energetisch ist ein solcher Sprung dramatisch ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), was zeigt, dass es sich um einen ausgeprägten Effekt der Ligandenmischung handelt. Um ein Produkt entgegengesetzter absoluter Konfiguration zu erhalten, ist es natürlich besser, die enantiomere Form der von Binol abgeleiteten Liganden (S)-**20** oder (S)-**21** zu verwenden, was zu deutlich höheren Enantioselektivitäten führt. Ungeachtet dessen sind die obigen Ergebnisse von theoretischem Interesse und bilden die Grundlage für die weitere Forschung mit anderen Mischungen chiraler und achiraler einzähniger Liganden.<sup>[41b,c,62c,d]</sup>

Bei der systematischeren Anwendung des Konzepts der Verwendung von Mischungen chiraler und achiraler einzähniger P-Liganden wurden einige beachtenswerte Beobachtungen gemacht.<sup>[41b,c]</sup> In dieser Studie wurden  $\beta$ -N-Acylaminoacrylate **27** als Modellssubstrate sowie Phosphit **20a** und Phosphonit **21d** als chirale P-Liganden verwendet. Zusätzlich zu den achiralen P-Liganden **77–83** wurden auch die fluxionalen, von Diphenol abgeleiteten (tropos-)Phosphite **84a–d** (Abschnitt 2) verwendet [Gl. (15)]. Tabelle 6 fasst die Er-



gebnisse dieser relativ kleinen kombinatorischen Untersuchung zur Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung des Olefins **27a** zusammen.<sup>[41c]</sup> Die Verwendung von *tert*-Butylphosphonit **21d** als chiraalem Liganden einer Hetero-Kombi-

**Tabelle 6:** Rh-katalysierte Hydrierung von Olefin **27 a**.<sup>[41]</sup> (*R*)-Binol-Derivate führen zum Produkt (*S*)-**43 a**.<sup>[41c]</sup>

Nr.	Liganden	Umsatz [%]	ee [%]
<b>Homo-Kombinationen</b>			
1	<b>20 a</b>	95	75
2	<b>21 d</b>	83	45
<b>Hetero-Kombinationen</b>			
3	<b>20 a/78</b>	51	50
4	<b>20 a/79</b>	92	14
5	<b>20 a/80</b>	100	30
6	<b>20 a/81</b>	96	30
7	<b>20 a/82</b>	100	81
8	<b>20 a/83</b>	84	79
9	<b>20 a/84 a</b>	83	73
10	<b>20 a/84 b</b>	92	67
11	<b>20 a/84 c</b>	57	83
12	<b>20 a/84 d</b>	97	65
13	<b>21 d/77</b>	46	51
14	<b>21 d/78</b>	67	17
15	<b>21 d/79</b>	98	5
16	<b>21 d/80</b>	99	84
17	<b>21 d/81</b>	100	16
18	<b>21 d/82</b>	89	45
19	<b>21 d/83</b>	91	88
20	<b>21 d/84 a</b>	100	98
21	<b>21 d/84 b</b>	100	98
22	<b>21 d/84 c</b>	10	7
23	<b>21 d/84 d</b>	99	94

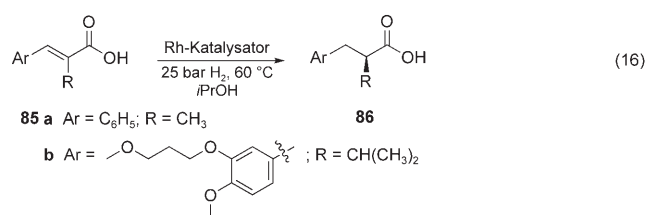
[a] Bedingungen:  $p(\text{H}_2) = 60 \text{ bar}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Raumtemperatur; 20 h; Rh/**27 a** = 1:50;  $\text{L}^a/\text{L}^b = 1:1$ ; Rh/Liganden gesamt = 1:2.

nation mit einem achiralen Partner führt zu ausgeprägten Effekten. Die Homo-Kombination **21 d** ergibt einen *ee*-Wert von nur 45 %. Bei Verwendung einer 1:1-Mischung von **21 d** und Trimethylphosphit (**80**) oder Triphenylphosphit (**83**) steigt der *ee*-Wert auf 84 bzw. 88 % (Tabelle 6, Nr. 16 und 19).<sup>[41c]</sup> Werden konfigurationslabile fluxionale Phosphite **84** in Kombination mit **21 d** verwendet, so werden noch höhere Enantioselektivitäten möglich. Dementsprechend führen **21 d/84 a**, **21 d/84 b** und **21 d/84 d** zu *ee*-Werten von 98, 98 bzw. 94 % (Tabelle 6, Nr. 20, 21 und 23). Im Unterschied dazu ergibt das sterisch anspruchsvolle fluxionale Phosphit **84 c** in Kombination mit dem sperrigen Phosphonit **21 d** ein fast racemisches Produkt (Tabelle 6, Nr. 22). Dies erinnert an das Verhalten von zwei sterisch anspruchsvollen chiralen P-Liganden (Abschnitt 3.2.1). Ähnliche Effekte wurden bei der Hydrierung von anderen  $\beta$ -Acylaminoacrylaten **27** und von Itaconat **10** beobachtet. Zum Beispiel führt Ligand **21 d** (als Homo-Kombination) bei der Hydrierung von **10** zu einem *ee*-Wert von 77 %, während sich bei Verwendung der Mischungen **21 d/83** oder **21 d/84 a** die Enantioselektivität in beiden Fällen auf 94 % verstärkt.<sup>[41c]</sup>

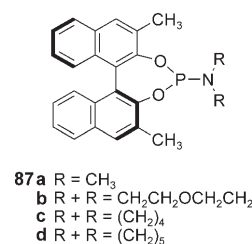
Der Einsatz stereochemisch fluxionaler (tropo-)Phosphite **84** bedarf einer besonderen Anmerkung. Obwohl noch

nicht mit letzter Sicherheit bewiesen, ist es wahrscheinlich, dass die katalytisch aktive Spezies der Hetero-Kombination **21 d/84** jene ist, in der beide Liganden die gleiche absolute Konfiguration haben. Wird beispielsweise (*R*)-**21 d** als die chirale Komponente verwendet, so kann man davon ausgehen, dass die kooperative und somit aktivere Kombination (*R*)-**21 d**/(*R*)-**84 a** den Reaktionsverlauf bestimmt und nicht die nichtkooperative und vermutlich weniger aktive diastereomere Hetero-Kombination (*R*)-**21 d**/(*S*)-**84 a**. In einem gewissen Sinne ist die zusätzliche chirale Information von (*R*)-**84** „gratis“, da keine Racematspaltung notwendig ist. Dieses Phänomen wurde (für andere Fälle) bereits in den Abschnitten 2 und 3.1 diskutiert.<sup>[50,54–61]</sup>

Im Anschluss an diese Studien haben Feringa et al. das Konzept auf die Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren des Typs **85** zu chiralen Derivaten der Dihydrozimtsäure **86** angewendet [Gl. (16)].<sup>[106]</sup> Diese sind wichtige Zwischenpro-



dukte der Synthese bioaktiver Verbindungen wie Renin-Inhibitoren,  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren, Enkephalinase-Inhibitoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten und Opiod-Antagonisten. Einige von Binol abgeleitete Phosphoramidite **22** mit verschiedenen achiralen und chiralen R-Gruppen in der Amino-Einheit wurden zunächst in entsprechenden Mischungen mit Triphenylphosphan (**79**) zur Hydrierung des Substrats **85 a** getestet. Leider waren die Verbesserungen der Enantioselektivität dürftig. Im Unterschied dazu führten die *ortho*-Dimethylderivate **87 a–d** beim Einsatz als Mischung mit

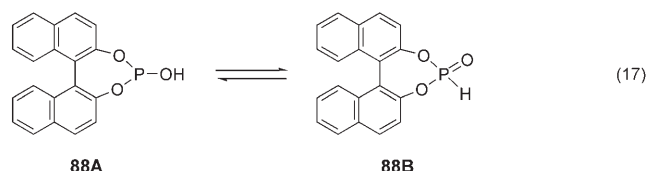


Triphenylphosphan (**79**) zu deutlich positiven Effekten.<sup>[106]</sup> Die Homo-Kombination des Liganden **87 d** beispielsweise ergab nur racemisches Produkt **86 a** bei niedriger Reaktionsgeschwindigkeit; dagegen sorgte die Hetero-Kombination **79/87 d** für eine schnelle und quantitative Reaktion mit einem *ee*-Wert von 85 %. Durch Veränderung des achiralen Phosphans sind weitere Verbesserungen möglich: So führte die Hetero-Kombination mit Tris(xyl)phosphan und **87 d** zu einem *ee*-Wert von 92 %. In anderen Fällen konnten beim Einsatz industriell relevanter Substrate wie **85 b** sogar noch höhere



Enantioselektivitäten erreicht werden. DSM hat unsere Technologie<sup>[41b]</sup> verwendet und demonstriert, dass eine Maßstabsvergrößerung für industrielle Anwendungen problemlos möglich ist, z. B. bei der Herstellung der wichtigen Zwischenverbindung **86b**, die bei der Synthese des Renin-Inhibitors Aliskerin Anwendung findet.<sup>[107]</sup> Ähnliche Entwicklungen wurden anschließend auch für andere Substratklassen wie *N*-Formyldehydroaminoester<sup>[108a]</sup> und 2-(Acetylaminoethyl)-3-arylacrylsäureester<sup>[108b]</sup> berichtet.

Im Rahmen einer kürzlich durchgeführten Untersuchung berichteten wir über den bemerkenswerten Effekt, der durch Mischen von chiralen und achiralen einzähnigen P-Liganden hervorgerufen wird, in diesem Fall bei der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung prochiraler Ketimine.<sup>[109]</sup> Hierfür sind nur wenige chirale Ligandensysteme bekannt, die Zugang zu *ee*-Werten von mehr als 90 % ermöglichen, was darauf hindeutet, wie anspruchsvoll diese enantioselektiven Umsetzungen sind.<sup>[110]</sup> Dieser Herausforderung begegneten wir mit der Verwendung des billigen Phosphorigsäurediesters **88** als chiraler Komponente in Verbindung mit verschiedenen achiralen einzähnigen P-Liganden. Es ist bekannt, dass Phosphorigsäurediester in einem Gleichgewicht  $P^V \rightleftharpoons P^{III}$  vorliegen, in dem die fünfwertige Form  $P^V$  wie bei **88B** bevorzugt ist [Gl. (17)]. Man kennt jedoch auch Beispiele, in denen



Übergangsmetalle an die dreiwertige Form des P-Atoms gebunden sind, wie mithilfe von Kristallstrukturen und spektroskopischen Daten belegt werden konnte.<sup>[111]</sup> Wir hatten bereits zuvor beobachtet, dass dies auch bei der Komplexbildung von  $PtCl_2$  mit (*S*)-**88A** der Fall ist und diese Gesetzmäßigkeit mit der Röntgenstrukturanalyse der in Gegenwart von  $NEt_3$  gebildeten Verbindung belegt.<sup>[112]</sup> Zwei (*S*)-**88A**-Moleküle werden an das Metall gebunden, wobei die Hydroxygruppen, die aufgrund der Gegenwart des Platins acider sind, durch  $NEt_3$  deprotoniert werden (Abbildung 9). Für den Fall des  $PdCl_2$ -Komplexes in Abwesenheit von  $NEt_3$  ergibt sich eine dimere Struktur (Abbildung 10).

