

Nichtlineare Effekte in der asymmetrischen Katalyse

Tummanapalli Satyanarayana, Susan Abraham und Henri B. Kagan*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Autokatalyse ·

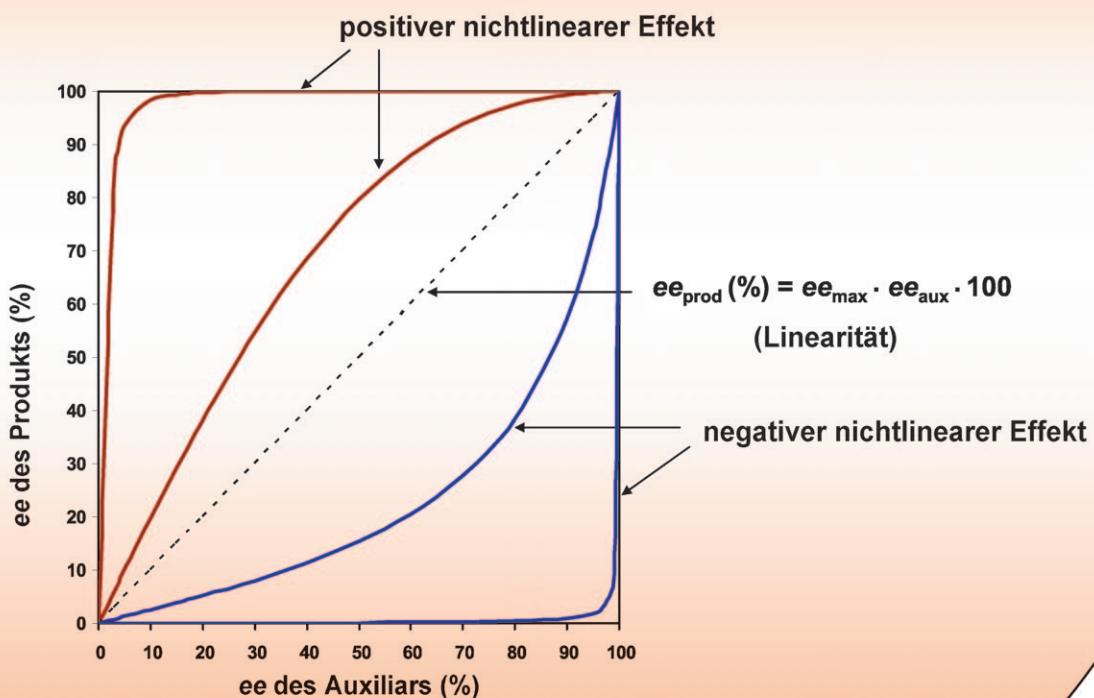
Chirale Auxiliare ·

Nichtlineare Effekte ·

Salemische Katalysatoren

Im Gedenken an Charles Mioskowski

Enantioselektive Katalyse mit salemischen Auxiliaren / Liganden



Zahreiche Anwendungen in der Chemie erfordern die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen. Einen effizienten Ansatz hierfür bietet die asymmetrische Katalyse. Hierbei wird der chirale Katalysator gewöhnlich aus einem chiralen Auxiliar erzeugt, das z. B. von einem Naturstoff abgeleitet wurde oder aus der Racematspaltung racemischer Vorstufen stammt. Die Verwendung nicht-enantiomerenreiner chiraler Auxiliare in der asymmetrischen Katalyse scheint aus präparativer Sicht ungünstig, da man erwarten sollte, dass der Enantiomerenüberschuss (ee) des Reaktionsprodukts zum ee-Wert des chiralen Auxiliars proportional ist (Linearität). Tatsächlich kann es jedoch zu Abweichungen von der Linearität kommen. Derartige nichtlineare Effekte können sehr aufschlussreich für den Mechanismus einer Reaktion sein und außerdem in der Synthesechemie genutzt werden (asymmetrische Verstärkung). Dieser Aufsatz fasst die Fortschritte der letzten zehn Jahre bei der Anwendung des nichtlinearen Effekts in der metallorganischen und organischen Katalyse zusammen.

1. Einleitung

Die asymmetrische Synthese ist heute sowohl in Forschungslabors als auch in industriellen Anwendungen fest etabliert.^[1,2] Besonders wichtig ist diese Strategie in der pharmazeutischen Industrie zur Synthese kleiner Mengen von Wirkstoffkandidaten mit definierter Konfiguration für klinische Tests. Die spätere Herstellung der enantiomerenreinen Wirkstoffe erfordert dann die Entwicklung eines geeigneten Verfahrens. Bei der stöchiometrischen und der katalytischen asymmetrischen Synthese wird ein chirales Auxiliar benötigt, das aus einem Naturstoff oder aus der Racematspaltung eines racemischen Gemisches gewonnen wird. In vielen Fällen ist es schwierig, das chirale Auxiliar enantiomerenrein zu erhalten. Beispielsweise hat kommerziell erhältliches α -Pinen, eine sehr nützliche Ausgangsverbindung für die Herstellung chiraler Boran-Reagentien, gewöhnlich eine Reinheit von 70–90% ee, und die Aufarbeitung auf 99% ee ist kostspielig.^[3] Ein Reagens oder ein Katalysatorsystem, das ein nicht-enantiomerenreines chirales Auxiliar mit dem Enantiomerenüberschuss ee_{aux} enthält, kann ein enantiomerenangereichertes Produkt mit dem Enantiomerenüberschuss ee_{prod} ergeben. Die Berechnung von ee_{prod} bei Verwendung eines enantiomerenreinen Auxiliars (= ee_{max}) ist einfach, wenn man annimmt, dass die Enantiomere des Auxiliars (im Reagens oder im Katalysator) unabhängig voneinander agieren.^[4,5] ee_{max} kann nach Gleichung 1 aus der Proportionalität zwischen ee_{aux} und ee_{prod} berechnet werden (ee-Werte zwischen 0 und 1).

$$ee_{\text{prod}}(\%) = ee_{\text{max}} \cdot ee_{\text{aux}} \cdot 100 \quad (1)$$

Beim Auftreten von Selbstassoziation oder der Bildung von Multiligandkatalysatoren verliert Gleichung (1) ihre Gültigkeit, da diastereomere Spezies gebildet werden könnten, die aus den enantiomerenreinen Auxiliaren nicht zugänglich sind.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	465
2. Nichtlineare Effekte in der homogenen metallorganischen Katalyse	467
3. Homogene organokatalytische Reaktionen	488
4. Nichtlineare Effekte durch Teillöslichkeit	490
5. Asymmetrische Autokatalyse und Selbstreplikation	492
6. Sonstige nichtlineare Prozesse	494
7. Zusammenfassung und Ausblick	498

1.1. Erste Beispiele für Nichtlinearität in der asymmetrischen Katalyse

1986 beschrieben Kagan et al.^[6] drei katalytische asymmetrische Reaktionen unter Verwendung nicht-enantiomerenreiner Auxiliare. Unter anderem wurde die Sharpless-Epoxidierung von Geraniol in Gegenwart von scalemischem (nicht-racemischem) (R,R)-(+)-Diethyltartrat (DET) analysiert. Die ee-Werte des Epoxids waren größer, als unter Annahme einer linearen Korrelation mit dem ee des scalemischen (R,R)-(+)-DET (ee_{DET}) berechnet wurde. Diese Abweichung von der linearen Korrelation wurde als positiver nichtlinearer Effekt bezeichnet [(+)-NLE].^[7] Der Effekt wurde mit der Beteiligung diastereomerer dimerer Komplexe erklärt, wie sie Sharpless vorgeschlagen hatte.^[8] Es wurde vermutet, dass das heterochirale Dimer stabiler und weniger aktiv ist als die homochirale Spezies. Dies würde dazu führen, dass das heterochirale Dimer Anteile des racemischen DET aus dem Katalyzyklus abzieht, wodurch enantiomerenangereichertes (R,R)-(+)-DET zurückbleibt, das am Katalyzyklus teilnimmt. Hierdurch resultiert ein (+)-NLE.

In der gleichen Studie^[6] wurde die Oxidation von Sulfid durch ein „wassermodifiziertes Sharpless-Reagens“ in Gegenwart von scalemischem (R,R)-(+)-DET untersucht.^[9] Die ee-Werte des Produkts waren niedriger als unter Annahme einer linearen Korrelation mit ee_{DET} berechnet wurde, und das Phänomen wurde als negativer linearer Effekt [(-)-NLE] bezeichnet.^[7] Der (-)-NLE wurde bis zu einem Wert von 70% ee_{DET} erhalten, danach trat eine lineare Beziehung auf.

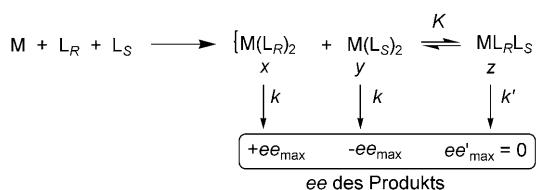
[*] Dr. T. Satyanarayana, Dr. S. Abraham, Prof. H. B. Kagan
Laboratoire de Catalyse Moléculaire
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay
(CNRS, UMR 8182) Université Paris-Sud, 91405, Orsay (Frankreich)
Fax: (+ 33)-169-15-46-80
E-Mail: kagan@icmo.u-psud.fr

Für die aktive Spezies wurde eine komplexe Struktur mit mindestens zwei Tartrat-Liganden angenommen. Zur Erklärung des (–)-NLE wurde vorgeschlagen, dass das heterochirale Dimer reaktiver ist als die homochirale Spezies.

Als drittes wurde die asymmetrische Robinson-Anellierung eines Triketons mit nicht-enantiomerenreinem (S)-Prolin als Katalysator untersucht.^[6] Ein leichter (–)-NLE wurde beobachtet, wenn die ee-Werte des Ketols gegen ee_{Prolin} aufgetragen wurden. Zur Erklärung wurde vorgeschlagen, dass zwei Prolinmoleküle am Katalysezyklus beteiligt sind. Allerdings ergaben spätere Untersuchungen keine Hinweise auf einen NLE und wiesen auf die Beteiligung nur eines Prolinmoleküls hin (siehe Abschnitte 3.1 und 4.3). Die mechanistischen Prinzipien der NLEs wurden anhand vereinfachter mathematischer Modelle verschiedener katalytischer Systeme aufgezeigt.^[10] Die damaligen Erkenntnisse über NLEs wurden 1998 in einem Aufsatz in der *Angewandten Chemie* zusammengefasst.^[11] Die meisten Beispiele von NLEs betreffen Komplexe mit zwei chiralen Liganden, und in Abschnitt 1.2 geben wir einen kurzen Überblick über die Modelle. Viele Beispiele nichtlinearer Effekte sind mittlerweile bekannt und in Übersichtartikeln zusammengetragen.^[11–21] Vorrangiges Ziel dieses Aufsatzes ist es, die Ergebnisse der letzten zehn Jahre zusammenzufassen.^[11]

1.2. Modelle mit zwei chiralen Liganden

Als Systeme mit zwei Liganden sind vor allem ML₂ oder (ML)₂ denkbar, wobei M das Metall und L den Liganden bezeichnet. Wenn der Ligand nicht enantiomerenrein ist, resultieren mindestens zwei Arten diastereomerer Spezies, die entweder homochiral oder heterochiral sind. Schema 1 zeigt das System ML₂ unter der Annahme eines Fließgleichge-



Schema 1.



Henri B. Kagan wurde 1930 in Boulogne-Billancourt (Frankreich) geboren. Er studierte Chemie an der Sorbonne und der Ecole Nationale Supérieure de Chimie in Paris (Abschluss 1954) und promovierte dort bei Dr. J. Jacques. Nach Forschungsaufenthalten am Collège de France (Prof. A. Horeau) und der University of Texas (Prof. T. Mabry) wurde er 1968 Professor an der Université Paris-Sud in Orsay, von wo er 1999 emeritierte. Er ist Mitglied der Französischen Akademie der Wissenschaften. Zu seinen Auszeichnungen zählen die Prelog-Medaille, die August-Wilhelm-von-Hofmann-Denkprobe, die Chirality Medal, der Wolf-Preis für Chemie, der Ryoji Noyori-Preis und der Bower Award.

wichts der drei Komplexe ML_RML_R, ML_SML_S (homochiral) und ML_RML_S (zur Vereinfachung als *meso*-Struktur gezeichnet) mit schnellem Austausch der enantiomeren Liganden (L_R und L_S) am Metallzentrum. Nach diesem Modell erzeugen die homochiralen Spezies die entsprechenden enantiomeren Produkte, und die *meso*-Spezies erzeugt ein Racemat. Die homochiralen und die *meso*-Komplexe sind durch ihre relative Reaktivität ($g = k'/k$) und ihre relative Konzentration [$\beta = z/(x+y)$] gekennzeichnet (Schema 1).^[10] Eine einfache kinetische Analyse liefert die Gleichung (2), in der ee_{prod} als

$$ee_{\text{prod}} = (ee_{\text{max}} ee_{\text{aux}}) \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} \quad (2)$$

Funktion von ee_{aux} ausgedrückt ist.^[10] Die Größen g, β und ee_{max} nehmen für ein gegebenes System feste Werte an. β kann aus der Gleichgewichtskonstanten K zwischen homochiralen und heterochiralen Komplexen erhalten werden.^[10] Die Herleitung von Gleichung (2) geht davon aus, dass der gegebene Ligand (mit ee_{aux}) vollständig in den entstehenden Satz von ML₂-Komplexen eingeführt wird, oder dass der externe Ligand seinen Anfangswert für ee_{aux} beibehält. Eine Auftragung von ee_{prod} als Funktion von ee_{aux} kann drei Arten von Korrelationen ergeben: 1) (+)-NLE für $g < 1$ (der homochirale Komplex ist reaktiver). 2) (–)-NLE für $g > 1$ (der *meso*-Komplex ist reaktiver). 3) Gleichung (2) vereinfacht sich zu $ee_{\text{prod}} = ee_{\text{max}} ee_{\text{aux}}$ (lineare Korrelation), wenn $\beta = 0$ oder $g = 1$ gilt.

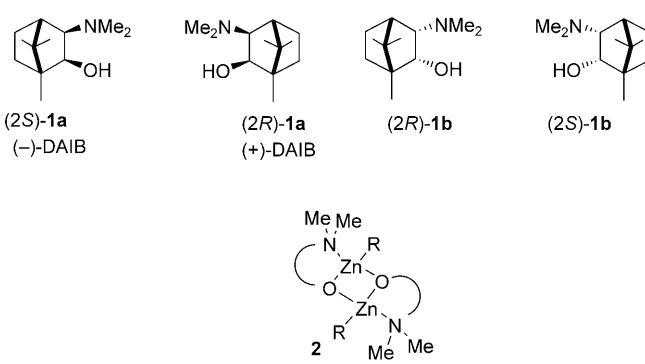
Gleichung (2) gilt auch, wenn die Größen x, y und z durch eine irreversible Bildung von diastereomeren Komplexen fixiert sind. Bei irreversibler Bildung der Diastereomere wird ein stärkerer NLE resultieren als bei reversibler Bildung.^[17] Die Diskussion kann auf das ähnliche Modell (ML)₂ übertragen werden.^[11]

Das Reservoirmodell^[10] beschreibt den Fall, dass bei der Katalysatorherstellung mehrere Metallkomplexe gebildet werden, von denen einer die katalytisch aktive Spezies ist. Für den Reservoireffekt sind mehrere Modelle denkbar, z. B. Paarungen Monomer-Dimer, Dimer-Trimer, Dimer-Tetramer usw. Betrachten wir den Fall, dass ein nicht-enantiomerenreiner Ligand zugleich den katalytisch aktiven, beispielsweise einfach koordinierten Komplex ML und das inaktive stabile *meso*-Dimer (ML_R)(ML_S) oder den *meso*-Komplex ML_RML_S erzeugt. Die *meso*-Spezies dient nun als Senke für den race-



Tummanapalli Satyanarayana wurde 1976 in Jagtial, Andhra Pradesh (Indien), geboren. Er studierte Chemie an der Universität von Hyderabad (M.Sc. 1998), wo er 2004 bei Prof. D. Basavaiah über Baylis-Hillman-Addukte promovierte. Es folgte ein Postdoktorat bei Prof. H. B. Kagan an der Université Paris-Sud mit Arbeiten über nichtlineare Effekte in der asymmetrischen Katalyse und kinetische Racematspaltungen. Nach einer Tätigkeit bei der Syngene International Ltd in Bangalore wechselte er 2007 nach Singapur, wo er zurzeit als Senior Research Scientist am Albany Molecular Research Center arbeitet.

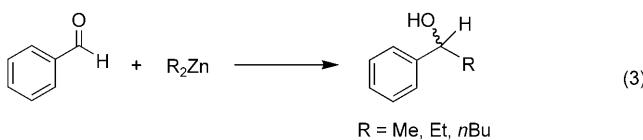
mischen Anteil des nicht-enantiomerenreinen Liganden und ermöglicht dem enantiomerenangereicherten Liganden, in Form des einfach gebundenen Komplexes ML am Katalyzyklus teilzunehmen. Ein solcher Reservoirmechanismus wird z. B. bei der enantioselektiven Addition von Et_2Zn an Benzaldehyd gefunden.^[12e] Es kann unter Umständen schwierig sein, zwischen einem Reservoireffekt und anderen Katalysemödellen wie dem ML_2 -System zu unterscheiden. Das Problem kann aber durch zusätzliche Untersuchungen, z. B. reaktionskinetische Analysen oder NMR-Studien der diastereomeren Komplexe, gelöst werden.



2. Nichtlineare Effekte in der homogenen metallorganischen Katalyse

2.1. Addition von Dialkylzink-Reagentien an Aldehyde

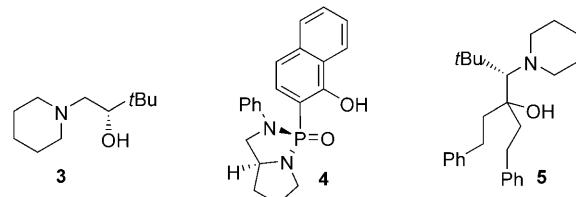
Die asymmetrische Addition von Organozinkverbindungen an Aldehyde ist eine präparativ sehr nützliche Reaktion [Gl. (3)]. Nichtlineare Effekte wurden häufig herangezogen, um die katalytischen Spezies dieser Reaktion zu untersuchen.



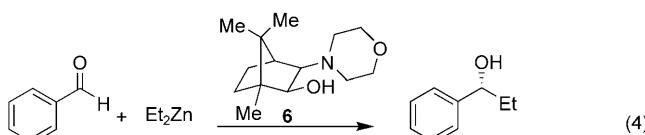
Ein (+)-NLE bei dieser Reaktion wurde 1988 erstmals von Oguni et al.^[23] mit nicht-enantiomerenreinen chiralen β -Aminoalkoholen als Katalysatoren erkannt. In späteren Studien berichteten auch Noyori et al.,^[22,24] Bolm et al.^[25] und Kellogg et al.^[26] von einem NLE bei dieser Klasse von Reaktionen. Als Erklärung für das Auftreten eines NLE wurde die Bildung von stabilen, katalytisch inaktiven heterochiralen Dimeren **2** vorgeschlagen. Noyori et al.^[24,27] unternahmen ausführliche Studien, um den Mechanismus der asymmetrischen Verstärkung zu entschlüsseln, und wiesen nach, dass **1a** (DAIB) und **1b** ausgezeichnete Katalysatoren für die Addition von Dialkylzink an Benzaldehyd sind. Eine sehr starke asymmetrische Verstärkung wurde mit Liganden des Typs **1**

gefunden. Außerdem wurde bemerkt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit niedrigerem *ee*-Wert des DAIB deutlich sank. Der (+)-NLE wurde der reversiblen Bildung von homochiralen und heterochiralen dimeren Zinkaminoalkoxiden aus Dialkylzink und Enantiomeren von **1** zugeschrieben. Die ausgeprägte nichtlineare Abweichung konnte anhand der experimentellen Daten simuliert werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse schlugen die Autoren vor, dass die nichtlinearen Effekte auf die Konkurrenz zweier enantiomorpher Katalyzyklen unter Beteiligung der monomeren chiralen Zinkkatalysatoren zurückzuführen sind. Es wurde hervorgehoben, dass außer dem *ee*-Wert des Katalysators auch die Konzentrationen des Katalysators, des Reagens und des Substrats sowie der Reaktionsumsatz zum nichtlinearen Effekt beitragen. Noyori et al.^[27b] untersuchten die relative Reaktivität verschiedener Benzaldehyde und Organozinkverbindungen unter Verwendung enantiomerenreiner und racemischer Katalysatoren. Die Ergebnisse dieser Experimente sprachen dafür, dass monomeres und nicht dienes Alkoxyalkylzink der aktive Katalysator ist.