Nach diesen Beobachtungen vermuteten wir, dass im Falle des entsprechenden Ir-Komplexes in Abwesenheit von  $NEt_3$  die acidere Hydroxygruppe das Stickstoffatom der Ketimine protonieren und aktivieren könnte.<sup>[109,112]</sup> Als erstes wurden aufwändige diastereoselektive Hydrierungen von prochiralen Ketiminen durchgeführt (Abschnitt 4); Triphenylphosphan (**79**;  $L^b$ ) wurde als achiraler Ligand in Kombination mit **88** ( $L^a$ ) gewählt, da hierbei die besten Ergebnisse erhalten wurden.<sup>[109]</sup> Die Ketimine **89a–d** wurden Ir-katalysiert zu den chiralen Aminen **90a–d** hydriert [Gl. (18)]. Der chirale Ligand **88** alleine führt zu schlechten Ergebnissen (7–36 % *ee*), aber als Bestandteil der Hetero-Kombination **79/88** mit dem achiralen Triphenylphosphan ergibt er *ee*-Werte von 88–92 %.<sup>[109]</sup> Die Verwendung von (*R*)-**88** in der Hetero-

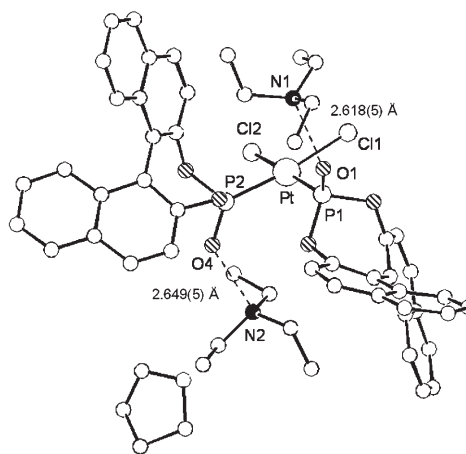


Abbildung 9. Molekülstruktur von  $[PtCl_2\{(S)\text{-88A}\}_2(NEt_3)_2]$ , in der die  $N\cdots O$ -Wasserstoffbrücken gezeigt sind.<sup>[112]</sup>

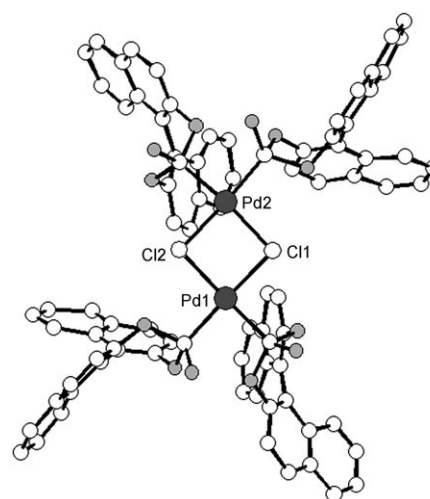
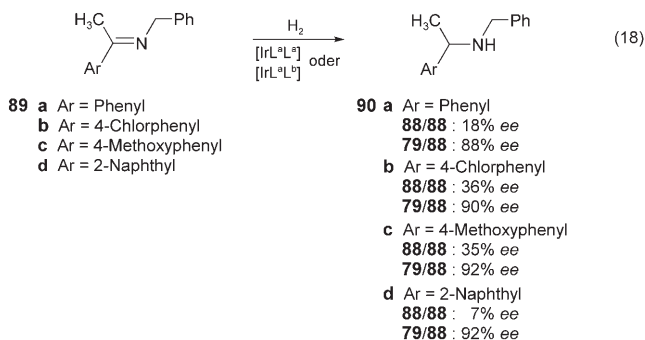


Abbildung 10. Molekülstruktur von dimerem  $[PdCl_2\{(S)\text{-88A}\}_2]$ .<sup>[62c]</sup>

Kombination liefert *S*-konfigurierte Produkte **90**. Dieses Katalysatorsystem kann also mit anderen Methoden konkurrieren.<sup>[110]</sup> Das Taddol-Analogon von **88** wurde für asymmetrische stöchiometrische Michael-Additionen,<sup>[113]</sup> als Ligand in Cu-katalysierten konjugierten Additionen<sup>[114]</sup> und für die Ir-katalysierte Ketiminreduktion (bis zu 83 % *ee*)<sup>[115]</sup> verwendet.

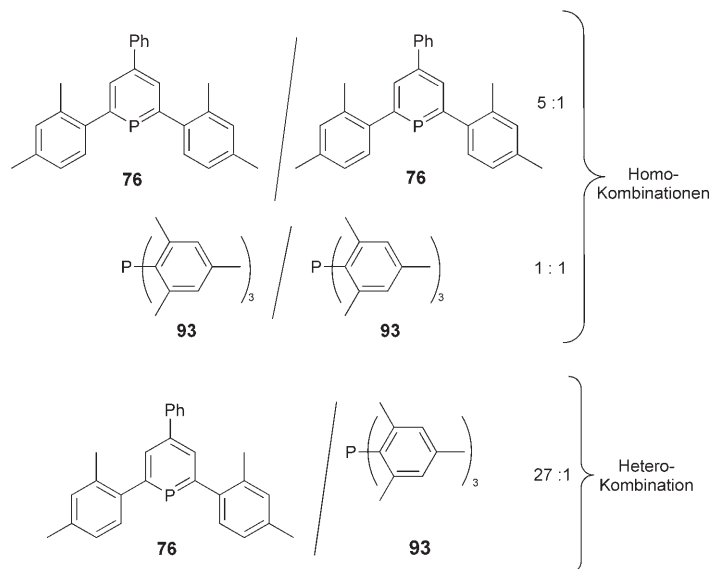
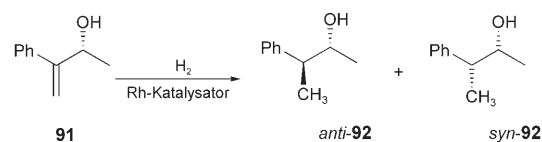


#### 4. Kontrolle der Diastereoselektivität mithilfe von Mischungen einzähniger P-Liganden

Wir haben das kombinatorische Konzept der Nutzung von Mischungen einzähniger P-Liganden für enantioselective Prozesse auf die Kontrolle der Diastereoselektivität ausgeweitet.<sup>[90,109]</sup> Dabei handelt es sich um chemische Reaktionen, die sich durch das Substrat steuern lassen; bei diesen Reaktionen beeinflusst eine vorhandene stereochemische Information die Bildung eines neuen stereogenen Zentrums (1,*n*-asymmetrische Induktion).<sup>[116]</sup> Es wurde schon früher gezeigt, dass das Ausmaß der Diastereoselektivität von der Art des Reagens oder Katalysators abhängt. In einigen Untersuchungen wurden chirale Reagentien oder Katalysatoren verwendet, obwohl dies mit einem größeren Aufwand verbunden ist. In solchen Fällen tritt das Phänomen der Kooperativität/Nichtkooperativität auf.<sup>[53]</sup> In einer Studie zur Nutzung von Ligandenmischungen wurde die Rh-katalysierte Hydrierung des Allylalkohols **91** untersucht, bei der das traditionelle Problem der 1,2-asymmetrischen Induktion zu lösen ist.<sup>[90]</sup> Es ist zu erwarten, dass 1,3-Allylspannung den stereochemischen Reaktionsverlauf bestimmt und zur bevorzugten Bildung des *anti*-Diastereomers **92** führt.<sup>[117]</sup> Dies ist tatsächlich so, jedoch hängt die Höhe der Diastereoselektivität von der Art der Liganden ab. Wir untersuchten eine Bibliothek, die sich aus dem paarweisen Mischen von 21 üblichen, vorwiegend achiralen einzähnigen P-Liganden ergab.<sup>[90]</sup> Obwohl insgesamt 210 unterschiedliche Hetero-Kombinationen möglich sind, wurden nur 150 Reaktionen durchgeführt; diese lieferten 15–20 positive Treffer. Es handelt sich dabei um jene Hetero-Kombinationen, die eine höhere Diastereoselektivität zeigen als beide entsprechenden Homo-Kombinationen. Einige dieser Treffer führten zu sehr hoher Diastereoselektivität.<sup>[90]</sup> Schema 9 zeigt ein Beispiel, in dem das optimierte *anti/syn*-Verhältnis 27:1 beträgt.

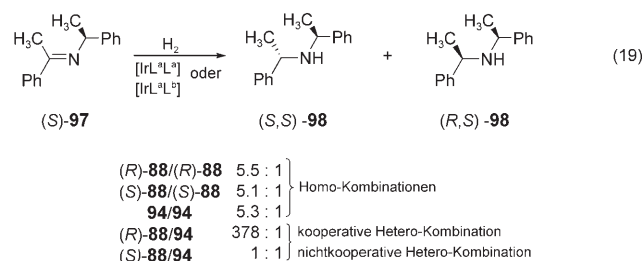
Chirale Homoallylalkohole wurden ebenfalls hydriert, wobei hier das im Allgemeinen schwieriger zu lösende Problem der 1,3-asymmetrischen Induktion auftritt. Durch den Einsatz von Mischungen einzähniger P-Liganden sind Diastereoselektivitäten von bis zu 18:1 möglich, und auch die Umkehrung der Diastereoselektivität (1:5) kann erreicht werden.<sup>[90]</sup> Die Gründe für dieses außergewöhnliche Verhalten wurden bislang nicht ermittelt.

Wie schon in Abschnitt 3.2.2 angedeutet, untersuchten wir auch Mischungen einzähniger P-Liganden mit dem Ziel, die Diastereoselektivität der Ir-katalysierten Hydrierung chiraler Ketimine zu kontrollieren. Eine breite Auswahl chiraler (z. B. **88**) und achiraler Liganden wie **79**, **81**, **83**, **94**, **95** und **96** wurde als Homo- und Hetero-Kombinationen getestet; hier sollen nur einige der erhaltenen Ergebnisse wiedergegeben werden.<sup>[109]</sup> Als Modellreaktion wurde die Ir-katalysierte



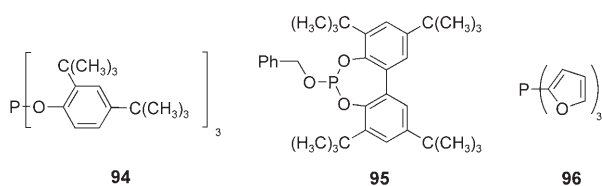
Schema 9. Diastereoselektive Hydrierungen.<sup>[90]</sup>

Hydrierung des chiralen Ketamins (*S*)-**97** gewählt [Gl. (19)]. Die beiden Homo-Kombinationen (*R*)-**88**/*(R)*-**88** und **94/94** ergeben nur mittelmäßige Diastereoselektivitäten, während die entsprechende kooperative Hetero-Kombination (*R*)-**88**/**94** eine eindrucksvolle Diastereoselektivität von 378:1 ermöglicht.<sup>[109]</sup> Der Unterschied zwischen dem kooperativen und dem nichtkooperativen Effekt<sup>[53]</sup> ist in diesem Fall sehr groß, da (*S*)-**88/94** als völlig unselektives Katalysatorsystem agiert.<sup>[109]</sup>

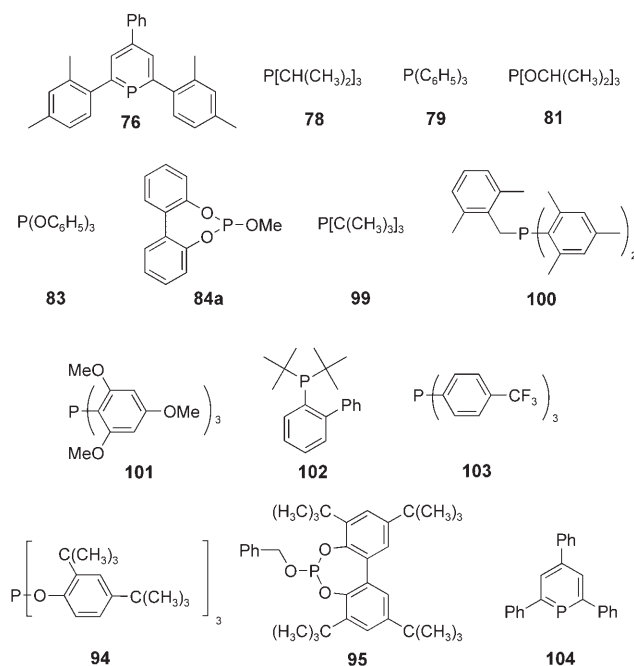


#### 5. Steuerung der Regioselektivität mithilfe von Mischungen einzähniger P-Liganden

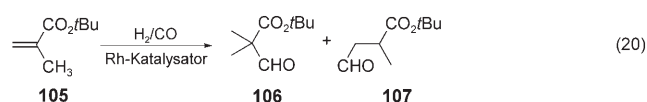
Prinzipiell kann jeder Parameter eines katalytischen Profils beeinflusst werden, indem man Mischungen einzähniger Liganden einsetzt. Wir versuchten daher, dieses Konzept der kombinatorischen Katalyse zur Kontrolle der Regioselektivität übergangsmetallkatalysierter Reaktionen anzuwenden. Als erstes Ziel wurde die Rh-katalysierte Hydro-



formylierung gewählt.<sup>[91]</sup> Viele verschiedene achirale einzählige P-Liganden kommen für ein solches Unternehmen infrage, aber die kombinatorische Suche wurde auf eine kleine Bibliothek mit 14 einfachen Liganden **76**–**104** beschränkt. Die



Hydroformylierung des Methacrylats **105** unter Bildung des verzweigten Produkts **106** mit einem quartären C-Atom und des linearen Regioisomers **107** diente als Modellreaktion [Gl. (20)]. Wie erwartet, begünstigen die meisten P-Liganden die Bildung des linearen Produkts **107**. Es war eine Herausforderung, ein Katalysatorsystem zu finden, das hochregio-selektiv zum verzweigten Aldehyd **106** führt.