In späteren Studien mit den Liganden **3–5** haben mehrere Forschungsgruppen nichtlineare Effekte zwischen den *ee*-Werten der Produkte und der Liganden herangezogen, um bei ähnlichen Reaktionen die Bildung dimerer Spezies zu erklären.^[28–31]



Für die Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde in Gegenwart des Liganden **6** [Gl. (4)] fanden Walsh et al.^[32a] eine Substratabhängigkeit des NLE. Reaktionen



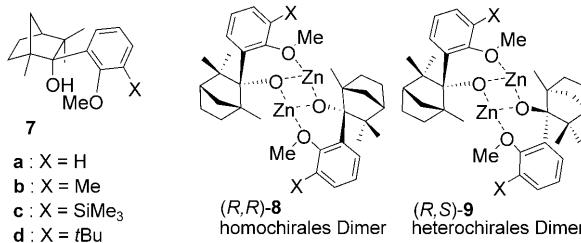
Susan Abraham wurde in Ernakulam, Kerala (Indien), geboren. Sie studierte Chemie an der Universität von Kerala und promovierte 2007 am Indian Institute of Technology (Chennai) bei Prof. G. Sundaram über die asymmetrische Michael-Addition mit chiralen Promotoren. Seit 2007 ist sie Postdoktorandin bei Prof. H. B. Kagan an der Universität Paris-Sud. Ihre Forschungsinteressen umfassen die homogene und heterogene Katalyse.

aromatischer Aldehyde mit elektronenschiebenden Substituenten am Ring zeigten einen größeren NLE als Substrate mit elektronenziehenden Substituenten. Diese Ergebnisse sind im Widerspruch mit Noyoris Modell,^[27b] das besagt, dass stärker bindende Aldehyde niedrigere ee_{prod} -Werte und damit schwächere NLEs ergeben sollten als schwach bindende Aldehyde. Im Extremfall sehr hoher Assoziationskonstanten für die Bildung des Aldehyd-Katalysator-Addukts (K_{assoc}) sollte das Gleichgewicht vollständig zugunsten der Monomere verschoben werden, wodurch der NLE verschwinden würde; dies ist jedoch nicht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Walsh et al.^[32a] Blackmond, Walsh und Buono gelang es aber, durch geringfügige Modifikationen des Noyori-Modells die widersprüchlichen Ergebnisse in Einklang zu bringen.^[32b]

Bereits vorher hatte Blackmond^[17] darauf hingewiesen, dass neben der Quantifizierung des NLE auch Ergebnisse kinetischer Studien hilfreiche Informationen für das Verständnis mechanistischer Details einer Reaktion geben können. Die Analyse zeigte auf, dass in NLE-Studien Faktoren wie umsatzabhängige Stereoselektivität, umsatzabhängiges kinetisches Verhalten und Veränderungen des Katalysators im Verlauf der Reaktion (Selbstinduktion) zu beachten sind. Es wurde argumentiert, dass eine bestimmte Anfangsverteilung von homochiralen und heterochiralen Dimeren zu einem nahezu linearen Verhältnis zwischen ee_{prod} (oder der Reaktionsgeschwindigkeit) und ee_{cat} führen sollte, falls eine reversible Monomer-Dimer-Assoziation vorliegt. Ein NLE wäre nur dann zu beobachten, wenn die heterochirale Dimerisierung irreversibel wäre. Als Grenzfall wurde eine Umsetzung mit stark bindendem Substrat betrachtet. In diesem Fall könnten die heterochiralen Dimere nicht mehr dissoziieren, während die homochiralen Dimere über ihre Dissoziation zum Monomer vollständig in den Katalysezyklus eintreten. In diesem Grenzfall bewirken stärker bindende Substrate eine größere asymmetrische Verstärkung.^[32b] Diesen Überlegungen zufolge wurden die Ergebnisse von Walsh et al.^[32a] einer nicht-thermodynamischen Monomer-Dimer-Verteilung zugeschrieben, die als Eränzung zum Noyori-Modell vorgeschlagen wurde.

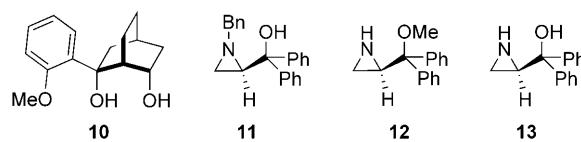
Asakura et al.^[33] fanden unterschiedliche (+)-NLEs, wenn bei der Et_2Zn -Addition an Benzaldehyd in Gegenwart des Katalysators **3** die Reihenfolge der Reagentenzugabe geändert wurde. Außerdem wurde beobachtet, dass sich der ee_{prod} -Wert während des Reaktionsverlaufs im Sinne einer asymmetrischen Verstärkung änderte. Ein kinetisches Modell wurde vorgeschlagen, um diesen Befund zu erklären.

Steigelmann et al.^[34] fanden bei der Untersuchung von Dialkylzink-Additionen an Benzaldehyd einen bemerkenswerten (-)-NLE, wenn die Liganden **7a** und **7b** eingesetzt



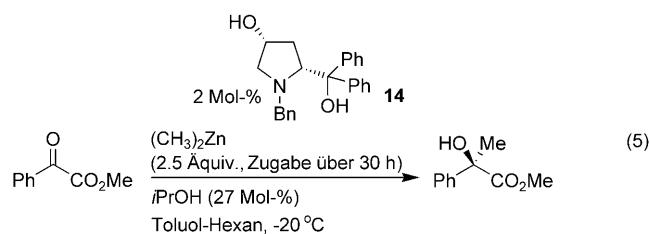
wurden, während mit **7c** und **7d**, die sterisch anspruchsvolle Substituenten tragen, eine lineare Korrelation resultierte. Die asymmetrische Abreicherung im Fall von **7a** und **7b** wurde der Bildung inaktiver homochiraler dimerer Alkylzinkfencholate **8** zugeschrieben, während das entsprechende Monomer als der aktive Katalysator fungiert. Diese Hypothese war in Einklang mit Berechnungen, die klar aufzeigten, dass *syn*-homochirale Dimere stabiler sind als die *syn*-heterochiralen Dimere. Die lineare Korrelation im Fall der Liganden **7c** und **7d** wurde mit ähnlichen Stabilitäten der heterochiralen und homochiralen Dimere erklärt.

Frejd et al.^[35a] fanden für das Diol **10** einen starken (+)-NLE. Die Autoren nahmen an, dass dimere oder oligomere Zn-Komplexe von **10** am Katalysezyklus beteiligt sind –



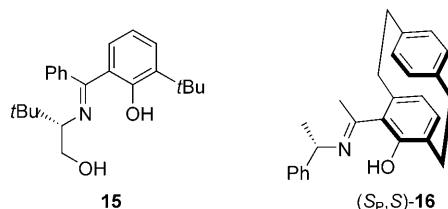
ähnlich wie bei den zuvor entdeckten dimeren $Ti(OiPr)_4$ -Komplexen von **13** (siehe Abschnitt 3.5).^[35b] Page et al.^[36] entwickelten mehrere Aziridinliganden für die asymmetrische Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde. Für **11** und **12** wurde ein moderater (+)-NLE gefunden und mit der Beteiligung einer dimeren Zinkspezies erklärt. Mit **13** wurde ein substratabhängiger (-)-NLE gefunden, wie er ähnlich durch Walsh et al. beschrieben wurde.^[32] Als Ursache für dieses Verhalten wurde die Veränderung des Katalysators oder eine Produktinhibition vermutet.

Shibasaki et al.^[37] fanden einen starken (+)-NLE bei der katalytischen enantioselektiven Addition von Me_2Zn an α -Ketoester in Gegenwart von **14** [Gl. (5)]. Der Effekt wurde



der Bildung stabiler heterochiraler Dimere zugeschrieben, ähnlich wie beim Noyori-System.^[27] Der Zusatz von $iPrOH$ als Additiv führte zu höheren Selektivitäten und Reaktivitäten, allerdings wurde nun kein NLE mehr beobachtet, was nahelegt, dass das *in situ* gebildete Dimer ($ZnL-ZnL$) gespalten wird und das gemischte Aggregat $[ZnL-Zn(OiPr)]$ entsteht, das dann höhere ee -Werte und Ausbeuten erzeugt.

Hayashi et al.^[38] berichteten von einer hoch enantioselektiven Addition von Diethylzink an Aldehyde (bis 96% ee) unter Verwendung der dreizähnigen chiralen Schiff-Base **15** als Ligand. Bis dahin waren lediglich Beispiele zweizähniger Liganden bekannt gewesen. Ein moderater (+)-NLE wurde mit dem nicht-enantiomerenreinen **15** beobachtet. Die Au-



toren schlugen vor, dass Zinkaggregate, aber keine Dimere (wie etwa im Noyori-Modell) am Katalysezyklus beteiligt sind.

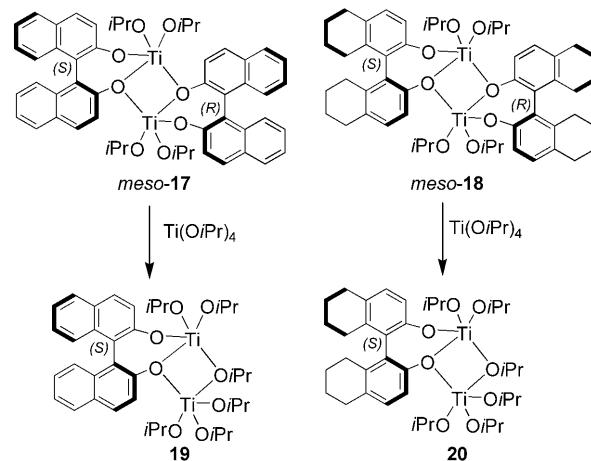
Nichtlineare Effekte wurden auch mit sperrigen zweizähnigen [2.2]-Paracyclophan-Liganden beobachtet, von denen man normalerweise erwartet, dass sie die Dimerisierung der Organozinkspezies hemmen. Für den Liganden **16** fanden Bräse et al.^[39] einen (+)-NLE bei der Addition von Et₂Zn an Cyclohexan-carbaldehyd. Der Effekt war bei hoher Ligandenkonzentration stark ausgeprägt, während in verdünnter Lösung eine lineare Korrelation auftrat. Als Ursache hierfür wurde die Bildung eines unlöslichen heterochiralen Dimers bei hohen Konzentrationen (+)-NLE angeführt. Bei verdünnten Reaktionsbedingungen ist das heterochirale Dimer löslich und kann nach Spaltung in die Monomere in den Katalysezyklus eintreten, wodurch der NLE verschwindet.

Bei der durch Binolat-Titan-Komplexe vermittelten asymmetrischen Addition von Dimethylzink an Aldehyde (100 Mol-% Binol) entdeckten Walsh et al.^[40] einen schwachen (-)-NLE [Gl. (6)]. Den gleichen Effekt hatten zuvor



schon Mori und Nakai für Diethylzink beschrieben.^[41] Walsh et al. fanden, dass der NLE verschwand, wenn katalytische Bedingungen hergestellt wurden.^[40] Eine Beteiligung oligomerer Spezies schlossen die Autoren aus, ebenso wie die Vermutung, dass Binol als ein einzähniger Ligand agieren könnte. Es wurde angenommen, dass im katalytischen Fall der Komplex $[(\text{Binolat})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2]$ vorzugsweise mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ reagiert und der Katalysator $[(\text{Binolat})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2]\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ bildet, für den sich eine lineare Korrelation zwischen ee_{prod} und ee_{Binol} ergibt.

Unter stöchiometrischen Bedingungen (100 Mol-% Binol) dimerisiert $[(\text{Binolat})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2]$ zum *meso*- $[(\text{Binolat})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2]_2$ (**17**) (M_2L_2 -System). Es wurde nachgewiesen, dass die dimere Spezies die Reaktion nicht katalysiert. Man nimmt an, dass ein *in situ* gebildeter Komplex $[(\text{Binolat})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{-Aldehyd}]\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3$ die aktive Spezies ist. Nachfolgende Untersuchungen mit H₈-Binol zeigten ähnliche NLEs.^[42] *rac*-H₈-Binol bildete mit 1 Äquivalent $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ den Komplex *meso*-**18**, dessen Struktur durch Einkristallröntgenstrukturanalyse belegt wurde. Es wurde gefunden, dass die *meso*-Dimere in Lösung im Gleichgewicht mit den entsprechenden homochiralen Dimeren stehen. Unter katalytischen Bedingungen werden die Dimere **17** und **18** durch



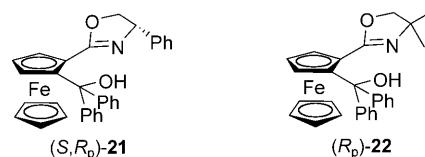
Koordination von überschüssigem $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ zu den zweizähnigen Komplexen **19** oder **20** abgebaut, was zu einer linearen Korrelation führt. Die Strukturen von **19** und **20** wurden durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

Burguete et al. beschrieben eine effiziente Chiralitätsumkehr bei der Addition von Dialkylzink an Benzaldehyd durch Nickel-Katalysatoren, hergestellt aus α -Aminoamiden und $\text{Ni}(\text{OAc})_2$.^[43] Eine Untersuchung der Katalysator-Spezies wies auf das Vorliegen von monomeren und oligomeren Spezies im Gleichgewicht hin. Zudem wurde berichtet, dass die 1:2-Komplexe stabiler waren als die 1:1-Komplexe. Die Chiralitätsumkehr trat auf, wenn das Verhältnis von Metall zu Ligand verändert wurde. Der 1:1-Komplex ergab einen starken negativen NLE, was auf das Auftreten einer Aggregationsbildung schließen lässt. Mit dem 1:2-Komplex wurde keinerlei NLE beobachtet.

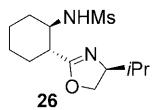
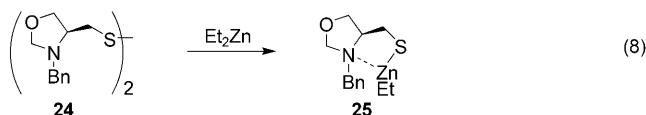
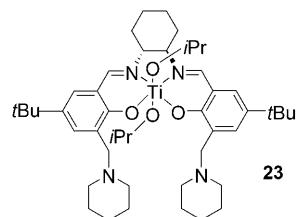
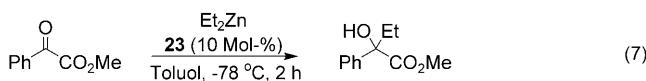
2.1.1. Folgerungen aus dem Fehlen von NLEs bei Organozink-Additionen

Das Fehlen eines NLE bei einer Reaktion kann, wie bereits diskutiert, Erkenntnisse über den Mechanismus liefern. Wenn z.B. eine katalytische enantioselektive Reaktion mit einem chiralen Liganden L und einem Metall M keinen NLE aufweist, spricht dies stark dafür, dass 1) Phänomene wie Dimerisierung (Bildung von $[\text{ML}]_2$) oder Oligomerisierung (Bildung von $[\text{ML}]_n$) nicht auftreten, und 2) die Metallspezies nur einen einzigen chiralen Liganden trägt. Für einige spezielle Fälle gelten diese Schlussfolgerungen jedoch nicht, etwa wenn im ML_2 -Fall die hetero- und homochiralen Katalysatoren gleiche Reaktivitäten haben ($g=1$) oder keine heterochiralen Katalysatoren gebildet werden ($\beta=0$) [Gl. (2)]. Wir diskutieren hier einige neuere wichtige Beispiele.

Bolm et al.^[44a,b] fanden eine streng lineare Korrelation zwischen ee_{prod} und dem ee sperriger Liganden wie (S,R_p) -**21** und (R_p) -**22** bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde.



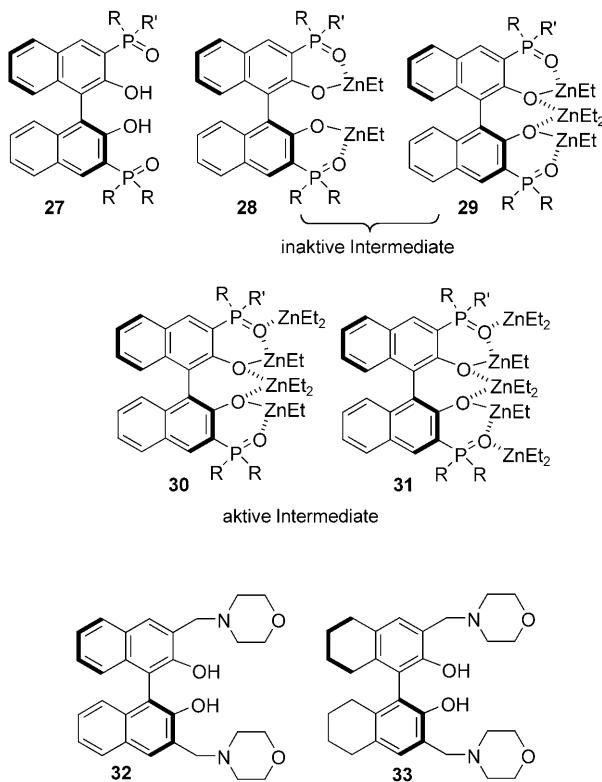
Dies wurde als Hinweis für das Fehlen einer Dimerisierung gewertet.^[44a] DiMauro und Kozlowski^[45] beobachteten ebenfalls eine lineare Korrelation zwischen ee_{prod} und dem ee des Liganden **23** bei der enantioselektiven Addition von Organozinkreagentien an α -Ketoester [Gl. (7)] und schlossen daraus, dass der Katalysator in monomerer Form vorliegt. Braga et al.^[46] verwendeten das chirale Disulfid **24** als Katalysator für die Addition von Diethylzink an Benzaldehyd. Aus dem Fehlen eines NLE wurde gefolgert, dass *R,S*-heterodimere Zn-Komplexe des Sulfidliganden **25** [Gl. (8)] entweder überhaupt nicht gebildet werden oder aus sterischen Gründen schnell in die monomeren Zwischenstufen zerfallen.



Wipf et al.^[47] zogen das Fehlen eines NLE heran, um die hohen Turnoverzahlen des Katalysators **26** bei der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd zu interpretieren. Der Ligand **26** ergab eine gleichbleibende Enantioselektivität (85–88 % ee) über einen weiten Konzentrationsbereich (von 5 bis 0.1 Mol-%). Die Turnoverzahl erreicht Werte von 1000 bis 2000.

Bifunktionelle Binol-Liganden wie **27**, die sowohl Lewis-saure als auch Lewis-basische Gruppen tragen, wurden in der enantioselektiven Addition von Dialkylzink an verschiedene Aldehyde eingesetzt.^[48] Es zeigte sich, dass das Vorliegen von zwei P=O-Einheiten an den 3,3'-Positionen des Binolgerüsts Voraussetzung für eine hohe katalytische Aktivität ist. Die Autoren fanden eine lineare Korrelation zwischen ee_{prod} und dem ee von **27** und schlossen daraus, dass der aktive Katalysator in monomerer Form vorliegt. ³¹P-NMR-Analysen der Zn^{II}-Komplexe ergaben, dass die Spezies **28** und **29** inaktiv sind, während **30** und **31** katalytisch aktiv sind und die unter katalytischen Bedingungen vorherrschenden Spezies darstellen.

Die bifunktionellen Liganden *(S)*-32 und *(S)*-33 ergeben hohe *ee*-Werte bei der enantioselektiven Addition von Diphenylzink an aliphatische und aromatische Aldehyde.^[49] Aufgrund des Fehlens eines NLE (und anhand weiterer ex-



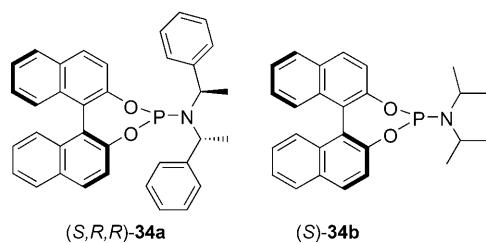
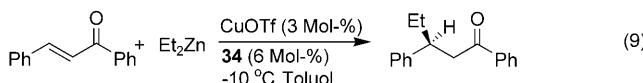
perimenteller Daten) schlugen die Autoren einen ähnlichen Mechanismus wie in der vorherigen Studie^[48] vor.

2.2. Konjugierte Additionen an Enone

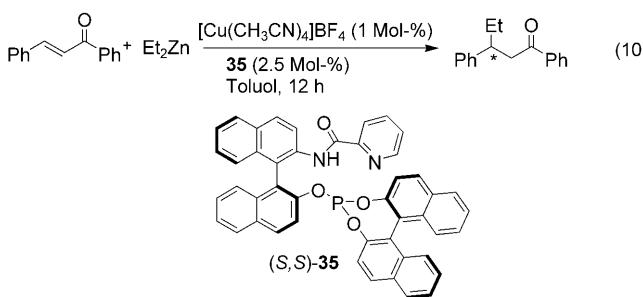
Bolm et al.^[50] und Feringa et al.^[51] berichteten über (+)-NLEs bei Nickel-katalysierten 1,4-Additionen an Enone. Die Autoren schlugen eine Beteiligung von NiL_2 -Spezies am Katalyzyklus vor, und der (+)-NLE wurde auf eine höhere Stabilität und geringere Aktivität des heterochiralen Komplexes, NiL_RL_S , zurückgeführt. Pfaltz und Zhou^[52] sowie van Koten^[53] beobachteten dagegen (-)-NLEs bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Diethylzink an Enone. In einem Fall wurde ein (-)-NLE mit mehrfach gekrümmtem Kurvenverlauf beschrieben,^[52] im anderen Fall erhielt man eine mehrfach gekrümmte Kurve bestehend aus (+)- und (-)-NLEs.^[53] Anhand von Simulation hatten zuvor Kagan et al. vorgeschlagen, dass die Bildung tetramerer Komplexe, wie sie für Kupfer typisch sind, zu uneinheitlichen NLEs führen kann.^[10] Mikami et al. griffen später diesen Ansatz erneut auf.^[54]

Feringa et al.^[55] verwendeten chirale Phosphoramidite für die Kupfer-katalysierte enantioselektive konjugierte Addition von Diethylzink an Cyclohexenon und Chalkon. Mit den nicht-enantiomerenreinen Liganden **34a** und **34b** wurde ein (–)-NLE gefunden [Gl. (9)]. Die Autoren schlugen vor, dass im Katalysezyklus eine Koordination von zwei Liganden an Kupfer auftritt. Der (–)-NLE geht letztlich auf die höhere Reaktivität des heterochiralen Katalysators zurück.

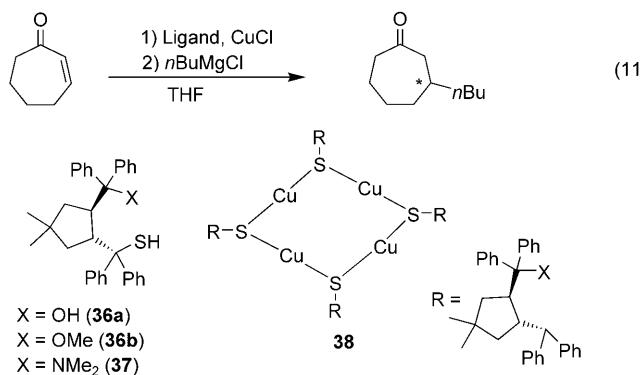
Hu et al.^[56] fanden einen (+)-NLE bei der Kupfer-katalysierten Addition von Et₂Zn an Chalkon unter Verwendung



des zweizähnigen PN-Liganden **35** [Gl. (10)]. Der Effekt trat auf, wenn 2.5 Mol-% einer scalemischen Mischung aus *(S,S)-35* und dem enantiomeren *(R,R)-35* eingesetzt wurden. Für das ML_2 -Modell mit $g=0.2$ und $K=4$ stimmten die experimentelle und simulierte Kurve perfekt überein, und die Autoren schlugen daher vor, dass der aktive Katalysator als $[\text{Cu}(35)_2]$ vorliegt.