Alle Präkatalysatoren wurden durch Umsetzung von [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] (acac = Acetylacetonat) mit den Liganden erhalten; die Hydroformylierungen wurden unter Standardbedingungen durchgeführt. Es wurden 83 der insgesamt 91 möglichen Hetero-Kombinationen untersucht.<sup>[91]</sup> Wie erwartet, führten die meisten Homo-Kombinationen zur bevorzugten Bildung des linearen Regioisomers **107**, also zu einem Verhältnis **106/107** von < 1. Als auffallendste Ausnahme davon erwies sich das Phosphit **84a**, das ein **106/107**-Verhältnis von 2.7:1 ergab. Alle Versuche, die Regioselektivität auf herkömmliche Weise zu verbessern, wären unweigerlich mit der Herstellung neuer P-Liganden verbunden gewesen; dagegen ist für das Konzept der Mischung von Liganden keine Synthese neuer Liganden notwendig. Es wurde festgestellt, dass 12 Hetero-Kombinationen die verzweigte Verbindung **106** als bevorzugtes Produkt ergeben, obwohl alle

entsprechenden Homo-Kombinationen eine entgegengesetzte Regioselektivität aufweisen, d. h. bevorzugt das Isomer **107** bilden. Das beste Katalysatorsystem mit einer Regioselektivität von 8.4:1 wird durch eine 1:1-Mischung von Phosphinin **76** und Triphenylphosphan (**79**) erhalten. Die entsprechenden Homo-Kombinationen führen zu Verhältnissen von 0.76:1 und 0.72:1. Sodann wurde das System durch Variation der Reaktionsbedingungen optimiert (80 bar CO/H<sub>2</sub> = 1:1; 40 °C, 30 h, Substrat/Rh = 50:1, L<sup>a</sup>/L<sup>b</sup> = 1:1; Rh/Liganden gesamt = 1:2.4; Toluol als Lösungsmittel). Dadurch stieg das Isomerenverhältnis auf 20:1, was einer Regioselektivität von 95 % zugunsten des verzweigten Produkts **106** entspricht.<sup>[91]</sup>

Eine häufige Nebenreaktion bei der Hydroformylierung ist die konkurrierende Hydrierung des Olefins. Diese Nebenreaktion kann jedoch durch geeignete Wahl der Liganden von Hetero-Kombinationen reduziert werden. Ein Beispiel ist die effizienteste Hetero-Kombination **76/79**, bei der die Nebenreaktion zu nur 1 % auftritt. Die entsprechenden Homo-Kombinationen führen zu einem Anteil an ungewünschter Hydrierung von 6–8 %.<sup>[91]</sup>

## 6. Mechanistische Fragestellungen

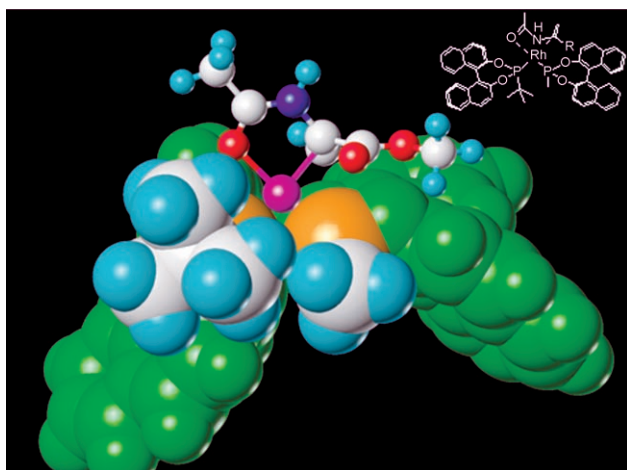
Angesichts der mittlerweile großen Menge an positiven Treffern bei der Verwendung von Mischungen einzähliger P-Liganden zur Beeinflussung der Enantio-, Diastereo- und Regioselektivität übergangsmetallkatalysierter Umsetzungen ist es nun an der Zeit, die Gründe für die verstärkte Aktivität und Selektivität aufzuklären. Den Mechanismus zu verstehen, ist aus mehreren Gründen wünschenswert; so will man z. B. in der Lage sein, auf Mischungen basierende Katalysatoren gezielt zu entwerfen. Leider ist das Verständnis bisher gering, unter anderem, weil sich alle bisherigen Arbeiten auf Syntheseaspekte konzentriert haben. Es ist auch klar, dass jeder Reaktionstyp einzeln betrachtet werden muss. Bei der Suche nach einer optimalen Ligandenmischung ist daher ein empirisches Vorgehen der derzeit einzig gangbare Weg: das Durchsuchen kombinatorischer Bibliotheken. Dennoch sind ein paar Anmerkungen zum möglichen Mechanismus nützlich.

Wie schon in Abschnitt 2 dargelegt, wurde der Mechanismus der Rh-katalysierten Olefinhydrierung bei Verwendung gleichartiger einzähliger P-Liganden (Homo-Kombinationen) weitgehend aufgeklärt.<sup>[67]</sup> Zwei solche Liganden sind im Übergangszustand der Reaktion an das Metallzentrum koordiniert, ferner gilt das Anti-Halpern-Verhalten (zumindest im untersuchten Fall). Natürlich kann es sein, dass eine zweifache Bindung unmöglich wird, wenn einer der Liganden sterisch außergewöhnlich anspruchsvoll ist.<sup>[118]</sup> Der dadurch vorliegende Rh-Komplex mit nur einem einzähligen Liganden hätte sicherlich ein anderes katalytisches Profil. Bei der Rh-katalysierten Olefinhydrierung mithilfe einer Mischung zweier unterschiedlicher chiraler P-Liganden sind sicherlich beide Liganden an das Metallzentrum gebunden. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Präkatalysators haben gezeigt, dass das Verhältnis der beiden Homo-Kombinationen [ML<sup>a</sup>L<sup>a</sup>] und [ML<sup>b</sup>L<sup>b</sup>] und der Hetero-Kombination [ML<sup>a</sup>L<sup>b</sup>] nicht statistischer Natur ist.<sup>[62c,d]</sup> Vielmehr ist das

Verhältnis thermodynamisch bestimmt und kann daher in einem gewissen Maße durch die Einstellung des  $L^a/L^b$ -Verhältnisses beeinflusst werden.

Normalerweise dominiert die Hetero-Kombination. Wird z. B.  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  mit dem sterisch am wenigsten anspruchsvollen Phosphonit **21a** und dem sterisch anspruchsvollsten Analogon **21d** in einem 1:1:1-Verhältnis umgesetzt, zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, dass eine Mischung der zwei Homo-Kombinationen  $[\text{Rh}(\text{21a})_2(\text{cod})]\text{BF}_4$  und  $[\text{Rh}(\text{21d})_2(\text{cod})]\text{BF}_4$  sowie der Hetero-Kombination  $[\text{Rh}(\text{21a})(\text{21d})(\text{cod})]\text{BF}_4$  im Verhältnis von ungefähr 2:2:6 vorliegt. Sobald jedoch das in den Präkatalysatoren verbliebene cod durch Hydrierung abgespalten wird, entsteht wegen der dann einsetzenden Lösungsmittel- und/oder Substratkomplexierung eine neue Situation, über die bisher keine Information vorliegt.

Wie im Falle der Homo-Kombinationen<sup>[67]</sup> sind auch ausführliche quantenmechanische und molekülmechanische (QM/MM-)Untersuchungen erforderlich. Erste Ergebnisse zeigen, dass in jenem wichtigen Konformer des Komplexes, in dem die Hetero-Kombination **21a/21d** und das Substrat **26a** an ein Rh-Zentrum gebunden sind, die Methyl- und *tert*-Butyl-Reste „cisoid“ angeordnet sind (Abbildung 11). Man



**Abbildung 11.** Molecular Modeling von  $[\text{Rh}(\text{21a})(\text{21d})(\text{26a})]^+$  in Form eines Vorzugskonformers; Binol-Gruppen grün, C weiß, H hellblau, N dunkelblau, O rot, P orange, Rh pink.<sup>[119]</sup>

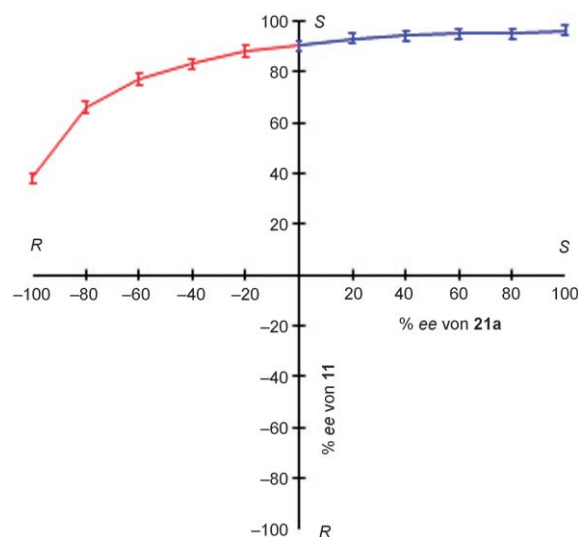
könnte vermuten, dass lipophile Wechselwirkungen zwischen diesen Alkylgruppen eine Art Chelateffekt unterstützen. Die Situation ist jedoch komplexer, da das Vorliegen anderer Konformere wahrscheinlich ist, deren relative Reaktivität derzeit unbekannt ist.<sup>[62c,d,119]</sup> Außerdem ist noch nicht klar, ob die Hydrierung mit dieser Hetero-Kombination ein Halpern- oder ein Anti-Halpern-Fall ist.

Einige mechanistische Informationen resultierten aus der Untersuchung nichtlinearer Effekte der Rh-katalysierten Hydrierung von Itaconat **10** unter Verwendung einer 1:1-Mischung der Phosphonite **21a** und **21d**.<sup>[120]</sup> Es ist zu erwarten, dass nichtlineare Effekte in einem System mit einer Mischung von zwei chiralen Liganden weitaus komplexer sind als in herkömmlichen Katalysatorsystemen. Daher kann die

übliche mathematische Behandlung nicht angewendet werden.<sup>[85]</sup> Wird die Enantiomerenreinheit eines Liganden  $L^a$  zwischen 100 und 0% *ee* (Racemat) unter Beibehaltung der Enantiomerenreinheit des Partnerliganden  $L^b$  variiert, so sind sechs unterschiedliche katalytische Reaktionen relevant [Gl. (21)].



Mit Ausnahme von  $k_1 = k'_1$  ist zu erwarten, dass sich alle Geschwindigkeitskonstanten unterscheiden. Wegen der schnellen gegenseitigen Umwandlung der Spezies können nur  $k_1$  (oder  $k'_1$ ) und  $k_3$  bestimmt werden. Die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit beim Einsatz einer Mischung von  $L^a/L^b$  resultiert also aus der Kombination der Geschwindigkeiten der einzelnen Prozesse. Bei Verwendung der enantiomerenreinen Homo-Kombinationen (*S*)-**21a** und (*S*)-**21d** in separaten Experimenten wird das Produkt **11** mit *S*-Konfiguration und 90 bzw. 57% *ee* erhalten. Frühere Experimente hatten ebenfalls gezeigt, dass der Einsatz einer 1:1-Mischung von (*S*)-**21a** und (*S*)-**21d** die Enantioselektivität auf 96% *ee* (*S*) steigert. In der Untersuchung auf nichtlineare Effekte<sup>[120]</sup> wurde die Enantiomerenreinheit von (*S*)-**21a** zunächst schrittweise zwischen 100 und 0% *ee* (Racemat) bei gleichbleibender Enantiomerenreinheit (100% *ee*) des Partnerliganden **21d** variiert. Diese Experimente belegten, dass der *ee*-Wert des Produktes **11** nur leicht von 96 auf 92% abnimmt, wenn der racemische Zustand für den Liganden **21a** erreicht ist (Abbildung 12, blaue Linie).<sup>[120]</sup> Wir untersuchten ebenfalls den anderen stereochemischen Bereich durch erneutes Beibehalten von 100% *S*-Enantiomerenreinheit des Ligan-



**Abbildung 12.** Nichtlineare Effekte bei der Rh-katalysierten Hydrierung von **10** bei Einsatz von enantiomerenreinem (*S*)-**21d** und von **21a** mit variierender Enantiomerenreinheit.<sup>[120]</sup>



den **21d**, aber in diesem Fall unter Verwendung von (*R*)-**21a** mit verschiedenen Enantiomerenreinheiten, um den Einfluss des *R*-konfigurierten Liganden **21a** zu erfassen. Die rote Linie in Abbildung 12 zeigt, dass die Enantioselectivität des Produktes **11** bei zunehmender Enantiomerenreinheit des Liganden (*R*)-**21a** stetig sinkt, der Ligand aber dennoch *S*-konfiguriert bleibt. Dieses neuartige NLE-Verhalten deutet darauf hin, dass die *tert*-Butyl-Komponente **21d** der Ligan-denmischung das stereochemische Ergebnis der Reaktion bestimmt.

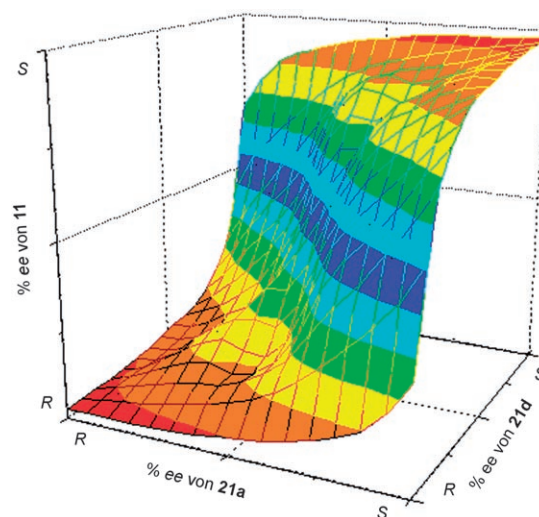
Diese Beobachtungen führen zu dem praktischen Ergebnis, dass keine 100-prozentige Enantiomerenreinheit eines Liganden zum Erreichen hoher *ee*-Werte notwendig ist. Ein ähnlicher Kurvenverlauf des nichtlinearen Effekts wurde bei konstanter Enantiomerenreinheit von 100% des Liganden **21a** und Variation des *ee*-Wertes von **21d** beobachtet, jedoch erfolgte hierbei eine Inversion der Konfiguration des Produktes **11** bei Einsatz des *R*-konfigurierten Liganden **21d**. Dies unterstreicht erneut die dominierende Rolle des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Liganden **21d**. Unsere Untersuchung umfasst auch kinetische Daten, die unter anderem zeigen, dass die [Rh]/[(*S*)-**21a**/(*S*)-**21d**]-Kombination das aktivste Katalysatorsystem darstellt, während die sterisch anspruchsvolle Homo-Kombination [Rh]/[(*S*)-**21d**]<sub>2</sub> die geringste und [Rh]/[(*S*)-**21a**/(*R*)-**21d**] eine mittlere Aktivität zeigen.<sup>[120]</sup>

Wir waren auch an der Untersuchung des außergewöhnlichen NLE-Verhaltens interessiert, das bei gleichzeitiger Variation der Enantioselectivitäten der beiden Liganden **21a** und **21d** auftritt. Hierbei sind insgesamt zehn Reaktionen relevant [Gl. (22)].



Zur Darstellung der Ergebnisse solch einer systematischen Untersuchung ist eine dreidimensionale Graphik notwendig (Abbildung 13).<sup>[120]</sup> Die *ee*-Werte variieren zwischen den Extrema von 96% (*S*) und 96% (*R*). Wichtig ist, dass Enantioselectivitäten von >90% *ee* für (*R*)- oder (*S*)-**11** selbst mit Enantiomerenreinheiten der beiden Liganden von lediglich 80% möglich sind (Abbildung 13, rote Bereiche). Zusammen mit den kinetischen Daten erbringen diese Experimente einen klaren Nachweis der Existenz und der hohen katalytischen Aktivität der Hetero-Kombination. Weitere mechanistische Arbeiten sind jedoch notwendig.

Auch die asymmetrische Rh-katalysierte Olefinhydrierung unter Einsatz von Hetero-Kombinationen eines chiralen und eines achiralen einzähnigen Liganden muss mechanis-

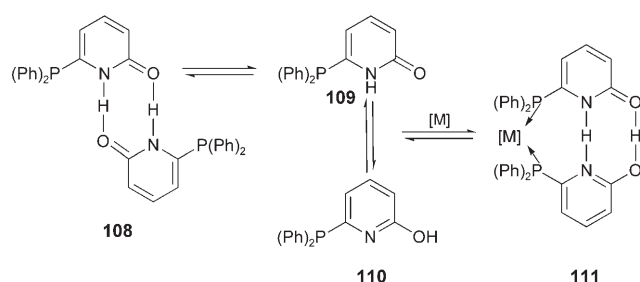


**Abbildung 13.** NLE der Rh-katalysierten Hydrierung von **10** unter Nutzung von Mischungen der Liganden **21a** und **21d** mit variierenden Enantiomerenreinheiten der beiden Liganden.<sup>[120]</sup>

tisch noch genauer untersucht werden. In diesem System wurde erneut eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet.<sup>[41c]</sup> Die Erforschung nichtlinearer Effekte wäre ebenso hilfreich wie ausführlichere kinetische Untersuchungen. Dies gilt auch für andere Reaktionstypen wie die Hydroformylierung oder die Miyaura-Hayashi-1,4-Addition von Arylboronsäurederivaten an Enone oder Nitroalkene.

## 7. Selbstorganisation als alternativer Ansatz

Ein alternativer Ansatz, zwei einzähnige Liganden (selektiv) um ein Übergangsmetallzentrum anzuordnen, ist denkbar, falls im System, wie erstmals von Breit und Seiche vorgeschlagen,<sup>[121]</sup> zusätzlich zu den direkten Metall-Ligand-Bindungen reversible supramolekulare Wechselwirkungen auftreten. Es ist zu erwarten, dass die Freiheitsgrade der entsprechenden Metallkoordination reduziert werden und so ein zweizähniges System simuliert wird, das, wie bei herkömmlichen zweizähnigen Liganden auch, eine vorhersagbare Struktur hat. Zusätzlich bildet sich im Idealfall die Hetero-Kombination als einziger Katalysator. Das Breit-System basiert auf vorhersagbaren Wasserstoffbrücken.<sup>[121]</sup> In einem ersten Beispiel wurde die bekannte tautomere Eigenschaft des 2-Pyridon/2-Hydroxypyridin-Paares genutzt, über H-Brücken zum symmetrischen Pyridon-Dimer zu gelangen. Dementsprechend wurde ein geeignetes Phosphan-modifiziertes Paar **109/110** hergestellt, das sich in Gegenwart eines Übergangsmetallions spontan zur geometrisch definierten Koordinationsverbindung **111** mit einer zweizähnigen Koordinationsweise anordnet (Schema 10). Die für PtCl<sub>2</sub> erhaltene Struktur des supramolekularen Komplexes bestätigt das Konzept (Abbildung 14).<sup>[121]</sup> Die Röntgenkristallstruktur weist die vorhergesagten H-Brücken sowie die beiden P-Pt-Bindungen auf, die zu einem relativ gut definierten Kegwinkel führen. Es ist bekannt, dass geometrische Parameter dieser Art die Katalyse beeinflussen, was von Tolman, Casey,



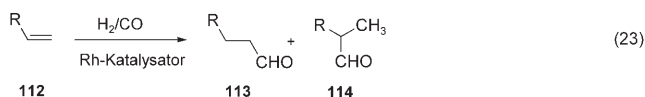
**Schema 10.** Das Breit-System zur Selbstorganisation einzähniger P-Liganden.<sup>[121]</sup>



**Abbildung 14.** Molekülstruktur von *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(**111**)<sub>2</sub>]; grau C, weiß H, gelb Cl, orange P, blau N, rot O, grün Pt.<sup>[121]</sup>

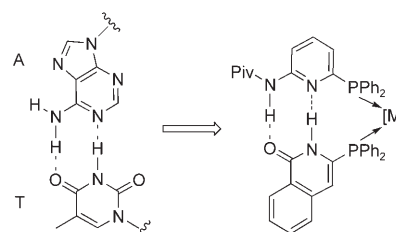
van Leeuwen et al. bereits in Übersichtsartikeln zusammengefasst wurde.<sup>[122]</sup>

Ferner wurde demonstriert, dass der entsprechende Rh-Komplex die Hydroformylierung terminaler Alkene **112** mit > 95 % Regioselektivität zugunsten des *n*-Isomers **113** katalysiert [Gl. (23)] und damit ähnliche Eigenschaften wie die besten literaturbekannten (echten) zweizähnigen Diphosphane wie *tert*-Butyl-Xantphos aufweist. Übliche einzähnige P-Liganden wie Triphenylphosphan (**79**) ergeben für **113/114** Verhältnisse von ca. 3:2.<sup>[121]</sup>



Das Konzept der Selbstorganisation einzähniger Liganden über komplementäre Wasserstoffbrücken wurde ausgeweitet auf die selektive Anordnung zweier unterschiedlicher einzähniger P-Liganden um ein Übergangsmetallzentrum zur ausschließlichen Bildung der entsprechenden Hetero-Kombination.<sup>[123]</sup> Es ist offensichtlich, dass das Pyridon/Hydroxypyridin-System eine unerwünschte Mischung der Homo- und

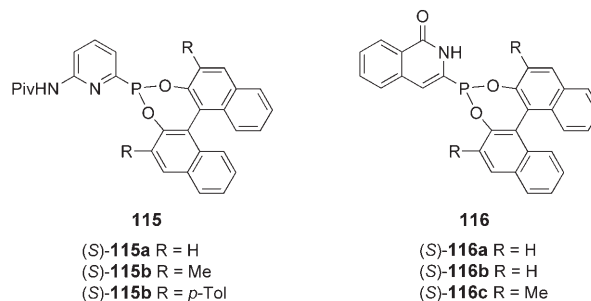
der Hetero-Kombinationen zu Folge hätte. Zwar könnte eine Katalyse mit einem solchen Ansatz dennoch möglich sein (falls die Hetero-Kombination zu höherer Aktivität/Selektivität befähigt ist) – allerdings kann ein Ligandendesign mit geeigneten H-Donoren/H-Akzeptoren prinzipiell eine selektive Selbstorganisation in Form der Hetero-Kombination als einzigem Produkt sicherstellen. Durch die DNA-Basenpaarung inspiriert (z. B. das Watson-Crick-Adenin/Thymin-Paar), konzentrierten sich Breit und Seiche zuerst auf die Nachahmung des AT-Basenpaares mit dem Aminopyridin/Isochinolon-Paar.<sup>[123]</sup> Da 2-Aminopyridine in der Lactim-Form vorliegen und Isochinolon das Lactam-Tautomer stark bevorzugt, sollte Homodimerisierung unterdrückt und somit die ausschließliche Bildung des Heterodimers sichergestellt sein. Im Anschluss an die Synthese einiger Phosphane der beiden Heterocyclen (Schema 11) wurde demonstriert, dass die Er-



**Schema 11.** Selbstorganisation über Wasserstoffbrücken beim Adenin/Thymin-Paar (links) und dem Aminopyridin/Isochinolon-System (rechts); Piv = Pivaloyl.<sup>[123]</sup>

wartungen im Experiment erfüllt werden. Die ausschließliche Bildung der Watson-Crick-Basenpaarung wurde durch NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse des Pt-Komplexes bestätigt.

Das Konzept wurde für die regioselektive Rh-katalysierte Hydroformylierung terminaler Alkene untersucht, wobei > 95 % *n*-Selektivität beobachtet wurde.<sup>[123]</sup> Anschließend wurde es auf die enantioselektive Rh-katalysierte Olefinhydrierung angewendet.<sup>[124]</sup> In diesem Fall sind die beiden Substituenten, die an das mit den Heterocyclen verknüpfte P-Atom gebunden sind, keine Arylgruppen, sondern Binol-Einheiten. Dies führt zu den entsprechenden Phosphoniten **115** und **116**, die spontan dimerisieren. Der entsprechende

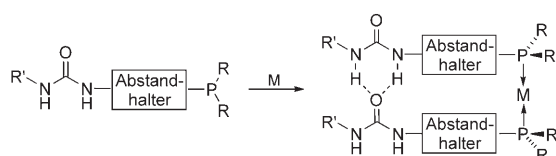


Rh-Komplex, der die Hetero-Kombination bildet, führt zu hoher Enantioselektivität (> 90 % *ee*). Einer der Partner kann eine Diphenylphosphanyl-Einheit enthalten; dies ent-

spricht der Verwendung einer Mischung eines achiralen und eines chiralen einzähnigen P-Liganden (Abschnitt 3.2.2). Die gleiche Strategie wurde auch auf die Ru-katalysierte Anti-Markownikow-Hydratisierung terminaler Alkine angewendet.<sup>[125]</sup>

Sobald also eine Bibliothek geeigneter einzähniger P-Liganden aufgebaut ist, eröffnet das einfache Mischverfahren Zugang zu neuer struktureller Diversität, ohne dass die Synthese neuer Liganden notwendig wäre.<sup>[126]</sup> Dies ist analog zum Mischvorgang strukturell einfacher achiraler oder chiraler einzähniger P-Liganden (siehe Abschnitt 3–5), mit dem zusätzlichen Vorteil verbunden, dass ausschließlich die Hetero-Kombination mit einer vorhersagbaren Struktur gebildet wird. Dieser Vorteil wird natürlich nur auf Kosten eines zusätzlichen Syntheseaufwands erreicht, weshalb die beiden Ansätze als komplementär betrachtet werden können.