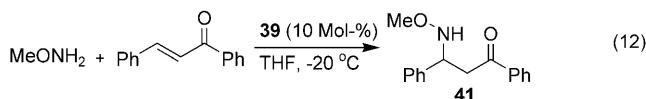


Für die enantioselektive 1,4-Addition von BuMgCl an Cycloheptenon mit CuCl und dem Thiol **37** wurde ebenfalls ein (+)-NLE gefunden [Gl. (11)], der die Beteiligung mehrerer Liganden und Metalle am Reaktionsmechanismus nahelegte.^[57] Die aktiven Katalysatoren oder die Katalysatorvorstufen wurden durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse als vierkernige Kupfer-Thiolat-Komplexe **38** identifiziert [Gl. (11)]. Geeignete Kristalle erhielt man durch Behandlung von **37** mit $n\text{BuLi}$ und anschließende Zugabe von CuCl .



Shibasaki et al.^[58a] beschrieben einen (+)-NLE bei der Aza-Michael-Addition von Methoxylamin an Chalkon in

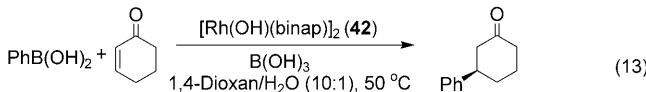
Gegenwart der nicht-enantiomerenreinen Binaphtholat-Komplexe **39** [Gl. (12)] und schlossen auf die Beteiligung



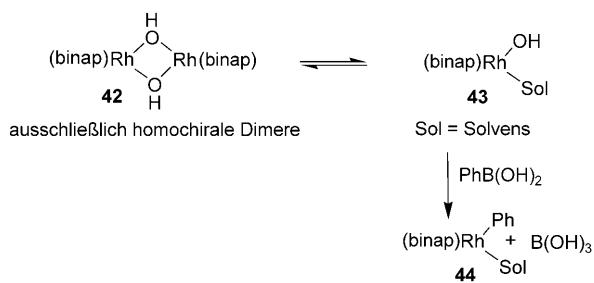
inaktiver heterochiraler Komplexe [(*S,R,R*)-**39** und (*R,S,S*)-**39**] sowie reaktiver homochiraler Komplexe [(*R,R,R*)-**39** und (*S,S,S*)-**39**]. Ein (+)-NLE war bereits in einer früheren Studie der katalytischen Nitroaldol-Reaktion mit dem verwandten Katalysator **40** entdeckt worden.^[58b] Racemisches Binol führte ausschließlich zur Bildung heterochiraler Komplexe, in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen von Aspinall et al.^[59] (mit **40**) und Shibasaki et al. (mit **39a**).^[58a] Ein 1:1-Gemisch aus (*S,R,R*)-**39a** und (*R,S,S*)-**39a** (heterochiral) wurde aus einem 1:1-Gemisch der reinen homochiralen Komplexe (*R,R,R*)-**39a** und (*S,S,S*)-**39a** gebildet.

Die Aza-Michael-Addition aromatischer Amine an α,β -ungesättigte *N*-Imide wurde durch den kationischen Palladium-Komplex $\{[(R,R)\text{-binap}] \text{Pd}(\text{OH}_2)_2\}^{2+}[\text{TfO}]^-$ katalysiert. Der Mechanismus der Reaktion konnte mit einer Kombination von Experimenten, einschließlich NLE-Studien, aufgeklärt werden. Mit THF als Lösungsmittel wurde Linearität zwischen ee_{binap} und ee_{prod} beobachtet, während in Toluol, in dem manche der diastereomeren Komplexe unlöslich sind, ein (+)-NLE auftrat (siehe Abschnitt 5).^[60]

Hayashi et al. fanden einen (-)-NLE bei der Rh-Binap-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von $\text{PhB}(\text{OH})_2$ an 2-Cyclohexenon [Gl. (13), Schema 2].^[61] Eine Reaktionsord-



nung von 0.5 bezüglich der Rhodium-Konzentration wurde gefunden, was für die Beteiligung von Dimeren spricht. Die ³¹P-NMR-Spektren des racemischen und enantiomerenreinen Binap-Hydroxo-Rhodium-Komplexes stimmten überein, was ein deutlicher Hinweis für die bevorzugte Bildung des homochiralen Dimers **42** ist. Frühere Untersuchungen^[62] belegten,

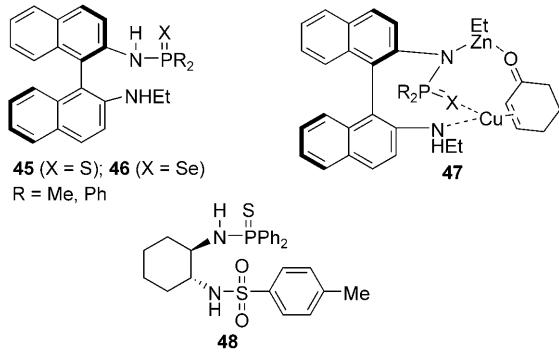


Schema 2.

dass eine Transmetallierung der Phenylgruppe vom Bor zum Hydroxorhodium zur entscheidenden Zwischenstufe **44** führt, die die Phenylgruppe zum Enon überträgt. Auf der Grundlage des (-)-NLE sowie der kinetischen und NMR-Daten wurde die Bildung eines inaktiven homochiralen dimeren Hydroxo-Rhodium-Komplexes **42** vorgeschlagen. Ein Gleichgewicht zwischen **42** und **43**, das dann mit $\text{PhB}(\text{OH})_2$ zu **44** reagiert, wurde vorgeschlagen (Schema 2).

2.2.1. Folgerungen aus dem Fehlen von NLEs bei konjugierten Additionen

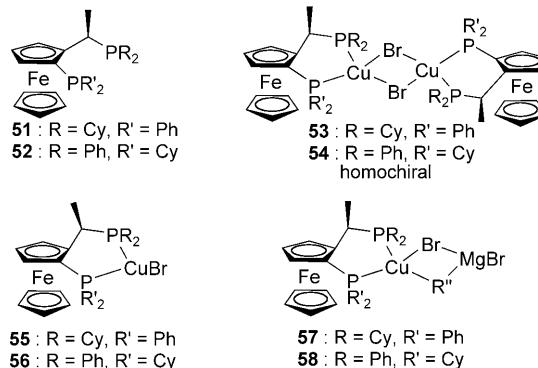
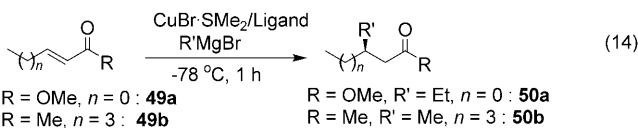
Shi et al.^[63,64] berichteten über eine effiziente asymmetrische konjugierte Addition von Organozinkverbindungen an Enone in Gegenwart von in situ aus **45** oder **46** gebildeten



Kupfer-Komplexen. ^{31}P - und ^{13}C -NMR-Spektren belegten, dass **45** und **46** als zweizähnige N,X-Liganden agieren. Eine lineare Beziehung legt nahe, dass der Cu-Komplex einen einzelnen chiralen Liganden trägt, und die Dimetallspezies **47** wurde als mögliche Zwischenstufe der Reaktion vorgeschlagen. Auch für den zweizähnigen Liganden **48** wurde angenommen, dass eine Dimetallspezies, ähnlich **47**, am Reaktionsmechanismus beteiligt ist.

Von chiralen Diphosphanen **51** oder **52** und CuBr-SMe₂ abgeleitete Cu-Komplexe sind wirksame Katalysatoren für enantioselektive konjugierte Additionen von Grignard-Verbindungen an acyclische α,β -ungesättigte Methylester **49a** und Ketone **49b** (bis 99 % *ee*)^[65,66] [Gl. (14)].

ESI-MS und IR-Spektroskopie belegten ein lösungsmittelabhängiges Gleichgewicht zwischen zweikernigen (53, 54) und einkernigen Spezies (55, 56), deren Existenz auch durch



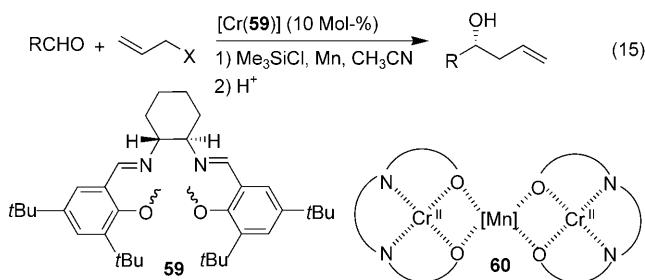
Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde.^[67] In Ether oder halogenierten Lösungsmitteln lagen hauptsächlich die zweikernigen Spezies vor (**53**, **54**), während in CH₃CN oder MeOH die einkernigen Komplexe (**55**, **56**) dominierten. Aufgrund der linearen Korrelation zwischen *ee*_{prod} und dem *ee* des Liganden (**51** oder **52**) wurde angenommen, dass die katalytisch aktive Spezies nur ein Ligandmolekül enthält. Diese Hypothese ist im Einklang mit der experimentellen Reaktionsordnung von 1 bezüglich der Katalysatorvorstufe. Als Vorstufen wurden die zweikernigen Komplexe (**53**, **54**) vorgeschlagen (homo- und heterochiral), die dann nach Zugabe des Grignard-Reagens R''MgBr in die katalytisch aktiven, monomeren Spezies (**57**, **58**) gespalten werden.

2.3. Allylierung von Aldehyden

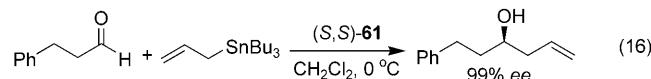
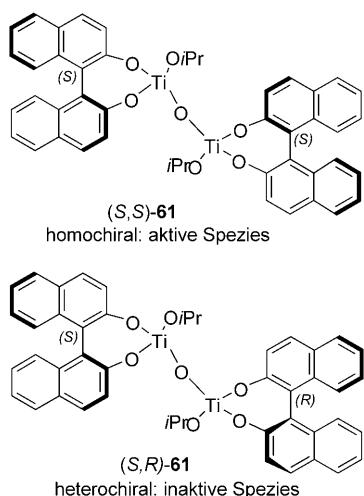
Einige Forschungsgruppen verwendeten NLE-Studien, um Aufschluss über die aktive Spezies bei der Addition von Allylzinkverbindungen an Aldehyde durch Binol-Komplexe zu erlangen.^[67-70] Keck et al.^[67] und Faller et al.^[69] vermerkten einen (+)-NLE bei Verwendung von Binol-Ti(O*i*Pr)₄-Katalysatoren in Gegenwart von Molekularsieben. Ohne Molekularsiebe wurde eine lineare Korrelation erhalten. Auch Tagliavini et al.^[68] fanden einen starken (+)-NLE bei Verwendung von Binol und Ti(O*i*Pr)₂Cl₂ in Gegenwart von Molekularsieben. Carreira et al.^[70] beobachteten eine ähnliche Abweichung von der Linearität bei der Allylierung von Piavalaldehyd durch Allyltrimethylsilan unter Verwendung eines aus Binol und TiF₄ hergestellten Binol-Titan-Katalysators. In allen Fällen^[67-70] führte man die NLEs auf die Bildung von stabilen und weniger aktiven heterochiralen Komplexen während der Katalysatorpräparation zurück.

Bandini et al. beschrieben eine $[\text{Cr}(\text{Salen})]$ -katalysierte, hoch diastereo- und enantioselektive Addition von Allylhalogeniden an Aldehyde in Gegenwart schwacher Lewis-Säuren wie Mangansalzen [Gl. (15)].^[71] Aufgrund des beobachteten $(-)$ -NLE mit dreifach gekrümmter Kurve wurde die Beteiligung tetramerer Spezies vermutet. Die Überlegungen

beruhten auf früheren Voraussagen^[10] uneinheitlicher NLE-Kurven in ML_4 -Modellen. Ein katalytisch aktives dimeres Aggregat $[(59)_2Cr_2X_2]$ (Struktur **60** in vereinfachter Darstellung) und ein katalytisch inaktives tetrameres Aggregat $[(59)_4Cr_4X_4]$ wurden vorgeschlagen. Eine Reaktionsordnung von 0.5 bezüglich der Chromkonzentration lässt darauf schließen, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion zwei Moleküle des Katalysators beteiligt sind. Dies stimmt mit der Hypothese dimerer und tetramerer Aggregate überein.

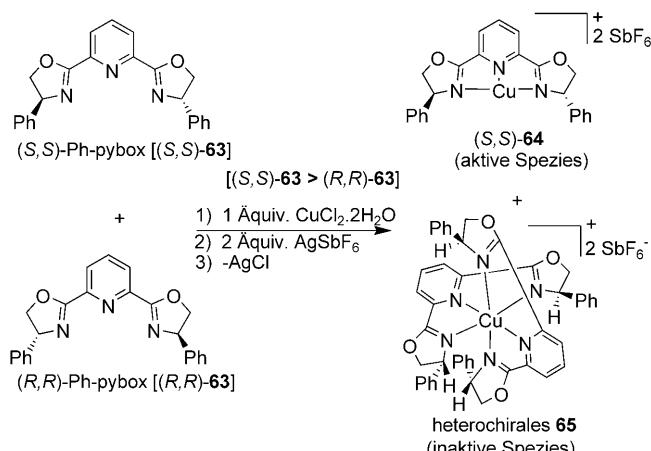
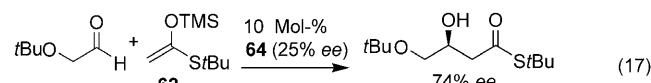


Maruoka et al.^[72,73] entwickelten einen Binolat-Ti^{IV}-Katalysator **61** für die asymmetrische Allylierung durch Allyltributylzinn [Gl. (16)]. Die Struktur von **61** wurde durch Massenspektrometrie aufgeklärt. Da man nicht voraussetzen kann, dass diese Struktur nach Zugabe der Substrate bestehen bleibt, untersuchten die Autoren mögliche nichtlineare Effekte, um Einblick in die aktive Katalysatorstruktur im Katalysezyklus zu gewinnen.^[72] Tatsächlich wurde ein starker (+)-NLE beobachtet, wenn die Katalysatorspezies **61** aus teilweise racematgespaltenem (*S*)-Binol erzeugt wurde. Dagegen wurde eine lineare Korrelation erhalten, wenn nicht-enantiomerenreines **61** durch Mischen von enantiomerenreinem (*S,S*)-**61** und (*R,R*)-**61** in unterschiedlichen Verhältnissen hergestellt wurde. Die Ergebnisse legten nahe, dass das Bis-Ti^{IV}-Oxid **61** als monomere Spezies existiert und koordinationsstabil ist, d.h. dass während der Reaktion kein Ligandenaustausch erfolgt.



2.4. Aldol- und Mannich-Reaktionen

Keck et al.^[74] vermerkten einen (+)-NLE bei der katalytischen Mukaiyama-Aldolkondensation von Benzaldehyd mit einem Ketenacetal (**62**; siehe auch Gleichung (17)]. Der Katalysator wurde aus Binol und Ti(O*i*Pr)₄ in Gegenwart von Molekularsieben präpariert. Der beobachtete NLE wurde anhand eines ML_2 -Modells erklärt. Evans et al. fanden, dass $[\text{Cu}(\text{Ph-pybox})](\text{SbF}_6)_2$ (**64**) (Schema 3) als effizienter Kata-

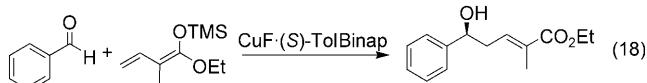


Schema 3.

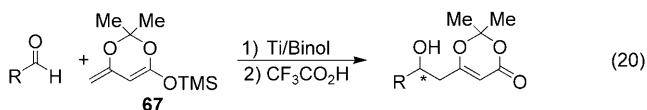
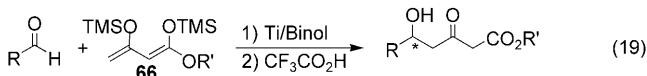
lysator in der in Gleichung (17) beschriebenen Mukaiyama-Aldolreaktion wirkt.^[75] Ein starker (+)-NLE wurde beobachtet, wenn der nicht-enantiomerenreine Cu-Katalysator aus nicht-enantiomerenreinem **63** und dem Cu-Reagens präpariert wurde. Die Autoren schlugen die Bildung eines stabilen heterochiralen ML_2 -Komplexes **65** vor. Semiempirische Berechnungen (PM3) und Einkristall-Röntgenstrukturanalysen bestätigten die höhere Stabilität des heterochiralen **65**. Im Anschluss untersuchte Hetero-Diels-Alder-^[76] und Glyoxylat-En-Reaktionen^[77] unter Verwendung des gleichen Katalysators **64** zeigten keine nichtlinearen Effekte. Es wurde vorgeschlagen, dass unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen der ML_2 -Komplex (**65**) instabil sein könnte.

Bluet und Campagne^[78] beschrieben katalytische asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Reaktionen in Gegenwart verschiedener enolataktivierender Reagenzien wie $\text{CuF}\cdot(S)\text{-TolBinap}$ [Gl. (18)] und von Cinchonaalkaloiden abgeleiteter chiraler nichtracemischer Ammoniumfluoride. Es wurde eine uneinheitliche Kurve gemessen, bestehend aus einem kleinen

(–)-NLE bei kleinen *ee*-Werten des Liganden und einem sehr schwachen (+)-NLE bei höheren *ee*-Werten (> 40 %) des Liganden. Vorstellbar ist in diesem Fall die Beteiligung eines ML_4 -Komplexes, der mehrfach gekrümmte NLE-Kurven hervorbringen kann.^[10]

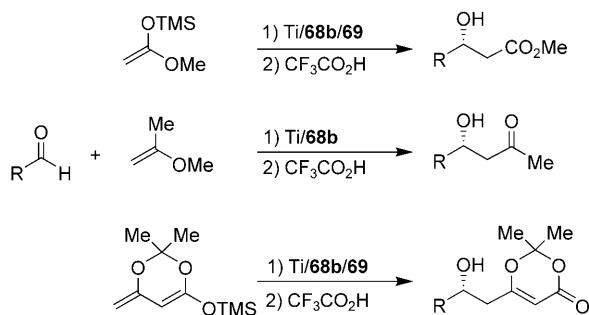


In der Aldolkondensation von maskierten alkylierten Acetoacetaten [Chans Dien, **66**, Gl. (19)]^[79] und *O*-Silyldienolaten **67** [Gl. (20)]^[80] fungierten $Ti(OiPr)_4$ -Binol-Komplexe, die aus $Ti(OiPr)_4$ und scalemischem Binol erzeugt wurden, als Katalysatoren.

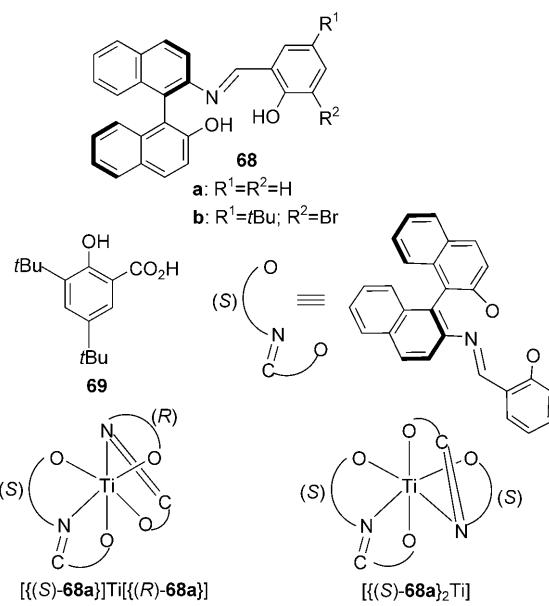


In beiden Fällen wurde ein (+)-NLE ermittelt,^[79,80] der einer In-situ-Bildung aktiver homochiraler und inaktiver heterochiraler Oligomere zugeschrieben wurde. Ein linearer Zusammenhang zwischen ee_{prod} und ee_{cat} wurde vermerkt, wenn der Katalysator durch Mischen von enantiomerenreinen (*S*)- und (*R*)-Binol-Titankomplexen, beide mit derselben Konzentration, hergestellt wurde.^[79,80] Dagegen trat ein NLE auf, wenn die enantiomerenreinen (*S*)- und (*R*)-Binol-Titankomplexe in unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt wurden, wobei der in höherer Konzentration vorliegende Katalysator die Reaktion dominierte.^[79a,80] Es wurde darauf hingewiesen, dass ein selbstinduktiver Walsh-Prozess ablaufen könnte.^[81]

Ding et al.^[82,83] übertrugen diese Studien auf die Carreira-Aldol-Kondensation von Aldehyden^[84] mit Enolethern in Gegenwart von **68b** (Schema 4). Auch hier wurden ähnliche

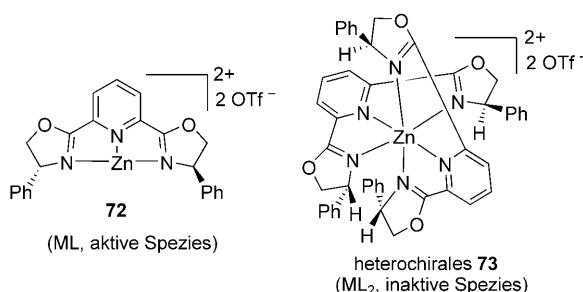
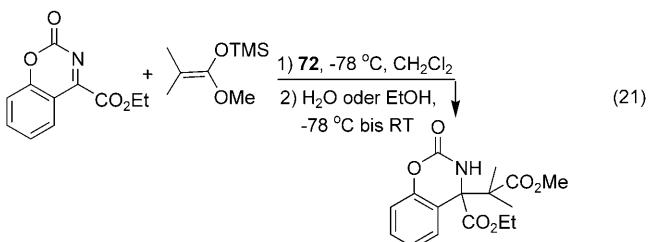


Schema 4.