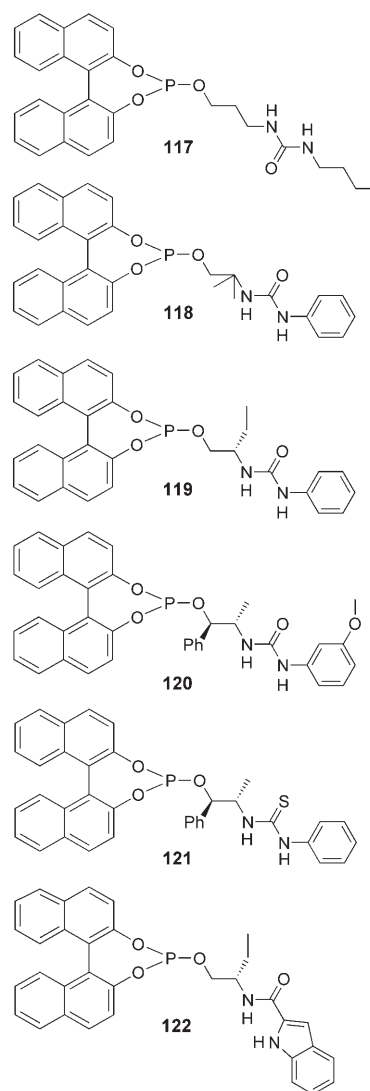
Nach der Erstveröffentlichung von Breit und Seiche<sup>[121]</sup> haben mehrere andere Gruppen Wasserstoffbrücken zur Selbstorganisation einzähniger P-Liganden um ein Übergangsmetallzentrum mit spontaner Bildung von „Pseudo“-Chelaten genutzt. Love et al. beschrieben beispielsweise Harnstoff-Phosphan-Komplexe des Palladiums und Rhodiums, in denen, wie die Röntgenstrukturanalyse belegt, die P-Atome in *trans*-Stellung zueinander angeordnet sind und die beiden Harnstoffeinheiten miteinander Wasserstoffbrücken bilden.<sup>[127]</sup> Unabhängig davon haben Reek et al. diesen Forschungsansatz verallgemeinert, indem sie Harnstoff-funktionalisierte P-Liganden verwendeten. Eine Variante nutzt die bekannten Wasserstoffbrücken zwischen zwei Harnstoffeinheiten (Schema 12); in einer weiteren Arbeit wurde zusätz-



**Schema 12.** Harnstoff-basierte Selbstorganisation von Phosphanen; M = Pd, Rh.<sup>[127, 128b]</sup>

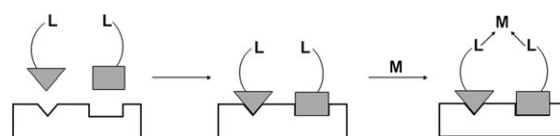
lich ein Anion eingeführt, das zwischen den beiden Harnstoff-Einheiten komplexiert ist.<sup>[128]</sup> Die Autoren zeigten, dass mit diesem System zahlreiche Struktur motive zugänglich sind, wobei Metalle wie Palladium und Rhodium zur Bildung der entsprechenden Metallkomplexe zum Einsatz kommen.

Eine von vielen möglichen Anwendungen dieser interessanten supramolekularen Katalysatoren ist die Rh-katalysierte asymmetrische Olefinhydrierung. Beispielsweise organisieren sich die von Binol abgeleiteten, über einen chiralen oder achiralen Abstandhalter kovalent an Harnstoff gebundenen Monophosphite **117–122** um das Rhodiumzentrum, wenn sie mit  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$  (nbd = Norbornadien) umgesetzt werden. NMR-spektroskopische und ESI-MS-Untersuchungen zeigen, dass die Selbstorganisation wie in Schema 12 dargestellt abläuft. Da in diesem System keine selektiven Wasserstoffbrücken zwischen unterschiedlichen Liganden zu erwarten sind, wurden nur Homo-Kombinationen für die Hydrierung der Substrate **10**, **26a** und **28c** getestet (Tabelle 7).<sup>[128b]</sup> Die Ergebnisse sind bemerkenswert, da Umsatz und



Enantioselektivität stark variieren. Der höchste *ee*-Wert (95.8 %) für die Hydrierung von **10** wurde mit dem Phosphit **122** (Tabelle 7, Nr. 6) erhalten. Bis jetzt wurden hierzu noch keine eindeutigen Erklärungen vorgelegt.

Reek et al. haben noch eine zweite Strategie zur Bildung supramolekularer Katalysatoren entwickelt, die auf der Selbstorganisation einzähniger P-Liganden beruhen.<sup>[129]</sup> Ganz allgemein umfasst dieses System ein metallhaltiges Templat, das zwei einzähnige Liganden L mit zusätzlicher Donoreinheit bindet und dadurch positioniert. Durch anschließende Chelatisierung an ein katalytisch aktives Übergangsmetall M wird der Katalysator oder Präkatalysator erhalten (Schema 13). Das Templat ist oftmals ein Bis-Zn-Porphyrin



**Schema 13.** Allgemeine Strategie für die Selbstorganisation einzähniger Liganden.<sup>[129b]</sup>

**Tabelle 7:** Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung verschiedener Substrate unter Verwendung der Harnstoff-Phosphor-Liganden.<sup>[128b]</sup>

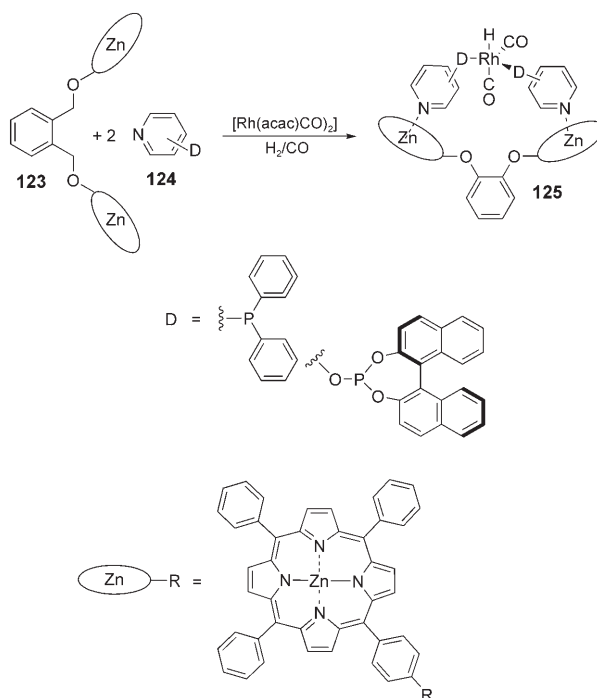
Nr.	Ligand <sup>[a]</sup>	Substrat	Umsatz [%]	ee [%] (Konfig.)
1	<b>117</b>	<b>10</b>	0	0
2	<b>118</b>	<b>10</b>	100	16.6 (S)
3	<b>119</b>	<b>10</b>	100	46 (S)
4	<b>120</b>	<b>10</b>	100	92.7 (S)
5	<b>121</b>	<b>10</b>	100	13.8 (R)
6	<b>122</b>	<b>10</b>	100	95.8 (S)
7	<b>117</b>	<b>26a</b>	0	0
8	<b>118</b>	<b>26a</b>	100	93.6 (R)
9	<b>119</b>	<b>26a</b>	100	92.3 (R)
10	<b>120</b>	<b>26a</b>	100	82.1 (R)
11	<b>121</b>	<b>26a</b>	36.9	44.6 (S)
12	<b>117</b>	<b>28c</b>	4	4 (R)
13	<b>118</b>	<b>28c</b>	12.3	76.5 (R)
14	<b>119</b>	<b>28c</b>	4.1	60.7 (R)
15	<b>120</b>	<b>28c</b>	34.1	52.5 (R)
16	<b>121</b>	<b>28c</b>	0.4	37.9 (S)
17	<b>122</b>	<b>28c</b>	26.1	1.5 (R)

[a] Alle Liganden basieren auf dem (S)-Binol-Phosphit-Grundgerüst, mit Ausnahme von Nr. 5, 11 und 17.

wie **123**, das die zusätzliche Donoreinheit (normalerweise eine Pyridineinheit) des P-Liganden bindet (Schema 14). Achirale oder chirale P-Liganden können, wie bei der Hydroformylierung auch, verwendet werden. Es wurde gezeigt, dass das *n/iso*-Verhältnis von der Struktur des supramolekularen Katalysators abhängt.<sup>[129a]</sup>

Da Strukturveränderungen leicht vorstellbar sind, sollte ein kombinatorischer Ansatz möglich sein. Mit solchen chiralen und achiralen supramolekularen Katalysatoren wurden Hydrierungen durchgeführt. Auch eine Templat-induzierte Bildung heterozweizähliger Liganden (Hetero-Kombination) und deren Anwendung bei der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydroformylierung von Styrol wurde beschrieben.<sup>[129b]</sup> In der zuletzt beschriebenen Anwendung des Konzepts wurden Palladium-Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung von Cyclohexenylacetat verwendet.<sup>[129c]</sup> All diese Untersuchungen deuten auf das gleiche Phänomen hin: Selektivität als Funktion der supramolekularen Struktur.<sup>[130]</sup> Es ist gut möglich, dass in Zukunft Systeme mit katalytischen Eigenschaften entworfen werden können, die mit einfacheren kombinatorischen Systemen (Abschnitte 3–5) nicht möglich sind.

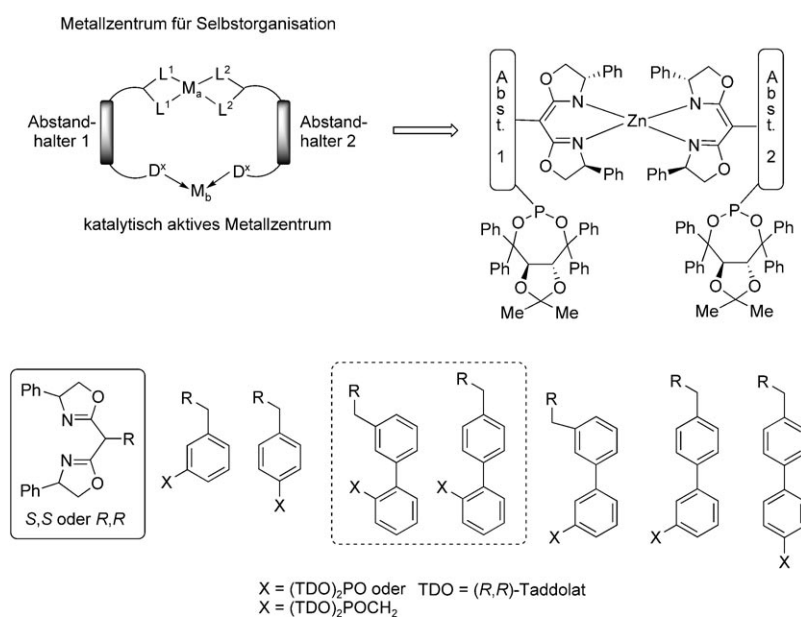
Ein weiterer Ansatz wurde von Takacs et al. vorgeschlagen (Schema 15).<sup>[131]</sup> Dieser Ansatz ermöglicht es, dass sich ausschließlich Heterodimere durch Selbstorganisation bilden (Hetero-Kombinationen). Aus sterischen Gründen kann die tetraedrische Zn-Verbindung nur gebildet werden, wenn die (S,S)- und (R,R)-Taddol-Vorstufen zusammenkommen. Eine Reihe von Untereinheiten (Schema 15) wurde hergestellt, die den Zugang zu 50 Heterodimer-Kombina-



**Schema 14.** Selbstorganisation von Liganden durch Koordination eines Zink(II)-Porphyrin-Komplexes an Pyridyl-funktionalisierte P-Donoren.<sup>[129a,b]</sup>

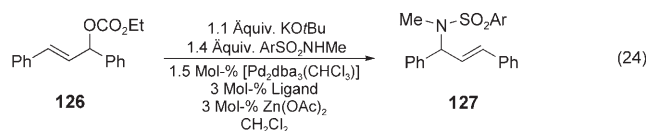
tionen eröffnen, die anschließend in einer Pd-katalysierten allylischen Aminierung getestet wurden [Gl. (24); dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, Ar = *p*-Tolyl]. Diese Art der kombinatorischen Suche führte zu *ee*-Werten bis zu 97 %.<sup>[131]</sup>

Da nur eine *S,S/R,R*-Koordinationsart am Zinkzentrum vorliegt, ist es möglich, strukturell verschiedene chirale oder achirale P-Einheiten zur alleinigen Bildung der Hetero-Kombination einzusetzen.<sup>[131]</sup> Wie im Breit-System der zwei-

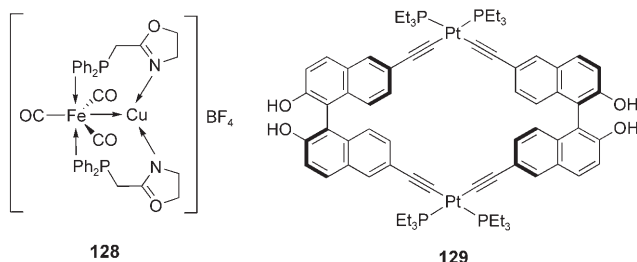


**Schema 15.** Heterodimere Taddol-Phosphit-Liganden, die durch heterochirale Templat-Metallkomplexe entstehen. M<sub>a</sub> = Zn, M<sub>b</sub> = Pd, D<sup>x</sup> = chiraler Ligand.<sup>[131]</sup>





ten Generation<sup>[126]</sup> wird dadurch die Bildung einer Mischung vermieden, in der auch die beiden Homo-Kombinationen vorliegen würden (Abschnitte 3–5), jedoch ist dies auch hier mit zusätzlichem Syntheseaufwand verbunden. Weitere Untersuchungen zu diesem neuartigen Ansatz der kombinatorischen supramolekularen Katalyse sind notwendig. Einige weitere Möglichkeiten zur Anordnung von Liganden in homo- und heterometallischen Komplexen wurden kürzlich vorgeschlagen. Beispiele sind der von Braunstein et al.<sup>[132]</sup> beschriebene Komplex **128**, der Cyclopropanierungen und

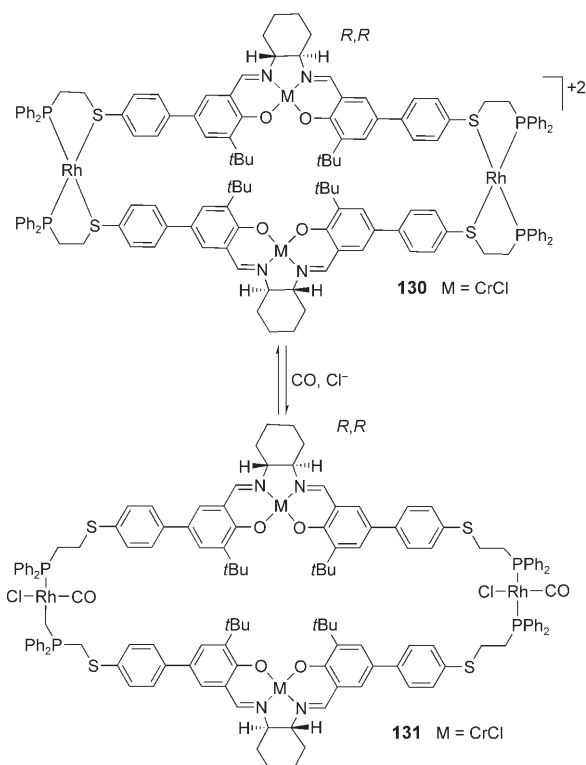


Diels-Alder-Reaktionen katalysiert, sowie der von Lin et al.<sup>[133]</sup> entwickelte Komplex **129**, der die asymmetrische Addition von Et<sub>2</sub>Zn an Aldehyde mit *ee*-Werten bis zu 94% katalysiert.

Bei dem von Mirkin et al. entwickelten supramolekularen Ansatz zur Erzeugung eines allosterischen Katalysators handelt es sich um eine Rarität auf dem Gebiet der Katalyse.<sup>[134]</sup> Die Rh<sup>I</sup>-Zentren des katalytisch nicht aktiven Komplexes **130** fungieren als Schalter für eine Jacobsen-artige Katalyse. Durch Komplexierung von CO und Cl<sup>-</sup> unter Bildung von **131** wird das System aktiviert, weil die Cr-Zentren nun die richtige räumliche Position einnehmen (Schema 16). Bei der Aminierung von Cyclohexenoxid mit Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> wurde so ein *ee*-Wert von 68 % erreicht; mit dem entsprechenden monomeren Liganden wurden hingegen nur 12 % *ee* erhalten. Dieser Befund ist in Einklang mit der zuvor von Jacobsen und Ready beobachteten supramolekularen Kooperativität.<sup>[135]</sup> Das Konzept wurde mit dem Design katalytischer molekularer Pinzetten ausgeweitet.<sup>[136]</sup> Eine kombinatorische Version dürfte durch Variation der Substituenten, des Abstandhalters und der Metalle möglich sein.

## 8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Obwohl sich das kombinatorische Konzept der Ligan-  
denmischungen<sup>[41]</sup> noch in einem frühen Stadium befindet,  
hat es sich bereits zu einer erfolgreichen Methode der enan-  
tio-, diastereo- und regioselektiven Übergangsmetallkatalyse  
entwickelt. Während mechanistische, strukturelle und theo-  
retische Untersuchungen noch ausstehen, hat sich bereits eine



**Schema 16.** Konzept eines allosterischen Katalysatorsystems.<sup>[134]</sup>

Grundregel (mit Ausnahmen) herausgebildet: Ein kleiner und ein sperriger Ligand ergeben die optimale Hetero-Kombination. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass in allen Fällen positive Treffer in einer kombinatorischen Bibliothek zu finden sind. Tatsächlich tauchen in den Tabellen aller bisherigen Untersuchungen viele negative Ergebnisse auf, was keineswegs überrascht. Manchmal liefert eine Bibliothek einzähniger Liganden sogar überhaupt keinen positiven Treffer.<sup>[62c,d,137]</sup>

Mit dem hier vorgestellten Konzept wird durch das Mischen von Liganden strukturelle Diversität erzeugt, ohne dass die Synthese neuer Liganden nötig ist (Tabelle 2). Bislang wurden mit diesem Konzept Hydrierungen, Hydroformylierungen und 1,4-Additionen untersucht. Eine weitergehende Erforschung ist notwendig – so müssen andere übergangsmetallkatalysierte Reaktionen untersucht, andere Arten einzähniger P-Liganden eingesetzt sowie einzählige C-, N-, O- und S-Liganden geprüft werden. Untersuchungen von Strukturen und Mechanismen sind ebenfalls wünschenswert, um die Gründe für die erhöhte Aktivität und Selektivität bei Verwendung von Ligandenmischungen aufzuklären. Schließlich sollten in zukünftigen Untersuchungen größere Ligandenbibliotheken getestet werden. Es sollte vorsichtshalber daran erinnert werden, dass nur Systeme mit schnellem Ligandenaustausch infrage kommen. Da die Entdeckung neuer Reaktionstypen oder das Auffinden von Katalysatorsystemen, die „schwierige“ Reaktionen katalysieren können, weitgehend von der Auswahl geeigneter Liganden abhängt, kann es nützlich sein, in diesem Zusammenhang das Konzept der Ligandenmischungen in Betracht zu ziehen. Das Durchlaufen „evolutionärer“ Zyklen auf der Basis ausgewählter

Ligandensätze bietet eine weitere, noch unerforschte Möglichkeit.

Sobald eine hocheffiziente Hetero-Kombination  $[ML^aL^b]$  bei einer kombinatorischen Suche entdeckt wird, bietet es sich an, einen entsprechenden zweizähligen Liganden zu entwerfen, in dem  $L^a$  und  $L^b$  über einen geeigneten Abstandhalter (Ligandengrundgerüst) kovalent miteinander verknüpft sind. Dies führt zu einem Katalysatorsystem, in dem nur eine Spezies ( $[M\{L^a-(\text{Abstandhalter})-L^b\}]$ ) vorliegt. Es ist zu erwarten, dass hierbei die Länge des Abstandhalters entscheidend ist. Schritte in diese Richtung wurden bereits unternommen, speziell für die Herstellung geeigneter Phosphoramidite als effiziente zweizählige P-Liganden für die asymmetrische Olefinhydrierung ( $> 95\%$  ee).<sup>[138]</sup> Auch der entsprechende gedankliche „Retroprozess“ ist vorstellbar, z. B. die Zerlegung eines bekannten zweizähligen Liganden mit zwei unterschiedlichen Donorgruppen  $D^1$  und  $D^2$  und die anschließende Herstellung und Untersuchung geeigneter einzelner einzähliger Liganden in Form von Mischungen. Ein Beispiel wäre die Kombination aus einem achiralen Phosphan und einem chiralen einzähligen Oxazolin. Systeme mit reversiblen, nichtkovalenten Bindungen zwischen zwei ansonsten unabhängigen einzähligen Liganden – entweder über Wasserstoffbrücken oder über spezifische Metallwechselwirkungen – eröffnen ebenfalls faszinierende Möglichkeiten für die kombinatorische und die supramolekulare Übergangsmetallkatalyse. Zuletzt sei angemerkt, dass Mischungen zweier unterschiedlicher chiraler zweizähliger Liganden bisher kaum systematisch erforscht wurden, obwohl die Untersuchungen von Ding,<sup>[79c,139]</sup> Shibasaki et al.<sup>[140]</sup> zeigen, dass sich dies für geeignete Systeme lohnt.

Eingegangen am 19. September 2007

Übersetzt von Dr. Andreas Taglieber, Mülheim

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel zur kombinatorischen Chemie: a) *Handbook of Combinatorial Chemistry, Vol. 1 and 2* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) A. Furka, *Comb. Chem.* **2002**, *7*, 1–4; c) S. I. Woo, K. W. Kim, H. Y. Cho, K. S. Oh, M. K. Jeon, N. H. Tarte, T. S. Kim, A. Mahmood, *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 138–154; d) A. Weber, E. von Roedern, H. U. Stilz, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 178–184; e) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990; f) C. Schmuck, P. Wich, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1377–1385; g) J. M. Serra, A. Corma, S. Valero, E. Argente, V. Botti, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 11–26; h) A. Chighine, G. Sechi, M. Bradley, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 459–464; i) S. H. Fitzgerald, M. Sabat, H. M. Geysen, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 724–734; j) W. F. Maier, K. Stöwe, S. Sieg, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6122–6179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6016–6067; k) *Combinatorial and High-Throughput Discovery and Optimization of Catalysts and Materials* (Hrsg.: R. A. Potyrailo, W. F. Maier), CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, **2007**.
- [2] a) „Cornucopia of peptides by synthesis“: A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, *Highlights of Modern Biochemistry Proceedings of the 14th International Congress of Biochemistry VSP*, Utrecht, Niederlande, **1988**, Vol. 5, S. 47; b) A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487–493; c) K. S. Lam, S. E. Salmon,

- E. M. Hersch, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82–84; d) R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84–86.
- [3] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310; b) C. Jäkel, R. Paciello, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912–2942; c) M. T. Reetz in *Enzyme Assays—High-throughput Screening, Genetic Selection and Fingerprinting* (Hrsg.: J.-L. Reymond), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 41–76; d) M. Tsukamoto, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 453–463; e) M. G. Finn, *Chirality* **2002**, *14*, 534–540; f) V. Charbonneau, W. W. Ogilvie, *Org. Chem.* **2005**, *2*, 313–332; g) M. L. Stanton, J. A. Holcombe, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 359–365; h) J. R. Kenseth, Y. He, D. Tallman, H. Pang, S. J. Coldiron, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 327–333; i) *Enzyme Assays—High-throughput Screening, Genetic Selection and Fingerprinting* (Hrsg.: J.-L. Reymond), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [4] a) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Microreactors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 22–35; c) K. Geyer, J. D. C. Codée, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434–8442; d) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410–451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446; e) P. Watts, J. S. Haswell, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235–246; f) O. Brand, G. K. Fedder, C. Hierold, J. G. Korvink, T. Osamu, *Micro Process Engineering, Vol. 5* (Hrsg.: N. Kockmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; g) C. Cao, D. R. Palo, L. Y. Tonkovich, Y. Wang, *Catal. Today* **2007**, *125*, 29–33.
- [5] a) A. Manz, J. C. T. Eijkel, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1555–1561; b) D. Belder, M. Ludwig, L.-W. Wang, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2523–2526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2463–2466; c) C. I. Jönsson, S. Lundgren, S. J. Haswell, C. Moberg, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10515–10520; d) I. Atencia, D. J. Beebe, *Nature* **2005**, *437*, 648–655; e) J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, *304*, 1305–1308; f) M. Grumann, A. Geipel, L. Riegger, R. Zengerle, J. Duccré, *Lab Chip* **2005**, *5*, 560–565; g) P. Watts, S. J. Haswell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 380–387.
- [6] Übersichtsartikel zu unterschiedlichen Aspekten der kombinatorischen (asymmetrischen) homogenen Katalyse:<sup>[3a]</sup> a) M. B. Francis, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 422–428; b) K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 313–319; c) B. Archibald, O. Brümmer, M. Devenney, S. Gorer, B. Jandeleit, T. Uno, W. H. Weinberg, T. Weskamp in *Handbook of Combinatorial Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 885–990; d) A. H. Hoveyda in *Handbook of Combinatorial Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 991–1016; e) C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071–3100; f) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, *J. Long, Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872–2884; g) L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Top. Catal.* **2006**, *40*, 185–191; h) J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 799–811; i) P. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2938–2954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832–2847; j) S. Dahmen, S. Bräse, *Synthesis* **2001**, 1431–1449; k) J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 420–426; l) O. Lavastre, F. Bonnette, L. Gallard, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 311–318; m) S. J. Reyes, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 416–423.
- [7] T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 737–748.
- [8] Zur Anwendung eines GC-Assays für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit bei mittlerem Durchsatz: M. T. Reetz,