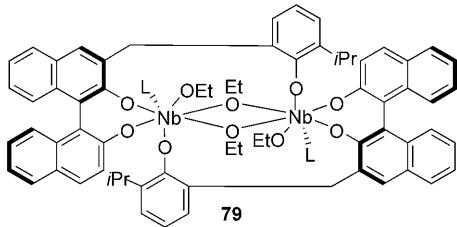
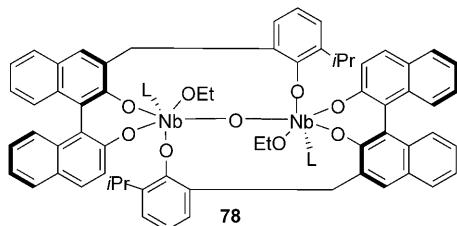
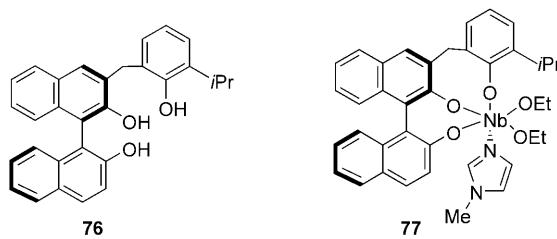
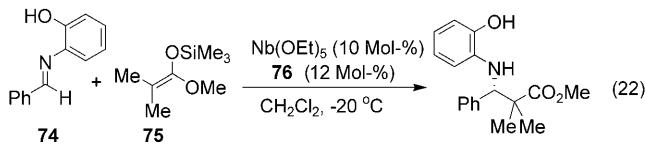
(+)-NLEs wie zuvor gefunden. Die aus (\pm)-**68a** oder enantiomerenreinem (*S*)-**68a** mit $Ti(OiPr)_4$ hergestellten Titankomplexe (molares Verhältnis 2:1) hatten die Strukturen **70** bzw. **71**, wie durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde. Der Komplex **70** erwies sich als inert, während **71** katalytisch sehr aktiv war (siehe auch Abschnitt 2.5). Der in Gegenwart von **68b** beobachtete NLE wurde der Bildung eines stabilen sechsfach koordinierten heterochiralen Komplexes zugeschrieben.

Jorgensen et al.^[85] beschrieben die durch Lewis-Säuren katalysierte enantioselektive Alkylierung von Iminen mit dem chiralen Zinkkomplex **72** [Gl. (21)]. Ein (+)-NLE wurde beobachtet, wobei ein Katalysator mit 30 % *ee* das Produkt mit 90 % *ee* lieferte. Die Reaktion von $Zn(OTf)_2$ mit (*R,R*)-



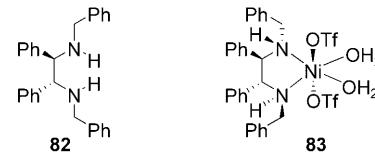
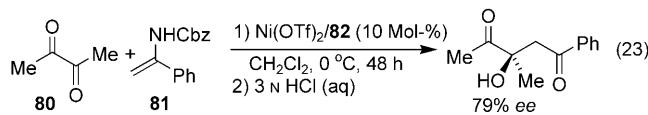
Ph-pybox und (S,S)-Ph-pybox führte zur Bildung von 1:2-Metall-Ligand-Komplexen, und eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigte die Struktur von **73**. Wegen seiner Unlöslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln wurde angenommen, dass der heterochirale Komplex **73** als katalytisch inaktives Reservoir für racemisches **72** wirkt.

Kobayashi et al.^[86] untersuchten mehrere asymmetrische Mannich-Reaktionen von Iminen **74** mit Enolaten **75** mit einem in situ aus dem Polyphenol **76** und Niobalkoxiden präparierten Katalysator [Gl. (22)]. Die beobachteten NLEs

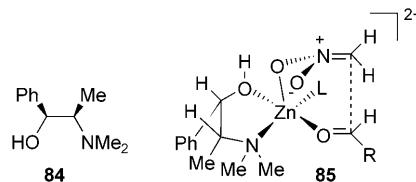
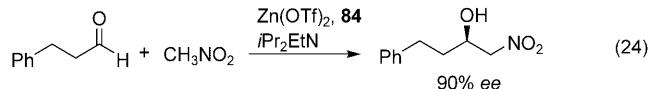


wiesen auf die Bildung dimerer Spezies im Katalysezyklus hin. Ein ausgeprägter (+)-NLE wurde für scalemisches **76** gefunden, während ein schwacher (-)-NLE resultierte, wenn nicht-enantiomerenreiner Katalysator durch Mischen zweier getrennt präparierter enantiomerenreiner Katalysatoren mit (*R*)- und (*S*)-**76** erzeugt wurde. Die Autoren schlossen, dass eine stabile dimere Spezies entsteht und somit kein Ligandenauftausch im Verlauf der Reaktion auftritt, und dass die homochiralen Dimere die reaktiveren Dimerspezies sind. Ein NMR-Spektrum der Lösung wies auf die Struktur **77** hin, während eine Röntgenstrukturanalyse des isolierten Komplexes die Struktur **78** ergab. Der Komplex **79** wurde als mögliche Katalysatorvorstufe vorgeschlagen. Die Bildung von **78** wurde mit dem Vorhandensein von Spuren von Wasser erklärt.

Ein starker (+)-NLE wurde bei der nucleophilen Addition des Encarbamats **81** an das Diketon **80** gefunden [Gl. (23); Cbz = Carbobenzoyloxy], die durch einen in situ aus Nickel(II)-triflat und scalemischem (*R,R*)-**82** gewonnenen Komplex katalysiert wurde.^[87] Der monomere Aquanickel(II)-Komplex **83**, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse identifiziert wurde, kommt als Katalysatorvorstufe in Frage.^[88] Der starke (+)-NLE wurde der Bildung eines inaktiven heterochiralen NiL₂-Komplexes zugeschrieben.



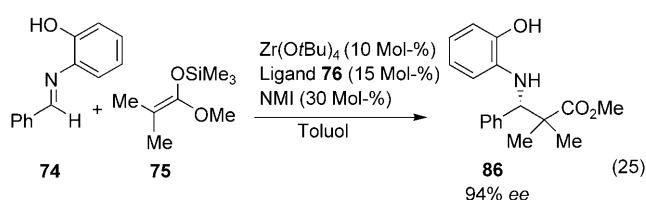
Palomo et al.^[89] fanden einen (+)-NLE bei der enantioselektiven Henry-Reaktion von Nitromethan [Gl. (24)]. Die



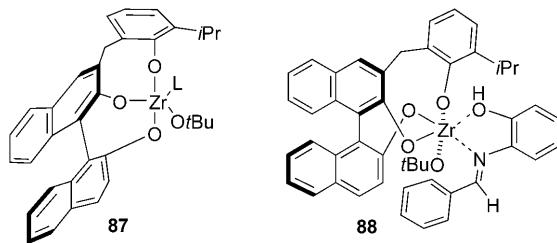
experimentellen NLE-Daten wurden anhand eines ML₂-Modells interpretiert. Die Größe des NLE war unabhängig von der Katalysatormenge, sodass Mechanismen wie Reservoireffekte oder Selbstinduktion durch das Nitroaldolprodukt ausgeschlossen wurden. Der beobachtete (+)-NLE kann der Bildung eines unreaktiven heterochiralen Komplexes zugeschrieben werden. Die asymmetrische Induktion wurde durch das Übergangszustandsmodell **85** erklärt.

2.4.1. Folgerungen aus dem Fehlen von NLEs bei Mannich-Reaktionen

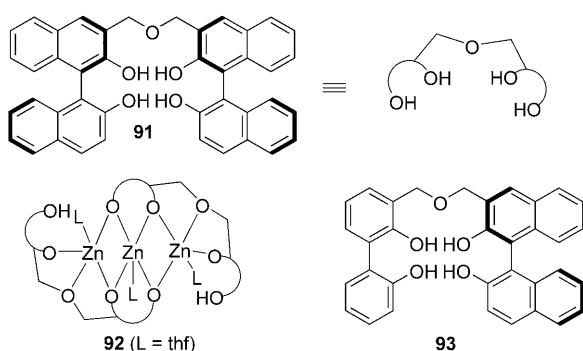
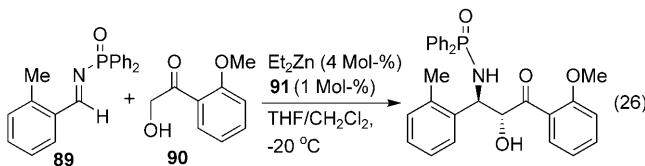
Die durch [Zr(**76**)] katalysierte Mannich-Reaktion des Imins **74** mit dem Ketensilylacetat **75** liefert das sekundäre Amin **86** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten [Gl. (25); NMI = *N*-Methylimidazol].^[90] Eine streng lineare Korrelation führte zu der Annahme, dass die katalytisch aktive Spezies nur einen einzelnen Liganden trägt. In Kom-



bination mit NMR-Daten und DFT-Rechnungen schlugen die Autoren den Komplex **87** als aktiven Katalysator und die Struktur **88** als mögliches Reaktionszwischenprodukt vor.

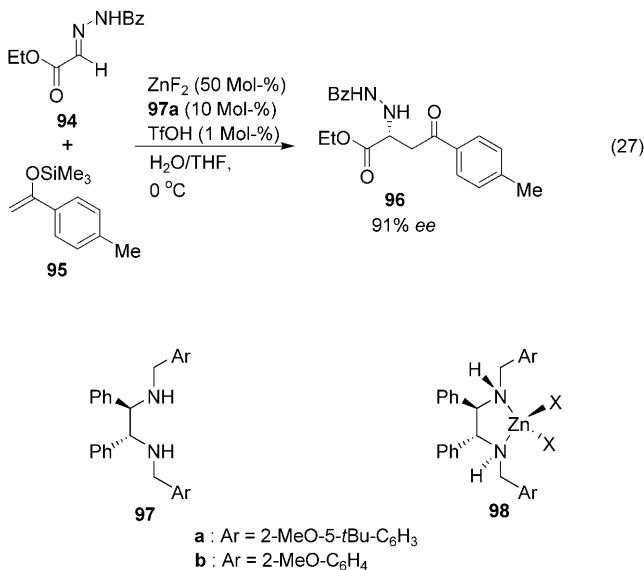


In weiteren Studien haben Kobayashi et al.^[91] festgestellt, dass bei der Mannich-Reaktion zwischen **89** und **90** mit dem in situ aus dem verbrückten Binol **91** und Et₂Zn gebildeten Zn-Komplex kein NLE auftritt [Gl. (26)]. Der 3:2-[Zn(**91**)]-



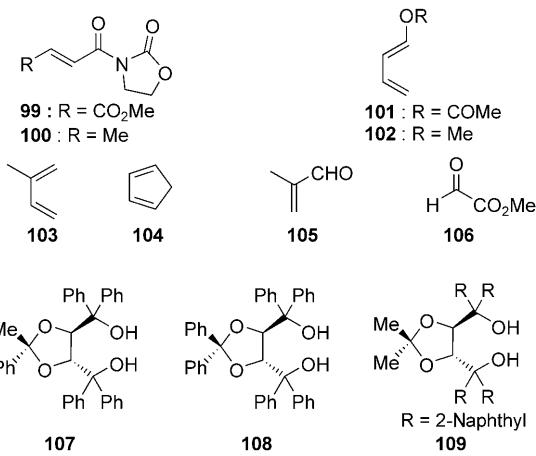
Komplex **92** mit freien OH-Gruppen wurde als Katalysatorvorstufe identifiziert. Das Fehlen eines NLE wurde durch die bevorzugte Bildung des homochiralen gegenüber dem heterochiralen Komplex erklärt. Die Beteiligung eines monomeren ZnF₂-Komplexes **98** (X = F) am Katalysezyklus der enantioselektiven Mannich-Reaktionen von α -Hydrazonoestern **94** mit Siliciumenolaten **95** wurde aufgrund einer linearen Korrelation zwischen dem ee von **97a** und dem des

Produkts **96** vorgeschlagen [Gl. (27)].^[92] Analog zur Struktur des isolierten ZnCl₂-Komplexes **98b**, die durch Röntgenkristallographie bestimmt wurde, wurde für den aktiven ZnF₂-Katalysator die Struktur **98a** postuliert.



2.5. Diels-Alder-Reaktionen

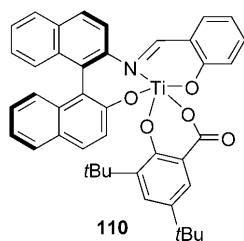
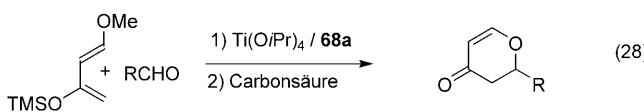
1989 beschrieben Narasaka et al.^[93] einen (+)-NLE bei der Titan-katalysierten Diels-Alder-Reaktion zwischen **99** und **100** unter Verwendung des Taddols **107** als chiralem Li-



ganden. Der Katalysator wurde in situ aus Ti(OiPr)₄ und **107** hergestellt. Später untersuchten Irrure et al.^[94] den NLE der Titan-katalysierten Reaktion von **100** und **104** unter Verwendung des ähnlichen Diols **108** als chiralem Auxiliar, und es wurde erneut ein (+)-NLE gefunden. In beiden Fällen wurden die nichtlinearen Effekte durch die Beteiligung stabiler, teilweise unlöslicher und inaktiver heterochiraler Komplexe begründet. Mikami et al.^[95] untersuchten die Titan-Binol-katalysierte Cycloaddition von **101** und **105**. Es

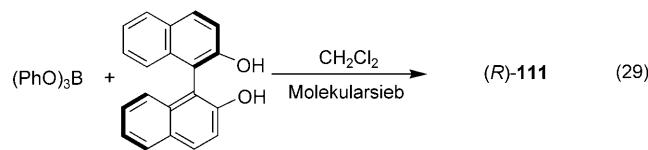
wurde ein (+)-NLE erhalten, wenn der nicht-enantiomerenreine Titan-Binol-Katalysator durch Mischen von Titan-Binol-Komplexen, die getrennt aus enantiomerenreinen und racemischen Binolen erhalten wurden, präpariert wurde. Wurde hingegen der scalemische Katalysator durch Mischen der enantiomerenreinen (*R*)- und (*S*)-Titan-Binol-Komplexe erzeugt, trat eine lineare Korrelation auf. Die Gegenwart von Molekularsieben war entscheidend für das Auftreten des NLE, da ohne Molekularsieb offenbar ein sehr langsamer Ligandenaustausch stattfindet. Kobayashi et al.^[96] stellten bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen **102** und **106** fest, dass das Vorzeichen des NLE von der Art des Katalysatormetalls abhängt. Mit einem Binol-Scandium-Katalysator wurde ein (+)-NLE gefunden, während mit dem entsprechenden Binol-Ytterbium-Katalysator ein (-)-NLE resultierte. Erklärt wurde dieses Verhalten durch Unterschiede in den Aggregationsmustern der Scandium- und Ytterbium-Komplexe. Seebach et al.^[97] fanden für die Diels-Alder-Reaktion zwischen **102** und **106** mit einem von **109** und $Ti(OiPr)_2Cl_2$ abgeleiteten Katalysator einen (+)-NLE, der der Bildung eines inaktiven heterochiralen Komplexes zugeschrieben wurde.

Ding et al.^[82] entwickelten eine asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Danzigfsky-Diens mit Benzaldehyd in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus $Ti(OiPr)_4$ und der dreizähnigen Schiff-Base **68a** (siehe Abschnitt 2.4) und einer Carbonsäure als Additiv [Gl. (28)]. Ohne Carbonsäuren

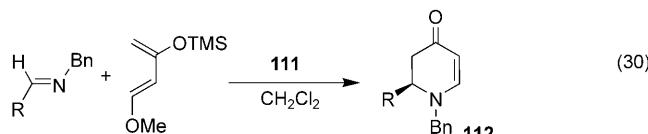


wurden nahezu racemische Produkte erhalten, während nach Zusatz von 5 Mol-% einer Salicylsäure und 4-Å-Molekularsieb die Enantioselektivität der Reaktion auf 86 % *ee* stieg. Ein (+)-NLE ließ auf die Bildung des stabilen und wenig reaktiven heterochiralen Komplexes $[Ti\{(S)\text{-}68a\}\{(R)\text{-}68a\}]$ schließen, wodurch racemische Anteile von **68a** aus dem Katalzyzyklus entfernt werden. Der verbleibende homochirale Komplex $[Ti\{(S)\text{-}68a\}\{(S)\text{-}68a\}]$ bildet mit dem Salicylsäurederivat die aktive Spezies **110**, die im Katalyseprozess wirksam ist. Der aus racemischem **68a** abgeleitete, luftbeständige Titankomplex wurde isoliert und als heterochirale Struktur **70** identifiziert (siehe Abschnitt 2.4).

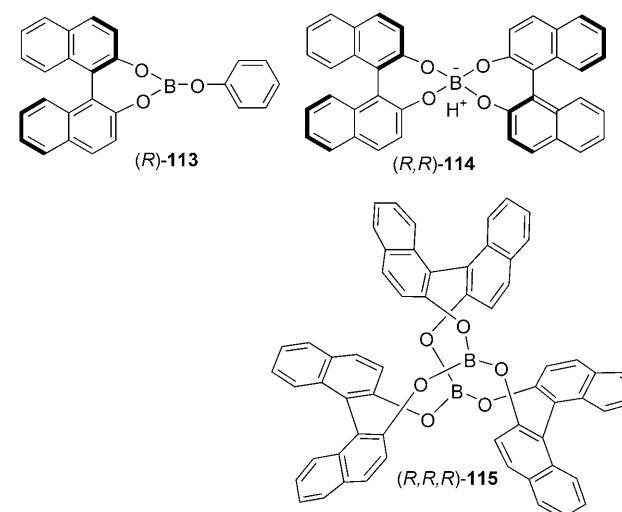
Ein chiraler Bor-Katalysator **111** [Gl. (29)], der *in situ* durch Mischen von Binol mit $(PhO)_3B$ (1:1) hergestellt wurde, wurde in der asymmetrischen Aza-Diels-Alder- und



anderen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt [Gl. (30); Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl].^[98,99]

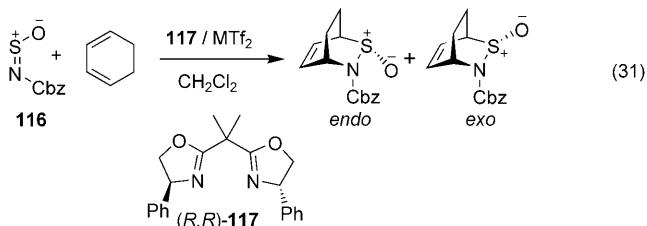


Yamamoto et al.^[98a] postulierten den monomeren Binol-Bor-Komplex **(R)-113** als die wahrscheinlichste katalytisch aktive Spezies. Der Versuch einer alternativen Synthese des

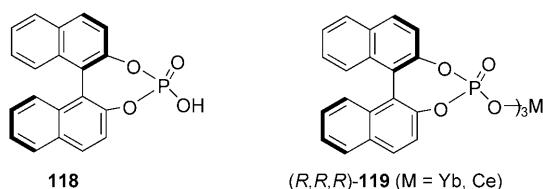
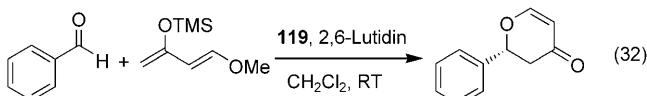


Methoxyderivats von **113** durch Zugabe von 2 Äquivalenten (*R*)-Binol zu 1 Äquivalent $(MeO)_3B$ in CH_2Cl_2 in Anwesenheit von Molekularsieb führte zu der kristallinen Boratspezies **(R,R)-114**. Diese katalysierte die Bildung von **(R)-112** mit der fast gleichen Enantioselektivität (86 % *ee*) wie **(R)-111** [82 % *ee*, Gl. (30)]. Cros et al.^[99] zogen nichtlineare Effekte heran, um zu klären, ob die katalytische Spezies **111** ein oder mehrere Äquivalente Binol enthält. Sie setzten scalemisches Binol (*ee* zwischen 0 und 80 %) in der Aza-Diels-Alder-Reaktion nach Yamamoto et al. ein [Binol/ $(PhO)_3B$ 1:1, $-78^\circ C$] und fanden einen deutlichen (+)-NLE. Durch Verwendung eines 2:1-Verhältnisses Binol/ $(PhO)_3B$ bei sonst gleichen Bedingungen wurde ein höherer (+)-NLE gemessen. Mehrere andere Experimente bestätigten, dass 2 Äquivalente Binol zu höheren Enantioselektivitäten führen. Die Autoren^[99] schlugen **(R,R)-114** (wie von Yamamoto et al. vorgeschlagen) oder **(R,R,R)-115**^[100] als die wahrscheinlichsten katalytisch aktiven Spezies vor.

Ein (+)-NLE wurde auch bei asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von *N*-Sulfinyldienophilen **116** mit cyclischen und acyclischen Dienen in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Bis(Oxazolin)-Cu^{II}- oder Bis(Oxazolin)-Zn^{II}-Triflaten gefunden [Gl. (31)].^[101,102] Der NLE war im Fall des Zink-Katalysators stärker ausgeprägt. Wenn scalemisches **117** eingesetzt wurde, trat ein Niederschlag auf, bestehend vermutlich aus dimeren oder höher aggregierten Komplexen.



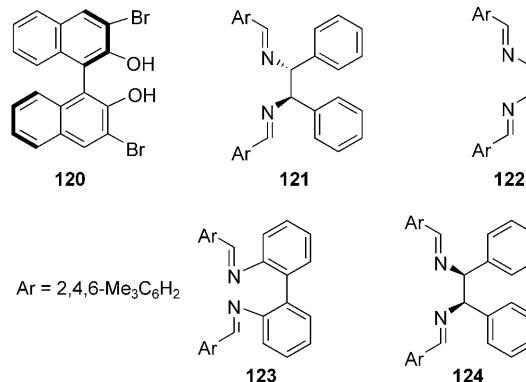
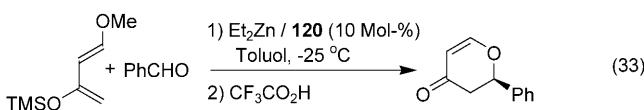
Inanaga et al.^[103–105] fanden einen bemerkenswert hohen (+)-NLE bei der Lanthanoid-katalysierten (119) Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Gleichung (32). Dies war das



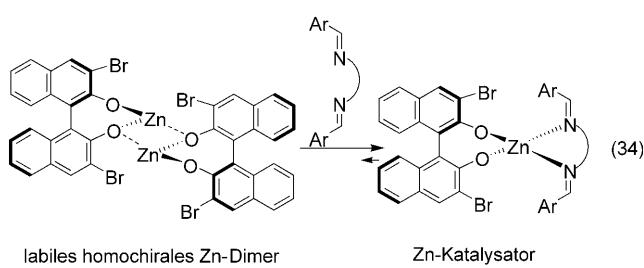
erste Beispiel eines NLE bei Verwendung eines ML_3 -Systems. Eine asymmetrische Verstärkung wurde in zwei Fällen beobachtet: 1) wenn der Katalysator durch Mischen von enantiomerenreinem **(R,R,R)-119** und **(S,S,S)-119** in unterschiedlichen Verhältnissen hergestellt wurde und 2) wenn der Katalysator **119** aus nicht-enantiomerenreinem Liganden **118** hergestellt wurde. Im zweiten Fall resultierte eine größere asymmetrische Verstärkung (Produkte mit 90% *ee* bei 20% *ee* von **118**). Ein unlöslicher Komplex fiel aus, wenn der Katalysator aus **118** mit 50% *ee* hergestellt wurde. Aus dem unlöslichen Niederschlag zurückgewonnenes Binol hatte einen sehr geringen *ee* (7% *ee*), während aus dem in Lösung vorliegenden Katalysator Binol mit 98% *ee* erhalten wurde. Anhand dieser Ergebnisse nahmen die Autoren die Bildung sehr stabiler heterochiraler Komplexe **(R,R,S)-119** und **(S,S,R)-119** mit nur sehr geringer katalytischer Aktivität an.

Ding et al.^[106] fanden, dass Binolat-Zink-Komplexe, die in situ durch Reaktion diverser Binol-Derivate und Et_2Zn hergestellt wurden, effiziente Lewis-saure Katalysatoren für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion sind. Der aus 3,3'-Dibrom-

Binol (120) erhaltene Komplex hatte ausgezeichnete Eigenschaften und lieferte das Cycloaddukt quantitativ mit bis zu 98% ee [Gl. (33)]. Das Katalysatorsystem zeigte bei niedri-

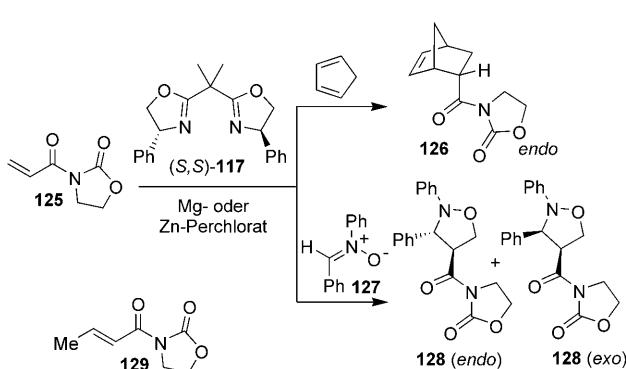


gen *ee*-Werte von **120** einen starken (–)-NLE und wechselte bei höheren *ee*-Werten zu einem schwachen (+)-NLE. Die absolute Konfiguration des Produkts wechselte von *R* nach *S*, wenn der *ee*-Wert von (*R*)-**120** unter 40 % sank. In nachfolgenden Untersuchungen fanden Ding et al.,^[107] dass die Zugabe von Diimin-Aktivatoren bessere Enantioselektivitäten ergab, wobei sich **121** als das beste chirale Additiv erwies. Die Auswirkungen von achiralen (**123**) und *meso*-Additiven (**124**) auf den NLE wurde untersucht. Mit dem scalemischen Liganden **120** und in Gegenwart von Diimin-Aktivatoren resultierte eine mehrfach gekrümmte Kurve mit einem (+)-NLE bei $ee > 20\%$ und einem sehr schwachen (–)-NLE bei $ee < 20\%$, während ohne Diimin-Aktivatoren ein ungewöhnlicher NLE mit einer Umkehr der absoluten Konfiguration der Produkte erhalten wurde.^[107] Dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf die Beteiligung von Diimin-Additiven im Katalysezyklus. In Gegenwart von **123** kam es bei der Katalysatorherstellung (aus **120** mit 40 % *ee*) zu einem Niederschlag. Für aus dem isolierten Feststoff und der überstehenden Flüssigkeit zurückgewonnenes **120** wurden 19.2 % *ee* bzw. > 99 % *ee* bestimmt. Das Auftreten des NLE wurde durch die Bildung stabiler heterochiraler und labiler homochiraler dimerer Zn-Komplexe und die Bildung eines aktiven Zn-Katalysators entsprechend Gleichung (34) erklärt. Das System



120/Et₂Zn/Diimin wurde weiterhin erfolgreich bei der enantioselektiven katalytischen Addition von Diethylzink an Aldehyde eingesetzt.^[107] **124** war für diese Reaktion der beste Aktivator.

Das Acrylamid **125** geht in Gegenwart chiraler Zn^{II}- oder Mg^{II}-Bis(Oxazolin)-Katalysatoren eine enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien und eine enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition mit Diphenylnitron **127** ein (Schema 5).^[108,109] Die Mg^{II}-Katalysatoren lieferten eine



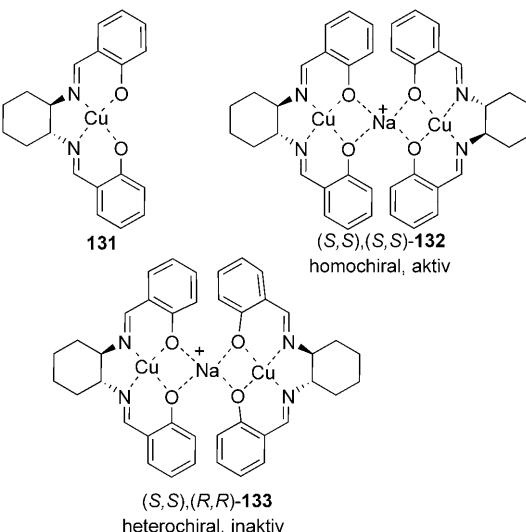
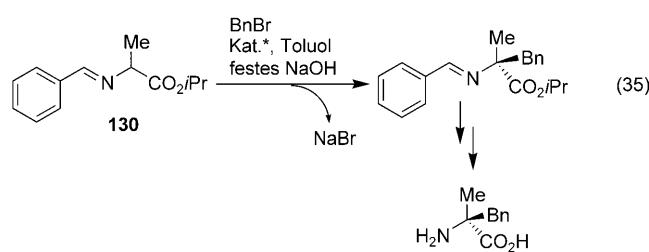
Schema 5.

lineare Korrelation zwischen dem *ee* des Liganden **117** und dem *ee* der Reaktionsprodukte (**126** bzw. **128**). Mit dem Zn^{II}-Komplex wurde dagegen in beiden Cycloadditionen ein markanter (+)-NLE beobachtet.^[110] Das Fehlen eines NLE beim Mg^{II}-Katalysator wurde der geringeren Affinität des Magnesiumkations für das Bis(Oxazolin) **117** zugeschrieben. NMR-Spektren wiesen auf die Bildung eines 1:1:1-Komplexes zwischen **117**, Mg^{II} und **129** hin. Daraus folgt, dass der heterochirale dimere Mg^{II}-Komplex nicht sehr stabil ist und leicht in die monomeren Spezies zerfällt. Bei Zugabe von **129** zum heterochiralen Zn^{II}-Dimer wird kein solcher 1:1:1-Komplex beobachtet, was auf eine höhere Stabilität des dimeren Zn^{II}-Komplexes hinweist. Der heterochirale Zn^{II}-Komplex (*meso*-Struktur) ist in Dichlormethan nahezu unlöslich und fällt während der Katalysatorpräparation aus, wie durch NMR- und Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde. Der (+)-NLE bei Zn^{II}-katalysierten Reaktionen wurde daher der Bildung von unlöslichen inaktiven heterochiralen Zn-Komplexen zugeschrieben.

2.6. C-Alkylierungen

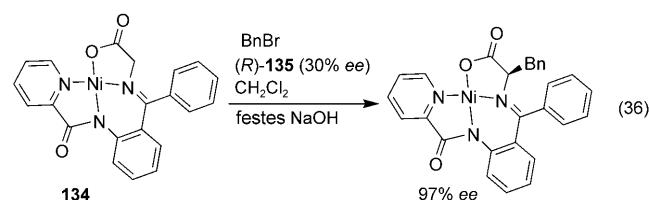
2.6.1. Enantioselektive Phasentransferkatalyse

Die C-Alkylierung durch enantioselektive Phasentransferkatalyse (PTC) wurde erfolgreich in der asymmetrischen Synthese von Aminosäuren eingesetzt. NLE-Studien wurden als eine einfache Möglichkeit herangezogen, um Details über den Mechanismus dieser Reaktion herauszufinden. Zum Beispiel verwendeten Belokon et al.^[111] den chiralen Salen-Kupfer-Komplex **131** [Gl. (35)] als effizienten Phasentransferkatalysator für die Synthese chiraler α -Aminosäuren durch C-Alkylierung der Schiff-Base **130** mit Alkylbromiden. Die

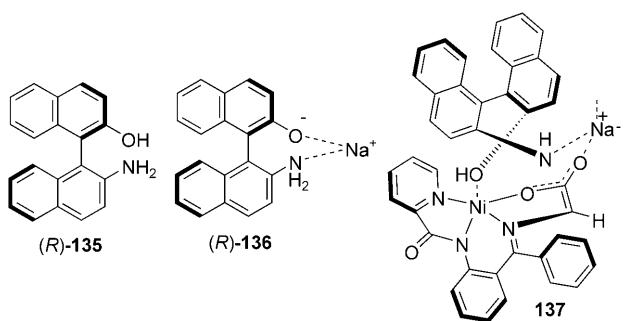


Autoren entdeckten einen starken (+)-NLE, in Einklang mit der Beteiligung eines dimeren Kupferkomplexes am Katalysezyklus. Hierbei stammt das reaktive Dimer *(S,S),(S,S)-132* aus der homochiralen Assoziation des monomeren Kupfer-Salen-Komplexes **131**, während aus der heterochiralen Assoziation das inaktive *(S,S),(R,R)-133* resultiert. Es wurde vorgeschlagen, dass die stereoselektive Alkylierung von **130** am Katalysatorgerüst **132** abläuft.

In weiteren Studien beobachteten Belokon et al.^[112,113] bei der enantioselektiven C-Alkylierung des Glycin-Nickel-Chelatkomplexes **134** in Gegenwart von 10 Mol-% (*S*)- oder (*R*)-**135** (nabin) unter PTC-Bedingungen einen starken (+)-NLE [Gl. (36)]. Der Glyinkomplex **134** war in Dichlormethan und in Tetrachlorethan mäßig löslich. Die Löslichkeit



stieg in Gegenwart des enantiomerenreinen Natriumsalzes **136**, nicht aber bei Zugabe des racemischen Natriumsalzes. Die Autoren schlugen vor, dass enantiomerenreines **136** als aktives Monomer vorliegt, das mit **134** den gut löslichen



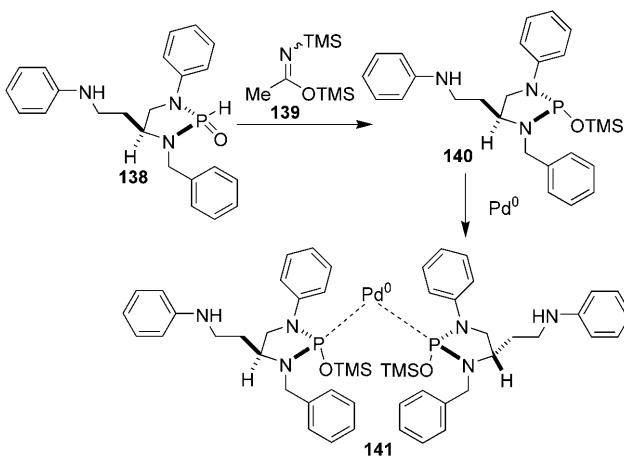
Komplex **137** als Zwischenprodukt bildet, der eine asymmetrische C-Alkylierung eingeht.

2.6.2. Allylische Substitutionen

Eine weitere Methode für C-Alkylierungen ist die allylische Substitution. Nemoto et al.^[114] nutzten NLE-Studien, um Einblick in den Mechanismus der Pd-katalysierten asymmetrischen Bildung von tertiären und quartären Kohlenstoffzentren in Gegenwart chiraler Phosphorliganden zu gewinnen [Gl. (37)]. Die dreiwertige Phosphorspezies **140** wurde in



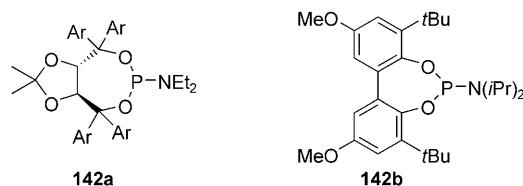
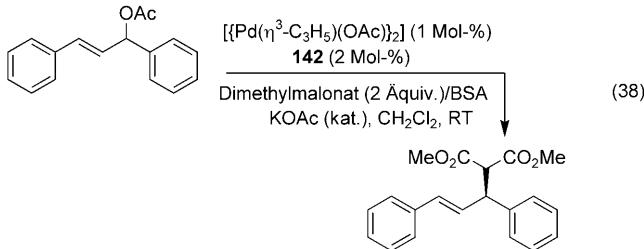
situ durch die in Gegenwart von **139** induzierte P^V-P^{III}-Umwandlung von **138** gebildet (Schema 6). Anhand des beobachteten (+)-NLE bei Verwendung von nicht-enantiomerenreinem **138** wurde vorgeschlagen, dass eine zweifache Koordination des Liganden **140** am Pd-Katalysator vorliegt (ML₂-Typ). Der weitere Befund, dass ein Pd-Komplex, der durch Umsetzung von $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl}_2)]$ mit **140** im Verhältnis 1:1 erzeugt wurde, katalytisch inaktiv ist, spricht ebenfalls dafür, dass es sich bei der aktiven Spezies um einen 1:2-



Schema 6.

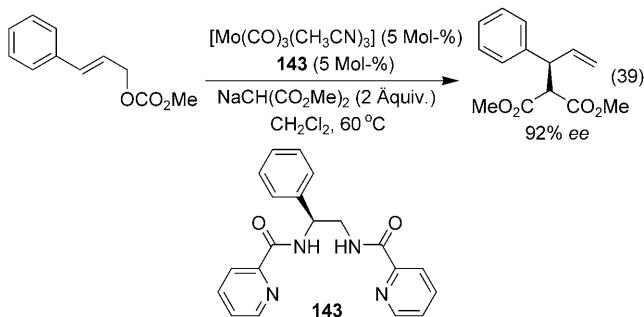
Komplex von Pd-**140** handelt; diesem wurde vorläufig die Struktur **141** zugeordnet.

Eine lineare Korrelation wurde bei der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung unter Verwendung der sperrigen einzähnigen Phosphoramidite **142a** gefunden [Gl. (38)].^[115]



Es wurde vorgeschlagen, dass nur ein Ligand **142a** an der katalytisch aktiven Pd-Spezies, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\mathbf{142a})(\text{OAc})]$, beteiligt ist. ¹H- und ³¹P-NMR-Spektroskopie sowie eine Röntgenstrukturanalyse des isolierten analogen Komplexes $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\mathbf{142b})(\text{Cl})]$ ließen ebenfalls eine einfache Koordination des Phosphoramidits erkennen.

Die Molybdän-katalysierte allylische Substitution von $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ in Gegenwart des chiralen Liganden **143** verlief mit hoher Enantioselektivität [Gl. (39)].^[116] Mit schemischem **143** wurde ein schwacher (+)-NLE beobachtet. Da frühere kristallographische Untersuchungen einen einfach koordinierten Allylkomplex $[\text{Mo}(\text{CO})_2\text{L}(\text{Allyl})]$ als aktives Intermediat identifizierten,^[117] postulierten die Autoren ein Gleichgewicht zwischen einem aktiven Mo(L)- und einem inaktiven $(\text{Mo})_n(\text{L})_2$ -Komplex ($n=1$ oder 2), der damit als Racematsenke fungiert.

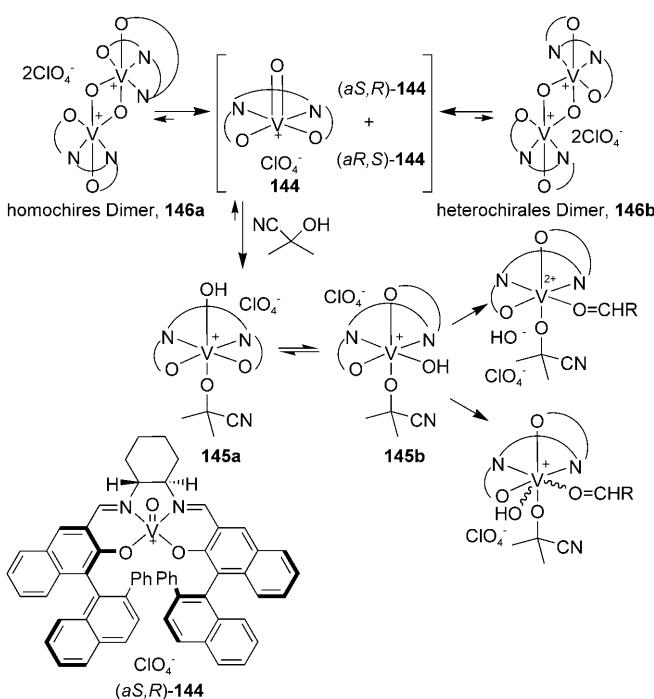


2.7. Cyanid-Addition an Carbonylgruppen

Das erste Beispiel für einen NLE bei dieser Art von Reaktionen wurde von Oguni et al. bei der asymmetrischen

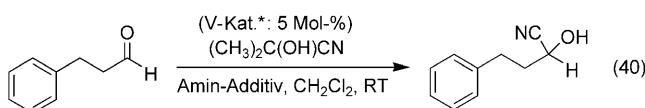
Cyanierung von Carbonylverbindungen mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) vermerkt. Der hierzu verwendete Katalysator wurde durch Gefriertrocknung einer äquimolaren Lösung von scalemischem Diisopropyltartrat (DIPT) und $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ in Isopropylalkohol präpariert.^[118] Die Spektralanalyse wies auf einen oligomeren Aufbau des Katalysators hin – $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2(\text{DIPT})_n]$ –, der dann nach Zugabe von Isopropylalkohol in einfachere Bausteine zerfällt.^[118b]

Katsuki et al.^[119] nutzten NLE-Studien als eine indirekte Methode, um den Übergang des Oxovanadium-Komplexes **144** (mit einem quadratisch-planaren, vierzähligen, chiralen Liganden) in das *cis*- β -Isomer **145b** nachzuweisen



Schema 7.

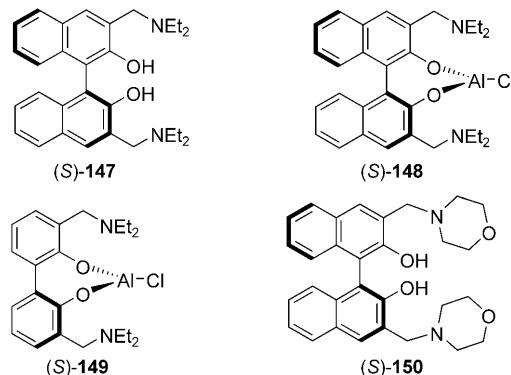
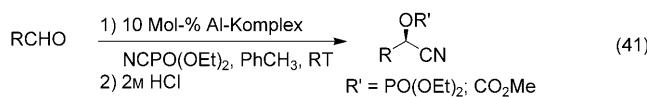
(Schema 7). Die Autoren fanden einen (+)-NLE bei der Cyanierung von 3-Phenylpropanal mit **144** als Katalysator



[Gl. (40)]. Ein farngrüner Niederschlag entstand, wenn eine Lösung von enantiomerenreinem (*aR,S*)-**144** in Dichlormethan mit einer Lösung von enantiomerenreinem (*aS,R*)-**144** versetzt wurde. CD-Messungen einer Lösung des zurückgewonnenen Niederschlags in Dichlormethan zeigten das Vorliegen einer 1:1-Mischung von (*aS,R*)-**144** und (*aR,S*)-**144** an. Die Autoren postulierten daher die Bildung von stabilen heterochiralen (**146b**) und instabilen homochiralen Dimeren (**146a**). Da eine solche Dimerisierung von **144** nur in der *cis*- β -Geometrie möglich ist, wurde gefolgert, dass die Reaktion

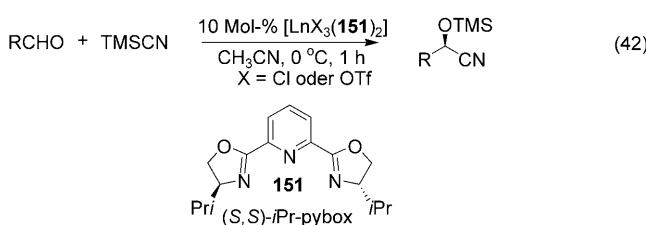
über die *cis*- β -Vanadium(V)-Salenspezies **145b** verläuft. Auf ähnliche Weise wurde aus dem Auftreten eines (+)-NLE bei der asymmetrischen Sulfoxidation mit einem chiralen Ti-Salen-Komplex geschlossen, dass der quadratisch-planare, monomere Ti(Salen)-Komplex zum *cis*- β -Ti(Salen) isomertisiert (siehe Abschnitt 2.8).^[120] Die Beteiligung einer μ -Oxo-vanadium-Spezies wurde jedoch nicht ausgeschlossen.