- K. M. Kühling, S. Wilensek, H. Husmann, U. W. Häusig, M. Hermes, *Catal. Today* **2001**, 67, 389–396.
- [9] Zur Anwendung eines HPLC-Systems zum *ee*-Screening in der gerichteten Evolution enantioselektiver Monooxygenasen: M. T. Reetz, F. Daligault, B. Brunner, H. Hinrichs, A. Deege, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4170–4173; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4078–4081.
- [10] M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1872–1875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1758–1761.
- [11] Übersichtsartikel zur gerichteten Evolution enantioselektiver Enzyme: a) M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5716–5722; b) M. T. Reetz in *Advances in Catalysis*, Vol. 49 (Hrsg.: B. C. Gates, H. Knözinger), Elsevier, San Diego, **2006**, S. 1–69.
- [12] W. Schrader, A. Eipper, D. J. Pugh, M. T. Reetz, *Can. J. Chem.* **2002**, 80, 626–632.
- [13] M. T. Reetz, L.-W. Wang, M. Bocola, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1258–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1236–1241; Berichtigung: M. T. Reetz, L.-W. Wang, M. Bocola, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2494.
- [14] G. DeSantis, K. Wong, B. Farwell, K. Chatman, Z. Zhu, G. Tomlinson, H. Huang, X. Tan, L. Bibbs, P. Chen, K. Kretz, M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11476–11477.
- [15] O. Trapp, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5706–5710; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5609–5613.
- [16] G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7712–7713.
- [17] B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1668–1671.
- [18] a) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1704–1707; b) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1885–1889; c) A. H. Hoveyda, *Chem. Biol.* **1998**, 5, R187–R191; d) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschn, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4284–4285; e) L. C. Akullian, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6532–6533; f) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, 443, 67–70.
- [19] a) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5312–5313; b) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647.
- [20] A. J. Brouwer, H. J. van der Linden, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1750–1757.
- [21] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902; siehe auch: b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012–10014.
- [22] a) M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 987–991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 937–941; siehe auch: b) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1337–1339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1315–1317.
- [23] a) K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 220–222; b) K. Burgess, A. M. Porte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2465–2469.
- [24] a) S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11609–11618; b) S. R. Gilbertson, S. E. Collibee, A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6522–6523; c) A. Agarkov, S. Greenfield, D. J. Xie, R. Pawlick, G. Starkey, S. R. Gilbertson, *Biopolymers* **2006**, 84, 48–73.
- [25] S. Kobayashi, R. Akiyama, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1103–1111.
- [26] a) O. Huttenloch, E. Laxman, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4767–4780; b) O. Huttenloch, E. Laxman, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2002**, 673–675.
- [27] A. Berkessel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7, 409–419.
- [28] R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2874–2894.
- [29] Siehe zum Beispiel: a) P. Västilä, J. Wettergren, H. Adolfsson, *Chem. Commun.* **2005**, 4039–4041; b) C. A. Christensen, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 79–85; c) P. Västilä, J. Wettergren, H. Adolfsson, *Chem. Commun.* **2005**, 4039–4041; d) W. Braun, A. Salzer, F. Spindler, E. Alberico, *Appl. Catal. A* **2004**, 274, 191–203; e) Y. Kobayashi, D. Tanaka, H. Danjo, Y. Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1561–1566; f) H.-C. Guo, X.-Y. Shi, X. Wang, S.-Z. Liu, M. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2042–2047; g) J. Aires-de-Sousa, J. Gasteiger, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 298–301; h) J. L. Melville, B. I. Andrews, B. Lygo, J. D. Hirst, *Chem. Commun.* **2004**, 1410–1411; i) J. Rudolph, M. Lormann, C. Bolm, S. Dahmen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1361–1368.
- [30] M. Hechavarría Fonseca, B. List, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 319–326.
- [31] a) C. A. Lewis, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5744–5747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5616–5619; b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601–610; c) A. Clouet, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4712–4715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4612–4615, zit. Lit.
- [32] P. Krattiger, C. McCharthy, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1763–1766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1722–1724.
- [33] E. Burello, G. Rothenberg, *Int. J. Mol. Sci.* **2006**, 7, 375–404.
- [34] a) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, S. Matsukawa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 391–401; b) K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3369–3400.
- [35] J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3345–3367.
- [36] a) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059–1070; b) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024–2032.
- [37] a) M. T. Reetz, M. Rentzsch, A. Pletsch, M. Maywald, *Chimia* **2002**, 56, 721–723; b) M. T. Reetz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6595–6602; c) M. T. Reetz, DE-A 10129187.6, **2001**.
- [38] M. T. Reetz, J. J.-P. Peyralans, A. Maichele, Y. Fu, M. Maywald, *Chem. Commun.* **2006**, 4318–4320.
- [39] Übersichtsartikel zur gerichteten Evolution enantioselektiver Hybridkatalysatoren: M. T. Reetz, M. Rentzsch, A. Pletsch, M. Maywald, P. Maiwald, J. J.-P. Peyralans, A. Maichele, Y. Fu, N. Jiao, F. Hollmann, R. Mondière, A. Taglieber, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6404–6414.
- [40] a) M. W. Kanan, M. M. Rozenman, K. Sakurai, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Nature* **2004**, 431, 545–549; b) M. M. Rozenman, B. R. McNaughton, D. R. Liu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 259–268.
- [41] a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 814–817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 790–793; b) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, DE-A 10247633.0, **2002**; c) M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3019–3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2959–2962.
- [42] M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4593–4596.
- [43] a) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034–1035; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [44] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [45] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481.



- [46] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568.
- [47] Ältere Übersichtsartikel zur asymmetrischen Rh-katalysierten Hydrierung: a) H. B. Kagan in *Asymmetric Synthesis Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 1–39; b) J. Halpern in *Asymmetric Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 40–69; c) J. M. Brown, P. L. Evans, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4905–4916.
- [48] a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; c) R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356–5362; d) C. A. Sandoval, T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi, K. Murata, R. Noyori, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*–2, 102–110.
- [49] Übersichtsartikel zur asymmetrischen Hydrierung mit verschiedenen Ligandensystemen:<sup>[48b]</sup> a) J. M. Brown in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 5* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kap. 5.1; b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; c) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633–644; d) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151; e) T. Dwares, G. Oehme, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 239–260; f) S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5799–5804; g) *Handbook of Chiral Fine Chemicals* (Hrsg.: D. J. Ager), Marcel Dekker, New York, **2005**; h) *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; i) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scales*, (Hrsg.: H.-U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; j) C. Saluzzo, M. Lemaire, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 915–928; k) I. C. Lennon, P. H. Moran, *Chim. Oggi* **2004**, *22*, 34–37; l) J. Wu, A. S. C. Chan, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 711–720; m) T. P. Clark, C. R. Landis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2123–2137; n) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069; o) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671; p) W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238–1239; siehe weitere Artikel in dieser Sonderausgabe zum Thema asymmetrische Katalyse.
- [50] a) M. T. Reetz, T. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 134–137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179–181; b) D. G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2333–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2196–2199.
- [51] J. E. Babin, G. T. Whiteker (Union Carbide), WO93/03839; US 911,518, **1992**.
- [52] Brunner und Wink verwendeten chirale, auf Kohlenhydraten und Weinsäurederivaten basierende Diphosphitliganden für die Rh-katalysierte Hydrierung und erhielten *ee*-Werte von 1–34%: a) H. Brunner, W. Pieronczyk, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, *76*; b) D. J. Wink, T. J. Kwok, A. Yee, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5006–5008.
- [53] a) A. Horeau, H. B. Kagan, J. P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *9*, 3795–3797; b) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [54] a) K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497; siehe auch: b) M. Yamanaka, K. Mikami, *Organometallics* **2005**, *24*, 4579–4587; c) K. Mikami, K. Wakabayashi, Y. Yusa, K. Aikawa, *Chem. Commun.* **2006**, 2365–2367; siehe auch: d) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613–615; e) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3676–3701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532–3556; f) ein Vorläufer dieses Konzepts ist die von Katsuki et al. berichtete Verwendung von achiralen Oxido-Mn-Salen-Komplexen, die als sich ineinander umwandelnde chirale Konformere auftreten und in Kombination mit Spartein als Epoxidierungskatalysatoren wirken: T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1996**, 1079–1081; g) K. Miura, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 783–785.
- [55] a) O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2007–2014; siehe auch: b) M. Diéguez, S. Deerenberg, O. Pàmies, C. Claver, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Kamer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3161–3166; c) M. Diéguez, A. Ruiz, C. Claver, *Chem. Commun.* **2001**, 2702–2703; d) M. Diéguez, A. Ruiz, C. Claver, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3796–3801; e) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Díaz, S. Castillón, C. Claver, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165–2192; f) z. B. wurden Diphenol-abgeleitete Diphosphite mit Kohlenhydrat-Grundgerüsten bereits früher von Selke et al. als Liganden für die asymmetrische Hydroformylierung (ca. 14% *ee*) verwendet: R. Kadyrov, D. Heller, R. Selke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 329–340.
- [56] C. Bolm, O. Beckmann, *Chirality* **2000**, *12*, 523–525.
- [57] a) A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375–1379; b) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2480–2482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426–2428; c) L. Palais, I. S. Mikhel, C. Bournaud, L. Micouin, C. A. Falcicola, Vuagnous-d'Augustin, S. Rosset, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7606–7609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7462–7465.
- [58] Siehe z. B.: a) N. Sakai, K. Nozaki, K. Mashima, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 583–586; b) G. J. H. Buisman, L. A. van der Veen, A. Klootwijk, W. G. J. de Lange, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics* **1997**, *16*, 2929–2939.
- [59] a) J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9478–9479; b) J. B. Becker, M. R. Gagné, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 798–804; c) S. Wünnemann, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2455–2458; d) R. Zalubovskis, A. Bouet, E. Fjellander, S. Constant, D. Linder, A. Fischer, J. Lacour, T. Privalov, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1845–1855.
- [60] a) J. Balsells, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1802–1803; b) Übersichtsartikel zur Verwendung achiraler und *meso*-Liganden für die asymmetrische Katalyse: J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297–3344; c) siehe ebenfalls enantioselektive molekulare Erkennung von einem Diammoniumsalz des *meso*-1,2-Diaminocyclohexans durch chirale Kronenether, in denen ein fluxionales Enantiomer selektiv komplexiert wird: M. T. Reetz, J. Rudolph, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4494–4495.
- [61] a) M. P. Sibi, S. Manyem, H. Palencia, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13660–13661; b) O. Corminboeuf, L. Quaranta, P. Renaud, M. Liu, C. P. Jasperse, M. P. Sibi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 29–35.
- [62] a) M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890; b) M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, DE-A 10027505.2; WO 01/94278A1, **2000**; c) T. Sell, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (G), **2002**; d) A. Meiswinkel, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (G), **2003**.
- [63] Die Synthese von Binol abgeleiteter Phosphite wurde erstmals 1982 beschrieben: V. V. Ovchinnikov, O. A. Cherkasova, L. V. Verizhnikov, *Zh. Obshch. Khim.* **1982**, *52*, 707–708.
- [64] a) T. Bartik, I. Gerdes, P. Heimbach, H.-G. Schulte, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 359–370; b) P. Heimbach, T. Bartik, U. Drescher, I. Gerdes, W. Knott, R. Rienäcker, H.-G. Schulte, K. Tani, *Kontakte (Darmstadt)* **1988**, *3*, 19–31; c) K. Fuji, N.