In einer weiteren Studie wurde über die enantioselektive Cyanophosphorylierung von Aldehyden durch Aluminium-Komplexe **148** mit Diethylcyanophosphonat als Cyanidquelle berichtet [Gl. (41)].^[121a] **148** wirkt vermutlich als bifunktio-



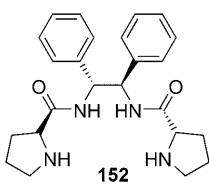
neller Lewis-Säure-/Brønsted-Base-Katalysator. Das Auftreten eines starken (+)-NLE sowie die Tatsache, dass die Reaktion mit enantiomerenreinem (*S*)-**147** schneller verläuft als mit scalemischem **147** oder mit *rac*-**147**, spricht für die Beteiligung einer dimeren (oder oligomeren) Spezies im Katalyzyklus. Bestätigt wurde dies durch Berechnungen des vereinfachten Moleküls **149**, die bestätigten, dass heterochirale Tetramere stabiler sind als homochirale Tetramere. Die Beteiligung ähnlicher Zwischenprodukte bei der Cyanalkoxycarbonylierung von Aldehyden durch Alkylcyanformate wurde ebenfalls anhand eines (+)-NLEs vorgeschlagen.^[121b] Ähnliche (+)-NLEs wurden auch von Quin et al. bei der enantioselektiven Cyanophosphorylierung von Aldehyden mit dem $[\text{Al}(150)]$ -Komplex entdeckt.^[122] Vermutlich sind aggregierte Al-Komplexe beteiligt.

Aspinall et al.^[123] nutzten NLE-Studien, um Einblicke in den Mechanismus der enantioselektiven Silylcyanierung von aromatischen und aliphatischen Aldehyden mit Katalysator-Systemen aus Lanthanoidsalzen und dem Liganden **151** zu erhalten [Gl. (42)]. Es wurde gefunden, dass der NLE vom Ionenradius des Lanthanoids abhängt. Mit Yb- und Gd-Katalysatoren wurde eine lineare Korrelation zwischen dem *ee* von **151** und ee_{prod} sowie eine quantitative Umwandlung beobachtet. Der Eu-Katalysator ergab einen deutlich ausgeprägten (+)-NLE, und bei Behandlung von $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ mit 2 Äquivalenten *rac*-**151** wurde ausschließlich der heterochirale Komplex $[\text{Eu}(\text{OTf})_3(\text{R-151})(\text{S-151})]^+$ gebildet. Im Unter-



schied hierzu ergab die Reaktion von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ mit 2 Äquivalenten *rac*-**151** ein 1:1-Gemisch der homochiralen Komplexe $[\text{Yb}(\text{OTf})_2(R\text{-}151)_2]^+$ und $[\text{Yb}(\text{OTf})_2(S\text{-}151)_2]^+$. Es wurde vorgeschlagen, dass in allen Fällen der aktive Katalysator ein homochiraler Monometallkomplex vom Typ $[\text{LnCl}_3(151)_2]$ ist. Die Linearität im Fall von Yb- und Gd-Katalysatoren kommt durch die selektive Bildung der homochiralen Spezies $[\text{Yb}(\text{OTf})_2(R\text{-}151)_2]^+$ und $[\text{Yb}(\text{OTf})_2(S\text{-}151)_2]^+$ zustande, während der (+)-NLE im Fall von Eu durch die bevorzugte Bildung der inaktiven heterochiralen Spezies veruracht wird, die als „Racematsenke“ wirkt.

Feng et al.^[124a] fanden einen (–)-NLE bei der TMSCN-Addition an Benzaldehyd mit einem chiralen, C_2 -symmetrischen Tetraaza-Ti^{IV}-Komplex, der aus nicht-enantiomerenreinem **152** und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ hergestellt wurde. Im enantioselektiven Schritt der Reaktion wurde die Beteiligung polymerer $[(\text{152})\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ -Komplexe vermutet. Auch ein einkerniger Salen-Ti(O*i*Pr)₄-Komplex wurde untersucht, der einen schwachen NLE zeigte.^[124b]

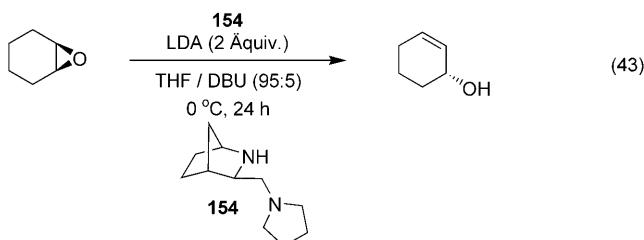


2.8. Epoxidöffnungen und Epoxidumlagerungen

Bei der asymmetrischen nucleophilen Ringöffnung von *meso*-Epoxiden mit einem chiralen Salen-Cr^{III}-Katalysator beobachteten Jacobsen et al.^[125a] einen (+)-NLE sowie eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung und schlugen die Bildung eines Dimetall-Intermediats vor. Eine chirale Salen-Cr-Einheit aktiviert das Epoxid, während die andere Einheit, eine Azido-Salen-Cr-Spezies, den nucleophilen Angriff vermittelt. Eine ähnliche Katalysatoranordnung am Substrat wurde für die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden durch TMSCN mit $[(\text{153})\text{YbCl}_3]$ -Katalysatoren diskutiert. Hier wurden ebenso ein (+)-NLE und eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung bezüglich des Katalysators gefunden (Schema 8).^[125b] Schneider und Mai haben einige Scandium-

Bipyridin-Komplexe für die Aminolyse von *meso*-Epoxiden verwendet und Produkte mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 97% *ee*) erhalten. Ein starker (+)-NLE bei der Aminolyse von *cis*-Stilbenoxid stützt die Hypothese, dass zwei oder mehr monomere katalytische Spezies zu katalytisch inaktiven Komplexen aggregieren.^[126]

Bei Epoxidumlagerungen zu Allylalkoholen in Gegenwart von chiralen Basen beobachteten Sodergren und Andersson, dass Zusätze von HMPA (Hexamethylphosphortriamid) oder DBU (1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en) die katalytische enantioselektive Deprotonierung des Epoxids durch von **154** abgeleitete Li-Amide beschleunigen [Gl. (43);

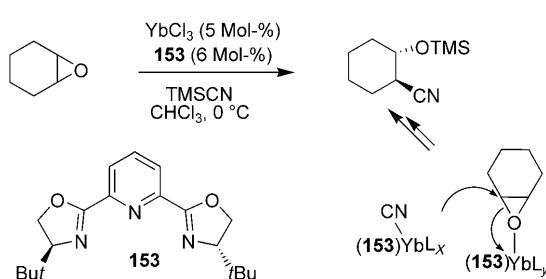


LDA = Lithiumdiisopropylamid].^[127] Demnach verhindern die chelatisierenden Cosolventien die Bildung hochreaktiver, aber unselektiver Aggregate der chiralen Lithiumamidsalze von **154**.^[128] NLE-Studien bestärkten diese Hypothese, da bei geringen DBU-Gehalten (0–3 Äquivalente bezogen auf das chirale Amin **154**) ein starker (–)-NLE beobachtet wurde, während bei hohen DBU-Gehalten eine streng lineare Korrelation zwischen dem *ee* von **154** und *ee*_{prod} resultierte. Dies bestätigt, dass DBU die Bildung der heterochiralen Aggregate $[\text{Li}^+(\text{R-}154)^-\text{Li}^+(\text{S-}154^-)]_n$ hemmt, die zwar sehr reaktiv, aber weniger enantioselektiv sind, indem es aktive Komplexe wie etwa $[\text{Li}^+(\text{154})^-\text{DBU}]$ bildet.

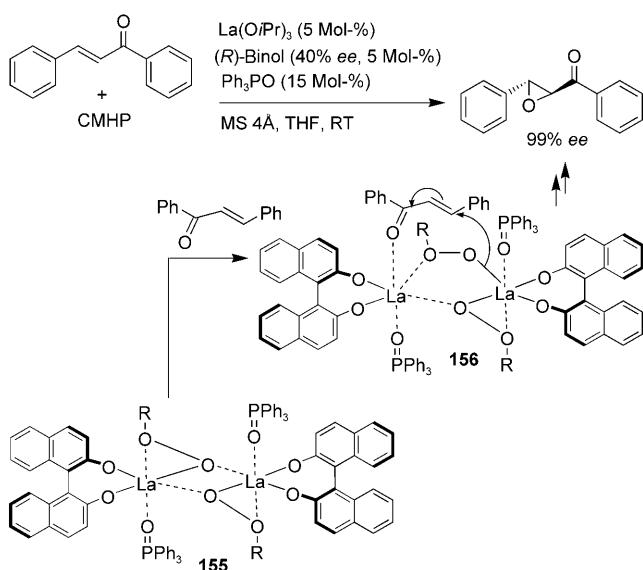
2.9. Enantioselektive Oxidationen

2.9.1. Epoxidierungen

Die ersten Hinweise auf NLEs fanden Kagan et al. bei der Sharpless-Epoxidierung allylischer Alkohole.^[6,10] Der mäßige (+)-NLE, der bei dieser Reaktion auftrat, wurde mit der Beteiligung diastereomerer dimerer Komplexe gedeutet, wobei das heterochirale Dimer stabiler und weniger aktiv sein sollte als die homochirale Spezies. Später beobachteten Inanaga et al. einen starken (+)-NLE bei der Epoxidierung von Enonen mit chiralen Lanthankomplexen, die *in situ* aus Lanthantriisopropoxid, (*R*)-Binol, Triarylphosphinoxid und Cumylhydroperoxid (CMHP) (1:1:1:1) erzeugt wurden.^[129] Der (+)-NLE wurde durch die Bildung thermodynamisch stabiler heterochiraler Aggregate erklärt, wobei der homochirale, zweikernige μ -Komplex **155** wahrscheinlich die katalytisch aktive Spezies ist (Schema 9). Die Stereokontrolle wurde durch einen Katalyzyzyklus mit dem Intermediat **156** erklärt, in dem das eine Lanthan-Zentrum als Lewis-Säure wirkt und das Substrat aktiviert, während das am zweitem



Schema 8.



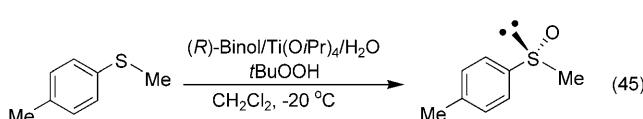
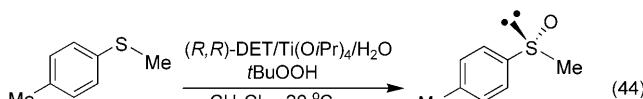
Schema 9.

Lanthan gebundene Peroxid ein Sauerstoffatom auf das Olefin überträgt (Schema 9).

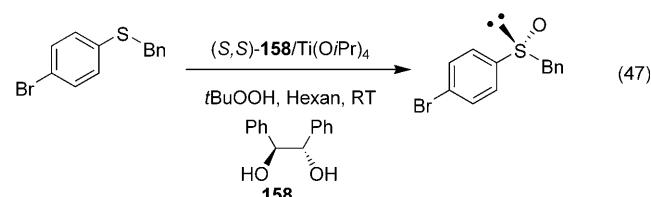
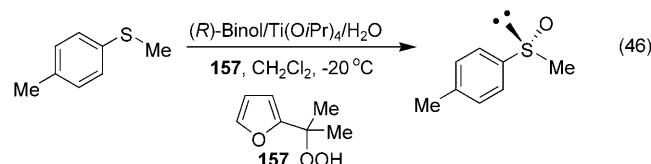
Minatti und Dötz^[130] vermerkten einen mäßigen (+)-NLE bei der enantioselektiven Epoxidierung von Chalkon durch ein Katalysatorsystem aus Binol und Dialkylzink. Das Oxidationsmittel war CMHP oder TBHP. Die Autoren schlugen die Bildung einer wenig reaktiven, heterochiralen dimeren oder oligomeren Spezies vor. ¹H-NMR-spektroskopische Daten wiesen auf die Bildung eines Zink-Binolat-Aggregats hin, und ein monomerer Zink-Binolat-Komplex wurde als die reaktive Katalysatorvorstufe vermutet.

2.9.2. Sulfoxidationen

Im allerersten Bericht über nichtlineare Effekte^[6] wurde die Sulfoxidation durch ein wassermodifiziertes Sharpless-Reagens^[10] beschrieben [Gl. (44)]. Bis zu einem Wert von 70 % ee des als Ligand eingesetzten Diethyltartrats wurde ein (-)-NLE vermerkt, bei weiterer Erhöhung bis 100 % ee des DET folgte eine lineare Korrelation. Eine komplexe Struktur der aktiven Spezies, bestehend aus mindestens zwei Tartratliganden, wurde vorgeschlagen.^[10] Uemura et al.^[131] entdeckten einen (+)-NLE bei der asymmetrischen Oxidation von Sulfiden durch einen ähnlichen chiralen Binol-Titan-H₂O-Katalysator [Gl. (45)]. Später wurde gefunden, dass diese Reaktion von einer kinetischen Racematspaltung (Überoxidation zum Sulfon) begleitet wird.^[132] Wegen der Komplexität der Gesamtreaktion konnten die Ursachen des NLE nicht analysiert werden.

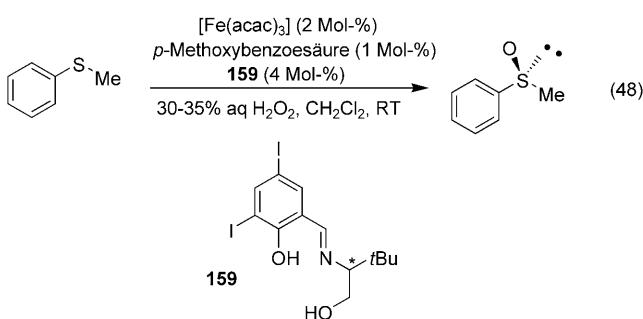


Scettri et al.^[133] vermerkten einen (+)-NLE bei der enantioselektiven Oxidation von Methyl-*p*-tolylsulfid mit dem Katalysatorsystem Ti(OiPr)₄/(R)-Binol/H₂O und **157** als Oxidationsmittel [Gl. (46)]. Capozzi et al.^[134] fanden einen (+)-NLE bei der katalytischen Oxidation von Benzyl-*p*-Bromphenylsulfid mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidationsmittel und chiralen Titan-Komplexen, die in situ aus scalemischem **158** gebildet wurden [Gl. (47)]. In beiden Berichten wurde keine Erklärung für den beobachteten (+)-NLE gegeben. Die Ergebnisse weisen vermutlich auf die Bildung dimerer oder oligomerer Ti-Binolat-Spezies mit Oxoverbrückung hin. In NMR-, CD- und MS-Studien identifizierten Salvadori et al.^[135] den Komplex [(Binolat)₆Ti₄(μ₃-OH)₄] als die katalytische Spezies bei Sulfoxidationsreaktionen. Beim Einsatz von racemischem Binol wurde die Bildung mehrere heterochiraler Spezies [(Binolat)₆Ti₄(μ₃-OH)₄] festgestellt, im Einklang mit dem beobachteten NLE.^[135] Mikami et al. hatten diesen Komplex schon früher isoliert (als Katalysator einer [2+3]-Nitron-Cycloaddition)^[136] und seine vierkernige Struktur durch Röntgenkristallographie bestätigt. In weiteren Studien verwendeten Yudin et al.^[137] den verwandten [(F₈Binolat)₆Ti₄O₄]-Komplex als Sulfoxidationskatalysator, wobei die Struktur röntgenkristallographisch nachgewiesen wurde. Auf Grundlage dieser Befunde kann man davon ausgehen, dass ein vierkerniger Komplex [(Binolat)₆Ti₄(μ₃-OH)₄] als die katalytisch aktive Spezies wirkt und dass die heterochirale Spezies weniger reaktiv ist als die homochirale tetramere Spezies.



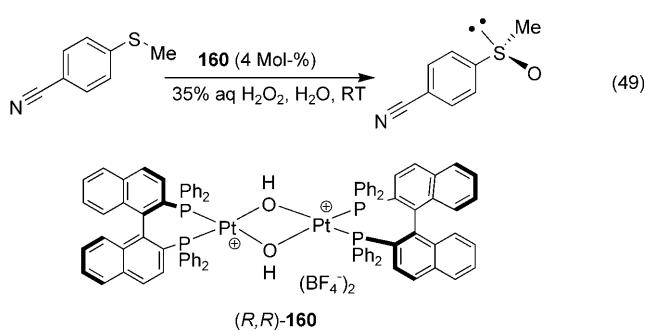
Legros und Bolm^[138] berichteten über die enantioselektive Sulfoxidierung durch einen chiralen Eisen-Katalysator, der in situ aus [Fe(acac)₃], der Schiff-Base **159** und einem Additiv (*p*-Methoxybenzoësäure) gebildet wurde. Wässriges Wasserstoffperoxid wurde als Oxidationsmittel eingesetzt, und die Reaktion verlief mit hohen Enantioselektivitäten (bis 90 % ee) [Gl. (48)].

Die bei dieser Reaktion festgestellten NLEs wurden herangezogen, um Informationen über die katalytischen Spezies und die Rolle des Carbonsäureadditivs zu erhalten.^[138c] Ein deutlicher (+)-NLE in Gegenwart von *p*-Methoxybenzoësäure könnte ein Hinweis darauf sein, dass in der aktiven katalytischen Vorstufe ein Additivmolekül eingebaut ist. Ein verbrückter Dieisen(III)-Komplex, bestehend aus dem Anion der Schiff-Base **159** und ArCO₂H (ähnlich der



beschriebenen Kernstruktur von (μ -Oxo)(μ -Carboxylato)diiisen),^[139] wurde als Schlüsselintermediat im Katalysezyklus vorgeschlagen.

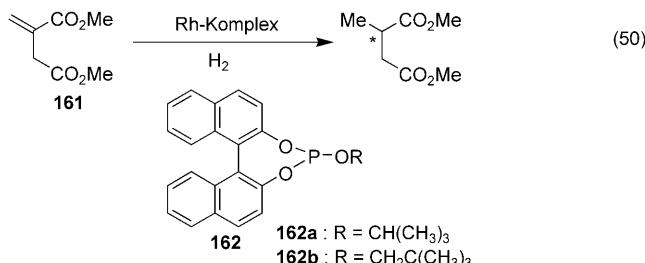
Scarso und Strukul^[140] berichteten über die enantioselektive Oxidation von prochiralen Arylalkylsulfiden mit H_2O_2 in tensidhaltigem Wasser in Gegenwart des chiralen dimeren Pt-Binap-Komplexes **160** [Gl. (49)]. Das am besten geeignete Tensid war Natriumdodecylsulfat (SDS), das hohe Ausbeuten bei allerdings nur mittleren Enantioselektivitäten lieferte. Der deutlich ausgeprägte (+)-NLE wurde mit der geringeren Aktivität des heterochiralen gegenüber dem homochiralen Komplex in Verbindung gebracht.



2.10. Reduktionen

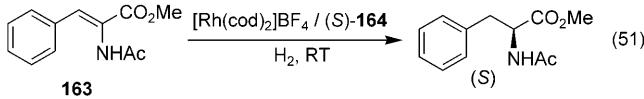
2.10.1. Asymmetrische Hydrierungen

Ein (+)-NLE wurde bei der durch [Rh(Norbornadien)(Chiraphos)]BF₄ katalysierten Hydrierung von Diethylitaconat (**161**) in THF beobachtet [Gl. (50)].^[141] Es wurde vorgeschlagen, dass durch die Hydrierung dimere Spezies $[(Rh(Chiraphos)_2)_2]$ gebildet werden,^[142,143] die teilweise dissoziieren und die katalytisch aktive monomere Spezies liefern. Durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie wurde bestimmt, dass



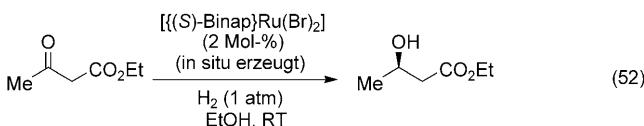
das heterochirale Dimer in THF stabiler ist als das homochirale Dimer, was zu einem (+)-NLE führt. Reetz et al. vermerkten ebenfalls einen (+)-NLE bei der Rh-katalysierten Hydrierung des Olefins **161** mit dem von Binol abgeleiteten einzähnigen Phosphit **162a** [Gl. (50)].^[144] Ein ML₂-Modell mit $K=4$ und $g=0$ konnte gut an die experimentelle Kurve angepasst werden, und die stochastische Bildung aktiver homochiraler und katalytisch inaktiver heterochiraler Komplexe wurde vorgeschlagen. Das ML₂-Modell wurde in mechanistischen Studien mit dem Katalysatorsystem Rh/**162b** bestätigt.^[145] Blackmond^[146] hatte zuvor nachgewiesen, dass die relativen Geschwindigkeiten, die aus der Verteilung diastereomerer Spezies im ML₂-Modell hervorgehen, eine Funktion von ee_{cat} sind. Die Möglichkeit, dass der Rh-Katalysator lediglich einen einzähnigen Phosphitliganden enthält (ML-Modell) und inaktives ML₂ als Reservoir fungiert, konnte ausgeschlossen werden. Die Koordination zweier einzähniger Liganden **162** am Metall wurde weiterhin durch kinetische und NMR-Experimente abgesichert.

Zhou et al.^[147] berichteten über hoch enantioselektive Hydrierungen mit Rh-Komplexen des Siphos-Liganden (**164**) [Gl. (51); cod = Cyclooctadien]. Die Reaktion des Substrats

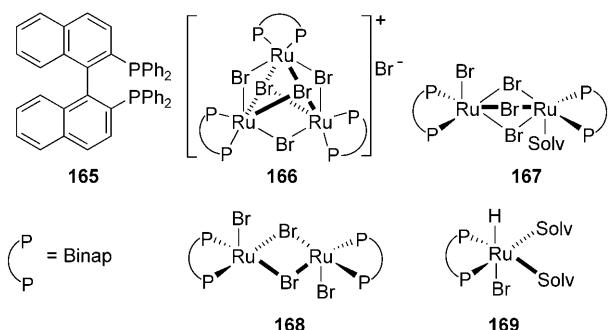


163 zeigte einen deutlichen (+)-NLE. Bei Erhöhung der Ligandenmenge verlangsamt sich die Reaktion – ein Effekt, der in ähnlicher Weise schon früher beobachtet worden war.^[148,149] Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse ergab die Struktur [Rh(cod) $[(S)-164]_2$]⁺.^[147] Es wurde vorgeschlagen, dass im aktiven Katalysator nur ein Ligand an das Rhodiumzentrum bindet (ML-Modell).^[147] In Anbetracht der Ergebnisse von Reetz, Blackmond et al. scheint dies aber unwahrscheinlich.^[145]

Ein starker (+)-NLE wurde bei der asymmetrischen Hydrierung von Ethylacetoacetat mit dem Katalysator [(Binap)Ru(Br)₂], der in situ aus scalemischem (S)-Binap (**165**) hergestellt wurde, gefunden [Gl. (52)].^[150] Die Größe



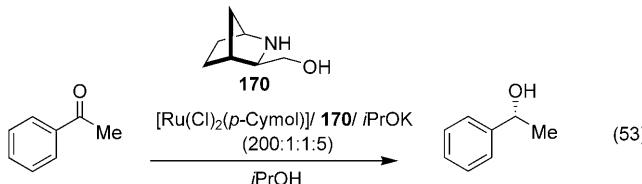
des NLE war abhängig vom Umsatz, und mit längeren Reaktionszeiten wurde eine niedrigere asymmetrische Induktion vermerkt. Weiterhin wurden mit nicht-enantiomerenreinem Binap niedrigere Umsätze erzielt als mit enantiomerenreinem Binap. Die Beobachtung von NLEs in Verbindung mit dem Auftreten eines Niederschlags im Fall des nicht-enantiomerenreinen Katalysators lässt auf die Bildung di-



merer oder trimerer Spezies der Katalysatorvorstufe schließen. ^{31}P -NMR-Studien bestätigten das Vorkommen dreikerniger (**166**) und zweikerniger Komplexe (**167**). Anhand der NMR-Daten wurde angenommen, dass die überstehende Lösung die dreikernige Spezies **166** enthält und dass der isolierte Niederschlag der zweikernige Komplex **167** ist. Laut ^{31}P -NMR-Analyse kommen als feste Katalysatorvorstufe das dimere **167** oder das dimere **168** in Frage. Es wurde vermutet, dass die dimere Katalysatorvorstufe sowohl aus heterochiralen wie auch aus homochiralen Dimeren besteht, mit einer höheren Stabilität der heterochiralen Dimeren. Während der Hydrierung der dimeren Katalysatorvorstufen bildet dann das homochirale Dimer das katalytisch aktive Monomer **169**.

2.10.2. Asymmetrische Transferhydrierungen

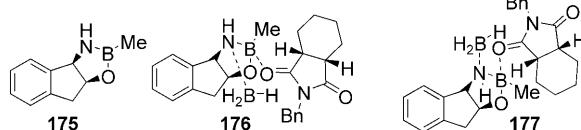
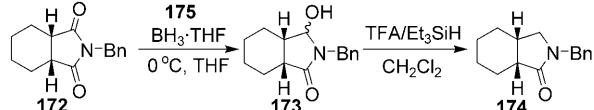
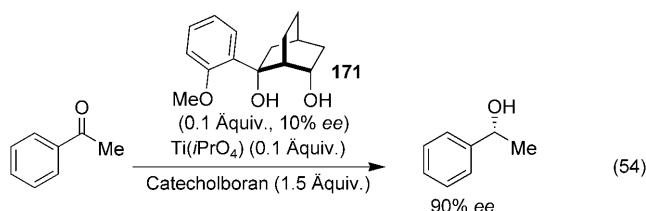
Andersson et al.^[151] verwendeten von 2-Azanorbornyl abgeleitete Aminoalkohole wie **170** als Liganden bei der Ru^{II}-katalysierten asymmetrischen Transferhydrierung von aromatischen Ketonen. Ein mäßiger (−)-NLE wurde bei der Transferhydrierung von Acetophenon gefunden [Gl. (53)]. Es wurde angenommen, dass die heterochirale dimere Spezies eine höhere katalytische Aktivität aufweist als das entsprechende homochirale Dimer.



2.10.3. Asymmetrische Reduktionen durch Bor-Reagentien

Das 1,3-Diol **171** wurde als Ligand bei der Ti-katalysierten asymmetrischen Reduktion von Ketonen mit Catecholboranen verwendet.^[152] Dabei ergab die Reduktion von Acetophenon mit scalemischem **171** einen mäßigen (+)-NLE [Gl. (54)]. Die genaue Ursache des (+)-NLE wurde nicht angegeben, allerdings konnte durch NMR-Spektroskopie die Bildung dimerer $[\text{Ti}(171)]_2$ -Spezies aus **171** und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ nachgewiesen werden.

Eine lineare Korrelation zwischen dem *ee* des Produkts **174** und ee_{cat} in der in Schema 10 beschriebenen Reaktion ließ

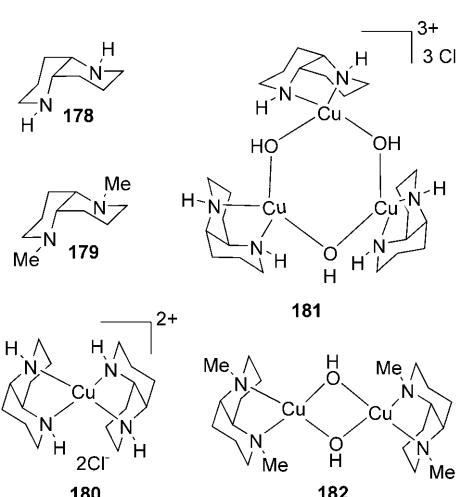
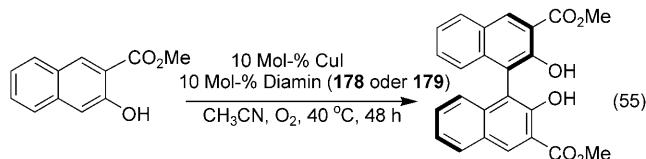


Schema 10.

den Schluss zu, dass nur ein Molekül **175** am konfigurationsbestimmenden Schritt beteiligt ist.^[153] Im Einklang mit weiteren experimentellen Befunden wurden die Spezies **176** und **177** als Intermediate postuliert, die zu den Haupt- bzw. Nebenenantioneren führen.

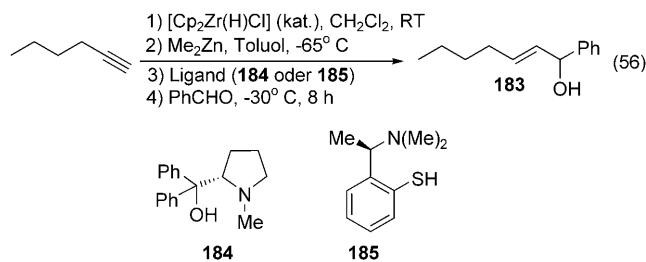
2.11. Verschiedene Reaktionen

Kozlowski et al.^[154] fanden, dass Kupfer(II)-Komplexe der chiralen Diaminliganden **178** und **179** die Synthese von chiralen 3,3'-disubstituierten Binol-Derivaten durch oxidative Kupplung katalysieren [Gl. (55)]. Ein eindeutiger (+)-NLE



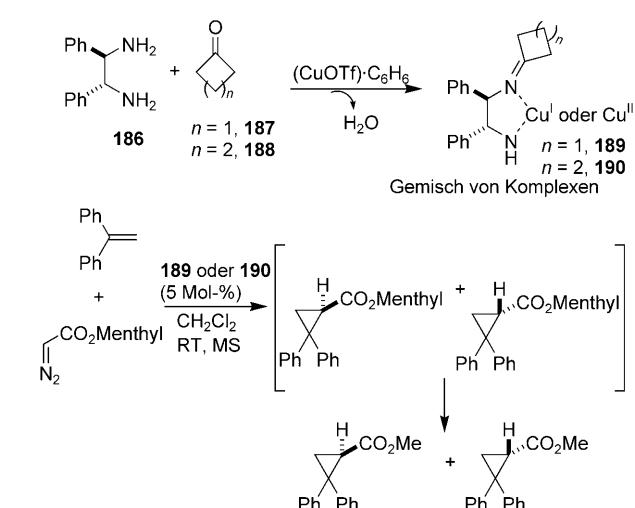
wurde vermerkt, der unabhängig von der Präparationsweise des nicht-enantiomerenreinen Katalysators war (entweder aus nicht-enantiomerenreinem Ligand und dem Cu-Reagens oder durch Mischen enantiomerenreiner (*R*)- und (*S*)-Kupfer-Katalysatoren). Das Diamin **178** (100% *ee*) führte zur Bildung des Komplexes **180** (inaktiv) und des Trimmers **181** (aktiver Katalysator), das eine μ -Hydroxobrücke aufweist. Dagegen wurde mit dem *N,N*-Dimethyldiamin **179** nur ein einziger Komplex erhalten (**182**). Mit racemischem **178** als Ligand wurde sowohl homo- als auch heterochirales **180** gebildet, während das Trimer **181** nur homochiral erhalten wurden. Osmometrische Messungen ließen ein schnelles Gleichgewicht zwischen den ML_2 - und $(ML)_3$ -Komplexen erkennen (**180** und **181**). Der mit dem Diamin **179** festgestellte (+)-NLE wurde den unterschiedlichen Reaktivitäten der homo- und heterochiralen Dimere **182** zugeschrieben.

Wipf et al.^[155] beschrieben interessante nichtlineare Effekte bei der Addition von 1-Hexin an Benzaldehyd. Die Reaktionen wurden in Gegenwart von Zirconocenhydrochlorid, Dimethylzink und einem chiralen Liganden (**184** oder **185**) ausgeführt [Gl. (56)]. Ein (+)-NLE im Fall von nicht-



enantiomerenreinem **185** wurde mit der Beteiligung von homo- und heterochiralen Dimeren erklärt. Mit dem Aminoalkohol **184** wurde eine mehrfach gekrümmte NLE-Kurve erhalten, die lineare Bereiche und Bereiche mit einem (−)-NLE aufwies. Der *ee*-Wert des Produkts (*S*)-**183** sank nahezu linear von 81% *ee*, wenn enantiomerenreines **184** eingesetzt wurde, auf 24% *ee*, wenn **184** mit 50% *ee* eingesetzt wurde. Bei weiterer Verminderung des Enantiomerenüberschusses von **184** trat ein (−)-NLE auf. Bei 35% *ee* und bei 20% *ee* des Liganden **184** wurde eine Umkehr der Enantioselektivität zugunsten der Bildung von (*R*)-**183** beobachtet. Vermutlich ist dieses ungewöhnliche NLE-Profil auf die Beteiligung mehrerer monomerer und aggregierter Metall-Ligand-Spezies zurückzuführen. Das Koordinationsvermögen der harten Lewis-sauren Zirconocenspezies sollte die Bildung dreifach koordinierter Zinkspezies bei der Koordination von **184** an das Zn-Zentrum unterstützen. Das Fehlen solcher ungewöhnlicher NLEs im Fall von Aminothiolen wurde der starken Koordination der Thiolgruppen an das Zink zugeschrieben, die somit weniger leicht durch das Zirconocen verdrängt werden können.

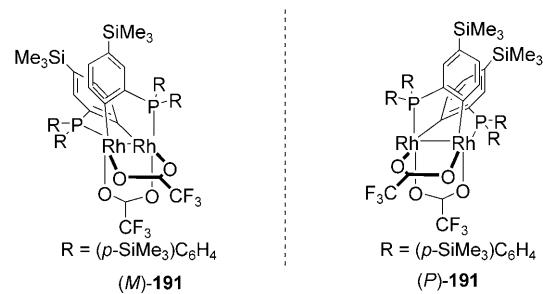
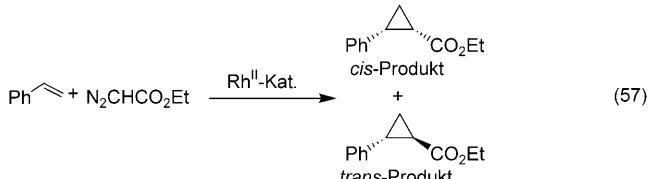
Die asymmetrische intermolekulare Cyclopropanierung zwischen (−)-Menthyl diazoacetat und 1,1-Diphenylethylen wurde mit den Komplexen **189** und **190** realisiert. Die Cyclopropancarboxylate wurden mit bis zu 78% *de* isoliert (Schema 11).^[156] Ein (−)-NLE trat auf, wenn ein nicht-enantiomerenreiner Katalysator **189** durch Mischen der enantiomerenreinen Komplexe **189**, die man getrennt aus enantiomerenreinem (*1R,2R*)-**186** und (*1S,2S*)-**186** erhalten hatte, präpariert wurde. Als Erklärung für den (−)-NLE wurde die Bildung von Aggregaten oder die Beteiligung von zwei oder mehr Liganden genannt.



Schema 11.

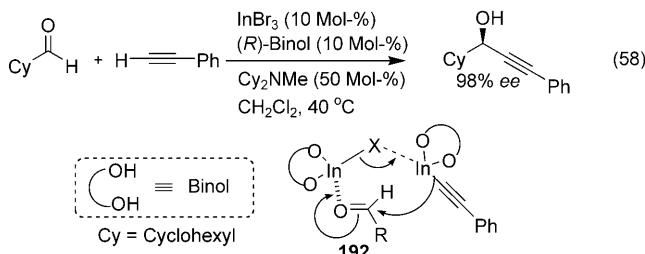
enantiomerenreiner Katalysator **189** durch Mischen der enantiomerenreinen Komplexe **189**, die man getrennt aus enantiomerenreinem (*1R,2R*)-**186** und (*1S,2S*)-**186** erhalten hatte, präpariert wurde. Als Erklärung für den (−)-NLE wurde die Bildung von Aggregaten oder die Beteiligung von zwei oder mehr Liganden genannt.

Die Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat mit dem Katalysator **191** ergab Enantioselektivitäten von bis zu 91% *ee* und Diastereoselektivitäten von bis zu 90% *de* [Gl. (57)].^[157] Zwischen dem *ee* des *cis*-Produkts und dem *ee*

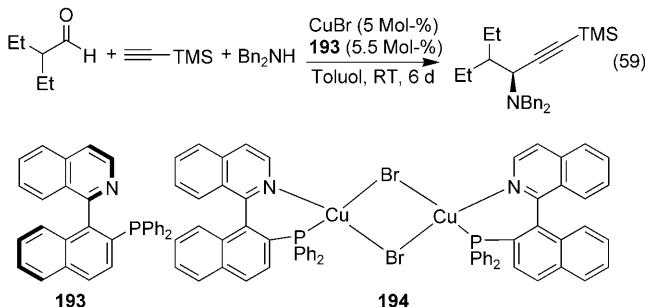


des sclemischen Komplexes **191**, der durch Mischen der Enantiomere (*M*)-**191** und (*P*)-**191** präpariert wurde, trat ein (+)-NLE auf (Lösungsmittel war Pentan). Beim Mischen von (*M*)-**191** und (*P*)-**191** (70:30) fiel in Pentan ein Niederschlag aus. Der aus dem Filtrat isolierte Katalysator ergab das *cis*-Produkt mit 85% *ee*. Der Niederschlag bestand aus inaktivem *rac*-**191**, sodass durch die Fällung der in Lösung verbliebene Katalysator enantiomerenangereichert wurde.

Shibasaki et al. entwickelten zwei Konzepte der bifunktionellen Katalyse, nämlich die Heterodimetall-Katalyse und die Lewis-Säure-/Lewis-Base-Katalyse.^[158] Eine solche Strategie wurde in der asymmetrischen Alkinierung von Aldehyden mit einem chiralen In^{III}-Binol-Katalysator verwendet, der sowohl das weiche nucleophile Alkin als auch die harte elektrophile Carbonylverbindung aktiviert [Gl. (58)].^[159] Aufgrund des sehr starken (+)-NLE schlugen die Autoren die Beteiligung einer Dimetallspezies (**192**) am Katalysezyklus vor.^[159,160]

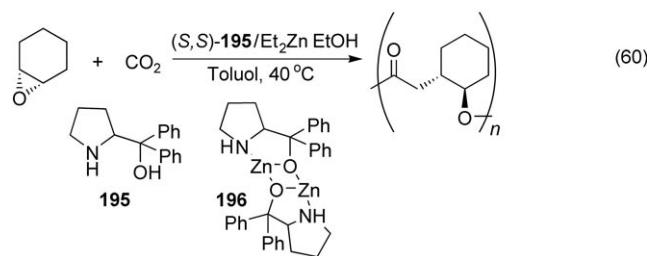


Ein starker (+)-NLE wurde bei der Dreikomponenten-Eintopfreaktion eines terminalen Alkins mit einem Aldehyd und einem sekundären Amine in Gegenwart von [CuBr(**193**)] gefunden (Bildung eines Propargylamins) [Gl. (59)].^[161] Die Struktur des dimeren homochiralen Komplexes **194** wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[162] Der (+)-NLE wurde mit der geringeren Reaktivität des heterochiralen Komplexes **194** gegenüber dem homochiralen Komplex **194** erklärt.

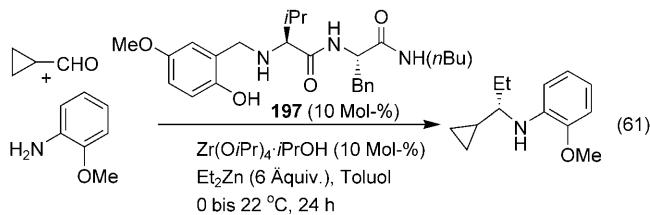


Ein (+)-NLE wurde bei der Copolymerisation von Cyclohexenoxid und Kohlendioxid in Gegenwart des chiralen Zink-Katalysators **196**, der aus Diethylzink (5.0 Mol-%), **195** (5.0 Mol-%) und Ethanol (2.0 Mol-%) hergestellt wurde, entdeckt [Gl. (60)].^[163] Ein deutlicher Anstieg der katalytischen Aktivität wurde beobachtet, wenn **196** aus racemischem **195** anstelle von enantiomerenreinem **195** hergestellt wurde. Eine Röntgenstrukturanalyse des Zinkkomplexes, der aus einer äquimolaren Mischung von Et₂Zn und *rac*-**195** erhalten wurde, belegte eine heterochirale dimere Struktur von **196**. Ebenso lieferte eine äquimolare Mischung aus isoliertem (*S,S*)-**196** und (*R,R*)-**196** geringere Polymerisationsausbeuten als enantiomerenreines (*S,S*)-**196**. Vermutlich dissoziieren die beiden homochiralen Zink-Dimere unter den Reaktionsbe-

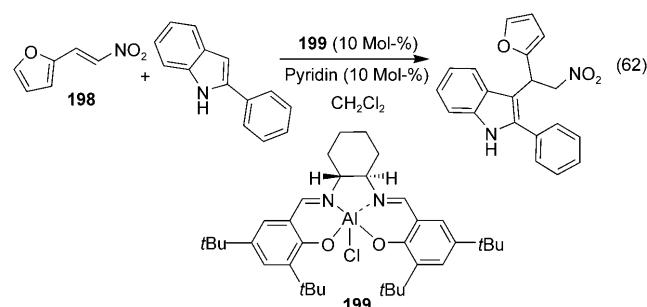
dingungen in Monomere und rekombinieren zu den stabilen und weniger aktiven heterochiralen Zink-Dimeren.



Eine Zirconium-katalysierte Dreikomponentenreaktion von Diethylzink mit einem in situ gebildeten Imin unter Verwendung des Liganden **197** [Gl. (61)] ergab einen (+)-NLE, der auf die Beteiligung dimerer und oligomerer Komplexe schließen ließ.^[164] In früheren Untersuchungen fand man, dass der an einen festen Polystyrolträger gebundene Ligand **197** eine ähnliche Effizienz und Selektivität zeigt wie das homogene System, was als Hinweis für eine monomere Struktur der katalytischen Spezies gewertet wurde. Es wurde vorgeschlagen, dass im Katalysezyklus monomere Spezies auftreten und die Bildung reaktiver heterochiraler Zr-Dimere im Fall des scalemischen Liganden als Senke für den racemischen Liganden dient.



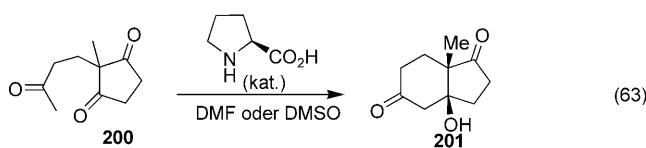
Für die Friedel-Crafts-Alkylierung von 2-Phenylindol mit **198** unter Verwendung von katalytischen Mengen des Komplexes **199** und Pyridin wurde eine lineare Korrelation gefunden. Das Ergebnis wurde mit dem Fehlen einer Aggregation erklärt [Gl. (62)], sodass am enantiodiskriminierenden Schritt nur ein Molekül **199** beteiligt ist.^[165]



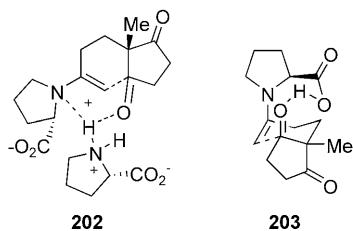
3. Homogene organokatalytische Reaktionen

3.1. Prolin-Katalyse

In den letzten Jahren wurden zahlreiche enantioselektive Reaktionen in Gegenwart von metallfreien organischen Molekülen als Katalysatoren entwickelt.^[166] Einer der Meilensteine in der asymmetrischen Organokatalyse war die Entdeckung der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion in den 70er Jahren,^[167] und intensive Studien haben sich seither dem Mechanismus dieser Reaktion gewidmet. In einer frühen NLE-Studie beobachteten Agami, Kagan et al.^[6] einen schwachen (−)-NLE bei der asymmetrischen Robinson-Anellierung des Triketons **200** [Gl. (63)].