- Kinoshita, K. Tanaka, T. Kawabata, *Chem. Commun.* **1999**, 2289–2290.
- [65] a) (R)- und (S)-Binol kosten ungefähr 400 \$ pro kg und in größeren Gebinden (500–1000 kg) etwa 150–180 \$ pro kg bei Reuter Chemische Apparatebau KG, Freiburg; b) weitere kommerzielle Quellen für Binol sind ebenfalls verfügbar; c) (R)- und (S)-Binol wurden auf verschiedenen Synthesewegen hergestellt und in einer Vielzahl enantioselektiver Reaktionen eingesetzt: J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1–45.
- [66] a) M. T. Reetz in *Perspectives in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: C. G. Screttas, B. R. Steele), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**, S. 265–274; b) M. T. Reetz, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 392–396; c) M. T. Reetz, *Chim. Oggi* **2003**, *21*(10/11), 5–8; d) M. T. Reetz in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Vol. 9 (Hrsg.: M. D. Ward), Elsevier, Amsterdam, **2004**, S. 509–548; e) K. N. Gavrilov, S. E. Lyubimov, O. G. Bondarev, M. G. Maksimova, S. V. Zheglov, P. V. Petrovskii, V. A. Davankov, M. T. Reetz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 609–616.
- [67] M. T. Reetz, A. Meiswinkel, G. Mehler, K. Angermund, M. Graf, W. Thiel, R. Mynott, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10305–10313.
- [68] C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962.
- [69] M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333–6336.
- [70] a) M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540; b) M. van den Berg, A. J. Minnaard, A. Jacobus, B. Feringa, J. G. de Vries (DSM NV), NL 1015655C, **2000**; c) D. Peña, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552–14553; d) M. van den Berg, R. M. Haak, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 10031007; e) R. Hoen, M. van den Berg, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1433–1436; f) L. Panella, B. L. Feringa, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4177–4180; von Binol abgeleitete Phosphoramidite wurden ebenfalls in vielen anderen Reaktionen vom Feringa-Arbeitskreis und anderen Gruppen als Liganden eingesetzt: g) B. L. Feringa, *Chimia* **2006**, *60*, 90–94 (Prelog Lecture).
- [71] Übersichtsartikel und wichtige Publikationen zu den verschiedenen Arten einzähniger P-Liganden:<sup>[66]</sup> a) F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315–324; b) I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237–1240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197–1200; c) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101–2111; d) J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259–268; e) B. D. Chapsal, Z. Hua, I. Ojima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 642–657; f) K. N. Gavrilov, O. G. Bondarev, A. I. Polosukhin, *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 671–699; g) A. Marinetti, F. Mathey, L. Ricard, *Organometallics* **1993**, *12*, 1207–1212; h) A. Marinetti, L. Ricard, *Organometallics* **1994**, *13*, 3956–3962; i) S. Saito, Y. Nakamura, Y. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5284–5293; j) M. Ostermeier, J. Prieß, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 625–628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 612–614; k) A. Marinetti, J.-P. Genêt, C. R. Chim. **2003**, *6*, 507–514; l) A. Marinetti, S. Jus, F. Labrue, A. Lemarchand, J.-P. Genêt, L. Ricard, *Synthesis* **2001**, 2095–2104; m) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 569–592; n) F. Guillen, M. Rivard, M. Toffano, J.-Y. Legros, J.-C. Daran, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5895–5904; o) Z. Pakulski, O. M. Demchuk, J. Frelek, R. Luboradzki, K. M. Pietrusiewicz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3913–3918; p) M. Ostermeier, B. Brunner, C. Korff, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3453–3459; q) Übersichtsartikel über den MOP-Liganden: T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
- [72] a) M. T. Reetz, G. Mehler, P. Scholz, unveröffentlichte Ergebnisse; b) M. T. Reetz, L. J. Goossen, A. Meiswinkel, J. Paetzold, J. Feldthusen Jensen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3099–3101; c) M. T. Reetz, G. Mehler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [73] H. Huang, X. Liu, H. Chen, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 693–697.
- [74] Q.-H. Zeng, X.-P. Hu, Z.-C. Duan, X.-M. Liang, Z. Zheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 393–396.
- [75] a) M. T. Reetz, G. Mehler, Ergebnisse in Fußnote (9) von Lit. [66c] zitiert; siehe auch: b) L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1733–1735; Phosphoramidit **22 f** wird als privilegierter Ligand angesehen: c) H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943–951.
- [76] H. Huang, Z. Zheng, H. Luo, C. Bai, X. Hu, H. Chen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355–2361.
- [77] a) C. Dreisbach, B. Meseguer, T. Prinz, U. Scholz, H.-C. Militzer, F. Agel, B. Driessen-Hoelscher (Bayer AG), EP 1298136, **2003**; b) Z. Hua, V. C. Vassar, I. Ojima, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3831–3834; c) D. Nakano, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969–4971.
- [78] a) A.-G. Hu, Y. Fu, J.-H. Xie, H. Zhou, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2454–2456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348–2350; b) Y. Fu, J.-H. Xie, A.-G. Hu, H. Zhou, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Chem. Commun.* **2002**, 480–481; c) Y. Fu, X.-X. Guo, S.-F. Zhu, A.-G. Hu, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4648–4655; chirales Monophosphoramidit mit einem anderen Spirogerüst: d) S. Wu, W. Zhang, Z. Zhang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565–3567.
- [79] a) Y. Liu, C. A. Sandoval, Y. Yamaguchi, X. Zhang, Z. Wang, K. Kato, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14212–14213; b) B. Zhao, Z. Wang, K. Ding, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1049–1057; c) K. Ding, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 293–301.
- [80] a) D. Seebach, M. Hayakawa, J.-I. Sakaki, W. B. Schweizer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711–1724; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138; c) S. A. Moteiki, D. Wu, K. L. Chandra, D. S. Reddy, J. M. Takacs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3097–3100.
- [81] I. D. Gridnev, C. Fan, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2007**, 1319–1321.
- [82] a) H. J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fischer, D. Heller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 89–102; b) Y. K. Sun, R. N. Landau, J. Wang, C. LeBlond, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1348–1353; c) Y. Sun, J. Wang, C. LeBlond, R. A. Reamer, J. Laquidara, J. R. Sowa Jr., D. G. Blackmond, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *548*, 65–72.
- [83] a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952–5954; b) J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–407; c) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754; d) B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thompson, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, *9*, 1392–1395; e) J. Halpern in *Chiral Catalysis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 41–69; f) J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8055–8057.
- [84] a) C. R. Landis, P. Hilfenhaus, S. Feldgus, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8741–8754; b) S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714–12727; c) C. R. Landis, S. Feldgus, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2985–2988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2863–2866; d) S. Feldgus, C. R. Landis, *Organometallics* **2001**, *20*, 2374–2386.
- [85] a) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357; b) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922–2959; c) D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 402–411; d) D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10103–10104.
- [86] H.-J. Drexler, W. Baumann, T. Schmidt, S. Zhang, A. Sun, A. Spannenberg, C. Fischer, H. Buschmann, D. Heller, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1208–1212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1184–1188.
- [87] a) D. A. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534–3543; b) A. Marinetti, S. Jus, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8365–8368; siehe auch: c) J. P. Genêt, A. Marinetti, V. Ratovelomanana-Vidal, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 299–303.
- [88] a) Y. Xu, N. W. Alcock, G. J. Clarkson, G. Docherty, G. Woodward, M. Wills, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4105–4107; b) M. T. Reetz, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1044–1045.
- [89] a) P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652–3711; b) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463.
- [90] M. T. Reetz, H. Guo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, 1, 3.
- [91] M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3022–3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2962–2964.
- [92] M. T. Reetz, X. Li, *Chem. Commun.* **2006**, 2159–2160.
- [93] a) S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 511–514; b) K. Junge, B. Hagemann, S. Enthaler, G. Oehme, M. Michalik, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5176–5179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5066–5069; c) K. Junge, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 675, 91–96.
- [94] M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, T. Sell, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2165–2167.
- [95] D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1087–1089.
- [96] M. T. Reetz, X. Li, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9709–9714.
- [97] a) A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3111–3113; b) A. Duursma, D. Peña, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1901–1904.
- [98] a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579–5580; b) T. Hayashi, M. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11591–11592; c) T. Hayashi, M. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10716–10717; d) S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaaura, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5951–5955; e) Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4047–4056; f) M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 921–923; g) T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879–887; h) R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaaura, *Chem. Lett.* **2001**, 722–723; i) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829–2844.
- [99] Siehe z. B.: a) M. T. Reetz, D. Moulin, A. Gosberg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4083–4085; b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552–3557; c) Y. Ma, C. Song, C. Ma, Z. Sun, Q. Chai, M. B. Andrus, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6051–6054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5871–5874; d) M. Kuriyama, K. Nagai, K. Yamada, Y. Miwa, T. Taga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8932–8939; e) R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2433–2435; f) Y. Suzuma, T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 470–471.
- [100] a) C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6859–6862; b) C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, L. Lefort, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6701–6717.
- [101] a) C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Commun.* **2005**, 5281–5283; b) C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1547–1558.
- [102] M. T. Reetz, M. Surowiec, *Heterocycles* **2006**, 67, 567–574.
- [103] a) A. Alexakis, J. Vastra, J. Burton, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3193–3196; b) A. Alexakis, C. Benhaim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1151–1157; c) M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonck, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6232–6246.
- [104] a) M. T. Reetz, J.-A. Ma, R. Goddard, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 416–419; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 412–415.
- [105] a) R. Engel, J. I. Rizzo, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 2393–2405; b) K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 79–101; c) P.-H. Leung, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 169–177; d) W. Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3633–3635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3509–3511; e) G. Hoge, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10219–10227; f) T. Imamoto, V. L. Crépy, K. Katagiri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2213–2218; g) W.-M. Dai, K. K. Y. Yeung, W. H. Leung, R. K. Haynes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2821–2826.
- [106] R. Hoen, J. A. F. Boogers, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, A. Meetsma, T. D. Tiemersma-Wegman, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4281–4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4209–4212.
- [107] A. H. M. de Vries, L. Lefort, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, D. J. Ager, *Chim. Oggi* **2005**, 23, 18–22.
- [108] a) L. Panella, A. M. Aleixandre, G. J. Kruidhof, J. Robertus, B. L. Feringa, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2026–2036; b) R. Hoen, T. Tiemersma-Wegman, B. Procuranti, L. Lefort, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 267–275.
- [109] M. T. Reetz, O. Bondarev, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4607–4610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4523–4526.
- [110] Siehe z. B.: a) C. Moessner, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7736–7739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7564–7567; b) E. Guiu, M. Aghmiz, Y. Díaz, C. Claver, B. Meseguer, C. Militzer, S. Castellón, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627–633; c) T. Imamoto, N. Iwade, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2289–2292; d) A. Dervisi, C. Carcedo, L. Ooi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 175–183; e) G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6508–6510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6360–6362; f) A. Trifonova, J. S. Diesen, C. J. Chapman, P. G. Andersson, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3825–3827; g) M. Solinas, A. Pfaltz, P. G. Cozzi, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16142–16147.
- [111] a) L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2000**; b) B. Walther, *Coord. Chem. Rev.* **1984**, 60, 67–105; c) N. V. Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6007–6010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5883–5886; d) L. Ackermann, *Synlett* **2007**, 507–526.
- [112] M. T. Reetz, T. Sell, R. Goddard, *Chimia* **2003**, 57, 290–292.
- [113] D. Enders, L. Tedeschi, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4774–4776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4605–4607.
- [114] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournieux, A. van den Heuvel, J.-M. Levêque, F. Mazé, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011–4027.
- [115] X. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1503–1506.
- [116] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556–569; b) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.
- [117] Übersichtsartikel über 1,3-Allylspannung: R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841–1860.
- [118] a) F. Giacomina, A. Meetsma, L. Panella, L. Lefort, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1519–1522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1497–1500; b) wir haben ein

- chirales, propellerartiges Monophosphit hergestellt, das nur einmal an das Rh-Zentrum bindet: M. T. Reetz, H. Guo, J.-A. Ma, R. Goddard, R. Mynott, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [119] K. Angermund, M. T. Reetz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [120] M. T. Reetz, Y. Fu, A. Meiswinkel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1440–1443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1412–1415.
- [121] B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608–6609.
- [122] a) Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Dalton Trans.* **2003**, 1890–1901; b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769; c) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348; d) C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299–304.
- [123] B. Breit, W. Seiche, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1666–1669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640–1643.
- [124] M. Weis, C. Waloch, W. Seiche, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188–4189.
- [125] F. Chevallier, B. Breit, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1629–1632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599–1602.
- [126] a) B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6976–6986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6816–6825; b) B. Breit, W. Seiche, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 249–256.
- [127] P. A. Duckmanton, A. J. Blake, J. B. Love, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7708–7710.
- [128] a) L. K. Knight, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Organometallics* **2006**, *25*, 954–960; b) A. J. Sandee, A. M. van der Burg, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2007**, 864–866.
- [129] a) V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2003**, 2474–2475; b) M. Kuil, P. E. Goudriaan, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2006**, 4679–4681; c) X.-B. Jiang, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2007**, 2287–2289.
- [130] Übersichtsartikel über zweizählige Liganden im Rahmen des supramolekularen Konzepts von Love<sup>[127]</sup> und Reek/van Leeuwen:<sup>[128,129]</sup> A. J. Sandee, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2006**, 3385–3391.
- [131] a) J. M. Takacs, D. S. Reddy, S. A. Moteki, D. Wu, H. Palencia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4494–4495; b) J. M. Takacs, K. Chaiseeda, S. A. Moteki, D. S. Reddy, D. Wu, K. Chandra, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 501–509.
- [132] a) P. Braunstein, G. Clerc, X. Morise, R. Welter, G. Mantovani, *Dalton Trans.* **2003**, 1601–1605; b) P. Braunstein, G. Clerc, X. Morise, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 68–72.
- [133] H. Jiang, A. Hu, W. Lin, *Chem. Commun.* **2003**, 96–97.
- [134] N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508–10509.
- [135] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1432–1435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374–1377.
- [136] N. C. Gianneschi, S.-H. Cho, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5619–5623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5503–5507.
- [137] a) E. Alberico, I. Nieddu, R. Taras, S. Gladiali, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1716–1729; b) W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8737–8740.
- [138] a) M. T. Reetz, G. Mehler, O. G. Bondarev, *Chem. Commun.* **2006**, 2292–2294; b) M. T. Reetz, G. Mehler, DE-A 102005044355.9, **2005**.
- [139] J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10–11.
- [140] S. Tosaki, K. Hara, V. Gnanadesikan, H. Morimoto, S. Harada, M. Sugita, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776–11777.