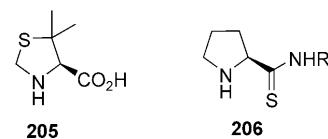
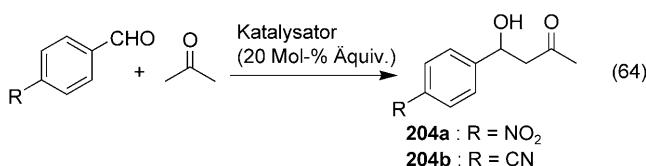


Die Enantiomerenüberschüsse des Reaktionsprodukts (**201**) wurden durch Polarimetrie gemessen. Die Beteiligung von zwei Prolinmolekülen am Katalysezyklus wurde vorgeschlagen, wie durch Struktur **202** veranschaulicht. In einer erneu-



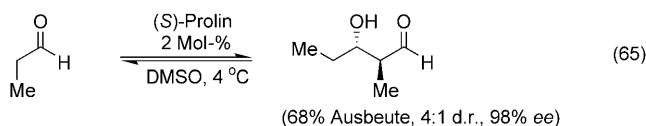
ten Untersuchung dieser Reaktion beobachteten List, Houk et al. dagegen eine lineare Korrelation zwischen dem *ee* von Prolin und dem *ee*_{prod}. Die *ee*-Werte wurden in diesem Fall durch enantioselektive HPLC bestimmt.^[168a] Dieser Befund ist in Einklang mit der Beteiligung nur eines Prolinmoleküls am Katalysezyklus (siehe Struktur **203**), und das Ergebnis wurde durch kinetische Messungen und theoretische Studien bestärkt.^[168b]

Barbas III et al. berichteten, dass (S)-Prolin und Thiazolidin (**205**) die intermolekulare Aldolreaktion von acyclischen und cyclischen Ketonen mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden katalysieren (*ee* bis > 99%).^[169] Eine lineare Korrelation zwischen dem *ee* des (S)-Prolins und dem *ee* des Aldols **204** wurde gefunden [Gl. (64)]. Dies ist in

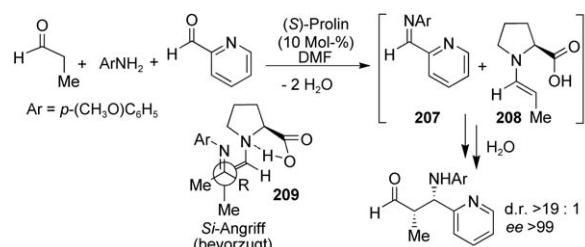


Einklang mit der Beteiligung nur eines Moleküls Prolin am Katalysezyklus. Es wurde angenommen, dass die Reaktion über einen metallfreien Zimmerman-Traxler-Übergangszustand verläuft. Gryko und Lipinski^[170] fanden, dass (S)-Prolinthioamide **206** ausgezeichnete enantioselektive Katalysatoren für die direkte Aldolreaktion von Aceton mit aromatischen Aldehyden sind [Gl. (64)]. Eine lineare Korrelation zwischen *ee*_{cat} und *ee*_{prod} wurde vermerkt.^[170] Das Ergebnis spricht für einen Enamin-Mechanismus mit Beteiligung von nur einem Amin-Molekül am Katalysezyklus. Verwandte Katalysatoren sind in Lit. [171] beschrieben.

(S)-Prolin katalysierte die Aldolkondensation von Propionaldehyd mit 98 % *ee* [Gl. (65)]. Die Reaktion ergab einen (+)-NLE, der damit erklärt wurde, dass das entstehende Aldol *in situ* eine kinetische Racematspaltung des Katalysators bewirkt.^[172] Eine asymmetrische Verstärkung wurde auch bei der (S)-Prolin-katalysierten Mannich-Reaktion zwischen Propionaldehyd und einem N-geschützten α -Iminoglyoxylat beobachtet.^[172b] Der entstehende α -Iminoester bildet mit dem Katalysator ein Oxazolidinon-Intermediat und fungierte so als racematspaltendes Reagens. Die Entstehung von Oxazolidinonen in der Prolinkatalyse wurde von Seebach und Eschenmoser diskutiert.^[172c]



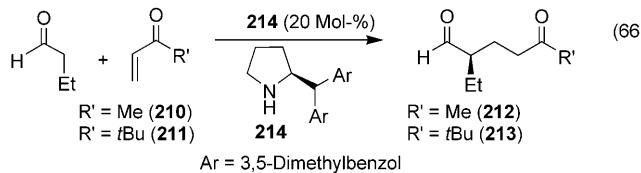
Kein NLE wurde bei der enantioselektiven Prolin-katalysierten gekreuzten Dreikomponenten-Mannich-Reaktion von Propionaldehyd (Donor-Aldehyd) mit *p*-Anisidin und 2-Pyridylcarbaldehyd (Akzeptor-Aldehyd) beobachtet (Schema 12).^[189] Es wurde vermutet, dass der aliphatische Donor-Aldehyd mit dem Prolin ein reaktives Enamin bildet. Eine NMR-Analyse belegte außerdem die vollständige Bildung eines Imins nach 5 min bei Raumtemperatur. Das Imin **207** und das Enamin **208** reagieren über einen sechsgliedrigen Übergangszustand.



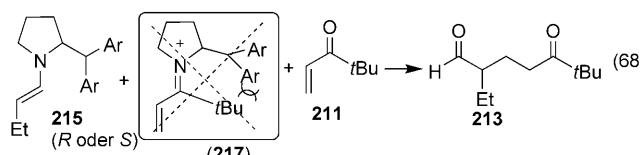
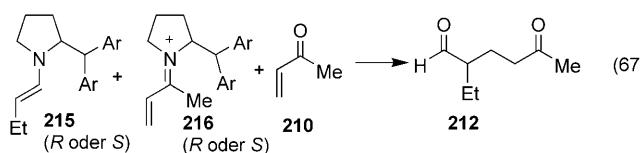
Schema 12.

3.2. Amin-Katalyse

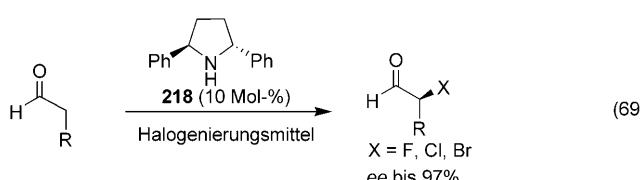
Chirale Amine wie **214** katalysieren die enantioselektive Michael-Addition einfacher Aldehyde an Vinylketone, z.B. **210** und **211** [Gl. (66)], in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[174a]



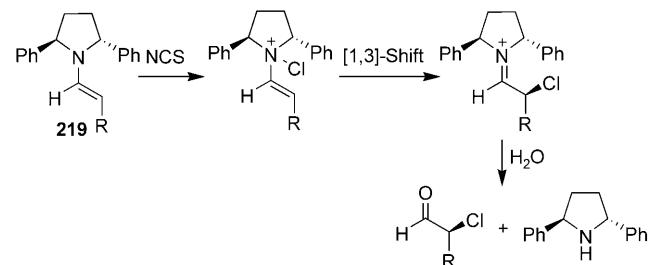
Ein kleiner (−)-NLE wurde Addition von Butanal an **210** mit nicht-enantiomerenreinem **214** als Katalystor entdeckt. Die Autoren schlugen vor, dass die Ketone **210** und **211** mit einem Enamin-Intermediat **215** reagieren, das aus dem Aldehyd und dem Aminkatalysator gebildet wird [Gl. (67)]. Im Fall von **210** wurde weiter angenommen, dass das reaktivere Iminium **216** gebildet wird und dass das Produkt **212** durch konkurrierende Reaktion des Enamins **215** mit sowohl dem Keton **210** als auch mit dem in geringerer Menge vorhandenen, dafür aber reaktiveren Iminium **216** entsteht [Gl. (67)]. Das Fehlen eines NLE im Fall des sperrigen Ketons **211** wurde dadurch erklärt, dass das entsprechende Iminium **217** schwierig zu bilden ist [Gl. (68)].



Jørgensen et al. beschrieben weiterhin eine organokatalytische asymmetrische α -Halogenierung von Aldehyden [Gl. (69)].^[174b] Anhand der linearen Korrelation zwischen dem *ee* von **218** und dem *ee* des Chlorierungsprodukts wurde ein Mechanismus mit Beteiligung nur eines einzelnen Kata-



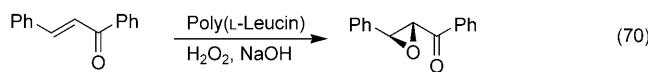
lysatormoleküls vorgeschlagen (Intermediat **219**) (Schema 13).



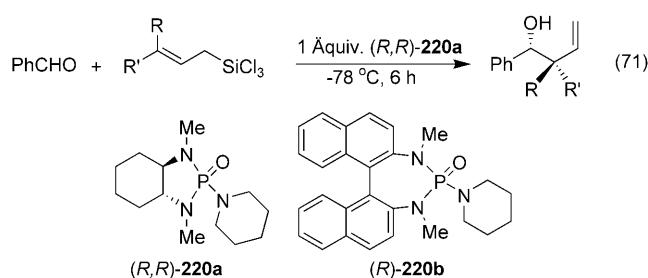
Schema 13.

3.3. Sonstige Reaktionen

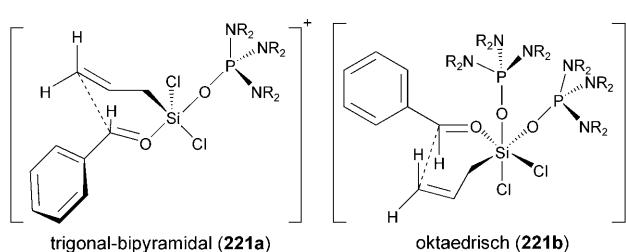
Bei der durch Poly(L-Leucin) vermittelten Julia-Colonna-Epoxidierung von Chalcon wurde eine deutliche asymmetrische Verstärkung festgestellt [Gl. (70)].^[175a] Polyleucin, das aus nicht-enantiomerenreinem Leucin-N-carboxyanhydrid synthetisiert wurde, lieferte Chalconepoxide mit hohem *ee* (2.1- bis 5.6-mal höher als die *ee*-Werte des eingesetzten Leucin-N-carboxyanhydrids). Die experimentellen Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass das Katalysatorzentrum fünf aufeinanderfolgende Leucinreste ausgehend vom N-Terminus aufweist, entsprechend einem L₅-Katalysator. Einige Details des Reaktionsmechanismus wurden mit Hilfe einer kinetischen Analyse aufgeklärt.^[175b]



Denmark et al.^[175c,d] vermerkten einen moderaten (+)-NLE bei der enantioselektiven Allylierung von Benzaldehyd mit dem Katalysator **220a** [Gl. (71)]. Sie schlugen zwei kon-



kurrierende Reaktionswege mit den Übergangsstrukturen **221a** und **221b** vor, von denen die eine zwei am Chlorsilan gebundene Phosphoramido enthält (**221b**) und selektiver ist als die andere Übergangsstruktur mit nur einem Katalysatormolekül (**221a**). Die Hypothese war in Einklang mit einer Reaktion zweiter Ordnung bezüglich **220a**. Denmark et al. untersuchten auch die Ringöffnung von *cis*-Styrolepoxid



durch SiCl_4 mit dem Katalysator **220b**.^[175e] Der beobachtete schwache NLE bestätigte, dass in der konfigurationsbestimmenden Übergangsstruktur mehr als ein Katalysatormolekül an SiCl_4 bindet.

4. Nichtlineare Effekte durch Teillöslichkeit

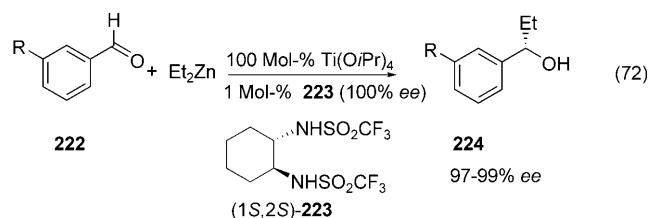
4.1. Teillöslichkeit

Bei metallorganischen Reaktionen nimmt man gewöhnlich an, dass die diastereomeren Komplexe, die *in situ* aus chiralen nicht-enantiomerenreinen Auxiliaren gebildet werden, löslich sind (homogene Mischung). Dies muss jedoch nicht immer zutreffen, und falls einer der *in situ* gebildeten Komplexe weniger löslich ist, kann die Reaktion sogar heterogen ablaufen. In diesem Fall kann es zu einem Reservoireffekt kommen. Einen (+)-NLE wird man dann beobachten, wenn das unlösliche heterochirale Diastereomer das Reservoir bildet. Ein solches Szenario muss bei der Diskussion von Reaktionsmechanismen berücksichtigt werden. Eine ähnliche Situation kann auch bei organokatalytischen Reaktionen auftreten.

Man sollte in der Lage sein, zwischen NLEs, die von der Unlöslichkeit des chiralen Auxiliars oder eines *in situ* gebildeten Derivats herrühren, und den von Aggregationseffekten stammenden NLEs zu unterscheiden. Es ist bekannt, dass Racematkristalle und Konglomeratkristalle derselben Verbindung unterschiedliche Lösungseigenschaften haben.^[176] Daher ergibt eine teillösliche Reaktionsmischung von nicht-enantiomerenreinen Auxiliaren oder Komplexen einen löslichen Anteil mit angereichertem oder abgereichertem *ee*, abhängig von der eutektischen Zusammensetzung von Feststoff und Lösung.^[177] Für den Fall etwa, dass die Racematkristalle weniger löslich sind als Konglomeratkristalle, können zwei Szenarien eintreten: 1) Ein teilweise racematgepaltenes chirales Auxiliar, das einen kleineren *ee*-Wert hat als der eutektischen Zusammensetzung entspricht, führt zu einer Anreicherung des *ee*-Werts im löslichen Teil, wodurch ein (+)-NLE entsteht. 2) Ein teilweise racematgepaltenes chirales Auxiliar, das einen größeren *ee*-Wert hat als der eutektischen Zusammensetzung entspricht, führt zu einer Abreicherung des *ee* im löslichen Teil, wodurch ein (-)-NLE resultiert. Details des Reaktionsmechanismus können falsch gedeutet werden, wenn solche lösungsbedingten NLEs mit NLEs aufgrund von Aggregationseffekten verwechselt werden.^[178] Im Folgenden besprechen wir Beispiele von NLEs, die aufgrund der Teillöslichkeit einer Komponente des Katalysatorsystems auftreten.

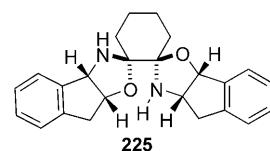
4.2. Metallorganische Katalyse

In einigen Fällen wurde bei NLE-Studien ein teilweises Ausfällen heterochiraler Komplexe vermerkt (siehe vorhergehende Abschnitte). Ein solcher Vorgang kommt als Ursache für die beobachteten (+)-NLEs in Frage. Wir haben kürzlich ein Beispiel für eine metallorganische Reaktion beschrieben, bei der der NLE auf die Unlöslichkeit des organischen chiralen Auxiliars zurückzuführen ist.^[179] In einer 2002 veröffentlichten Arbeit hatten wir eine große asymmetrische Verstärkung bei der Et_2Zn -Addition an Aldehyde nach der Ohno-Kobayashi-Methode festgestellt [Gleichung (72)].^[180,181] Hierbei wurden 1 Mol-% des Bis(sulfonat) SiCl_4 bindet.



amids) **223** und 100 Mol-% $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ bei 40°C in Toluol vorgelegt, dann auf -78°C gekühlt und mit Et_2Zn und dem Aldehyd **222** versetzt. Bei einer anderen Vorgehensweise, bei der zuerst **223** und Et_2Zn bei 23°C gemischt und dann $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und der Aldehyd **222** zugegeben wurden, stellten Walsh et al. keinen NLE fest.^[182] Der (+)-NLE, den wir unter den Ohno-Kobayashi-Bedigungen beobachtet hatten, wurde von uns näher untersucht.^[179] Die Analyse der Lösungen von **223** bei -78°C (vor Zugabe der Reaktanten) ergab, dass der *ee* des löslichen Teils von **223** auf 96–98 % angereichert war, ausgehend von einem sehr niedrigen *ee* von 10 %. Die eutektische Zusammensetzung von **223** wurde zu 96 % *ee* bestimmt. Die Addition von Et_2Zn an **222** ($\text{R}=\text{OMe}$) bei -78°C in Toluol in Gegenwart von **223** mit 15 % *ee* ergab den entsprechenden Alkohol mit 97 % *ee*. Die asymmetrische Verstärkung beim Ohno-Kobayashi-Verlauf war eine Folge der starken Erhöhung des *ee* der löslichen Katalysatorvorstufe **223** durch Racematkristallisation. Bei der Walsh-Variante ergibt sich hingegen ein homogenes System.

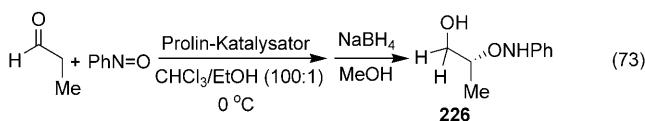
Einen ähnlichen Effekt beschrieben Liu und Wolf bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd mit einem aus dem Bis(oxazolidin) **225** gebildeten Zinkkomplex.^[183] Scalemisches **225** erzeugte einen starken (+)-NLE, der durch die Unlöslichkeit von racemischem **225** im Toluol/Hexan-Lösungsmittelgemisch begründet ist.



4.3. Organokatalyse

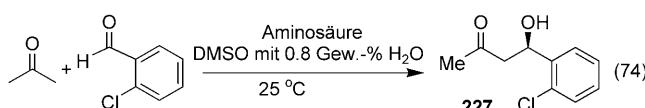
2006 fanden Hayashi und Blackmond unabhängig voneinander, dass enantiomerenangereichertes Prolin in manchen Lösungsmitteln nicht vollständig löslich sein muss.^[184,177,178] Die Ergebnisse beider Studien wurden von Kellogg in einem Highlight diskutiert.^[185]

Hayashi et al.^[184] berichteten, dass eine Lösung von Prolin mit hohem *ee* erhalten werden kann, wenn festes Prolin mit niedrigem *ee* aufgelöst wird. Da Prolin in reinem CHCl_3 nur schwach löslich ist, fügten sie 1% EtOH als Cosolvens hinzu. Eine Lösung von Prolin mit sehr hohem *ee* (97–99% *ee*) konnte so aus Prolin mit sehr niedrigem *ee* (1.0 und 10% *ee*) erzeugt werden. Die Enantiomerenanreicherung in Lösung hängt mit der unterschiedlichen Kristallpackung der racemischen Verbindung und der Konglomeratkristalle zusammen, wie durch Pulver-Röntgenbeugung gezeigt wurde. Bei Kristallen der racemischen Verbindungen ist die Kristallpackung aufgrund von $\text{NH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken und schwachen $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen kompakter, während die Kristallpackung des Konglomerats nur durch $\text{NH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken aufgebaut wird. Die Autoren untersuchten die α -Aminoxylierung von Propanal unter Verwendung von nicht-enantiomerenreinem Prolin als Katalysator [Gl. (73)].^[184] Das Produkt **226** wurde mit 19% *ee* erhalten,



wenn die Prolinlösung aus festem Prolin mit 10% *ee* hergestellt wurde, ohne dabei den Niederschlag zu filtrieren. Wurde dagegen der Niederschlag durch Filtrieren abgetrennt, lieferte die Prolinlösung das Produkt **226** mit 96% *ee*. Blackmond et al.^[177] deckten auf, dass die Kristalle der racemischen Verbindung, die durch Kristallisation aus CHCl_3 erhalten wurden, als 1:1-Cokristalle von *D*- und *L*-Prolin mit einem Molekül CHCl_3 pro Elementarzelle vorliegen. Die Pulver-Röntgenbeugungsmuster wiesen auf eine kompaktere Packung in diesen Cokristallen hin, mit umfangreicheren Wasserstoffbrücken, einschließlich einer H-Brücke zur CH-Gruppe des Chloroforms. Die Cokristalle sind folglich stabiler als gewöhnliche Racematkristalle und daher weniger löslich.

Blackmond et al. untersuchten die asymmetrische Verstärkung in Aminosäure-katalysierten Aldolreaktionen.^[178] Es zeigte sich, dass Teillöslichkeit eines nicht-enantiomerenreinen Katalysators wie Prolin zu einer deutlichen Enantiomerenanreicherung im löslichen Teil führt [Gl. (74)].



Der Effekt wurde bei vielen Aminosäuren entdeckt. Kein NLE trat dagegen auf, wenn die Reaktion (74) bei sehr geringer Prolin-Konzentration (unter 0.025 M; hier liegt eine homogene Lösung vor) ausgeführt wurde. Dies war in Übereinstimmung mit der linearen Korrelation, über die List^[168] und Barbas^[169] berichtet hatten. Bei höheren Prolin-Konzentrationen (über 0.1 M; heterogene Bedingungen) traten dann verschiedene Arten von NLEs auf. Ein (+)-NLE wurde erhalten, wenn Prolin mit $ee < 20\%$ eingesetzt wurde, während Prolin mit $ee > 80\%$ einen (-)-NLE ergab. Interessanterweise blieb der *ee* des Aldolprodukts **227** in allen Prolin-katalysierten Reaktionen mit *ee*-Werten des Prolins zwischen 20 und 80% konstant. Das Auftreten der NLEs wurde einem Gleichgewicht zwischen Feststoff und Flüssigkeit zugeschrieben, das im Szenario mit $< 20\%$ *ee* zu einer Kristallisation von racemischem Prolin führt, wobei das überschüssige Enantiomer in Lösung verbleibt, während im Szenario mit $ee > 80\%$ eine umgekehrte Situation eintritt. Der *ee*-Wert der eutektischen Zusammensetzung von Prolin wurde zu 50% *ee* bestimmt, und das flache Profil des ee_{227} -Wertes für $20\% < ee_{\text{Prolin}} < 80\%$ wurde dem Umstand zugeschrieben, dass in diesem ee_{Prolin} -Bereich durchgängig nur die eutektische Zusammensetzung (Prolin mit 50% *ee*) vorliegt. Für Serin dagegen wurde gefunden, dass die eutektische Zusammensetzung einen *ee*-Wert $> 99\%$ hat. Damit katalysiert Serin mit nur 1% *ee* die Bildung des Aldolprodukts **227** mit 43.9% *ee* – dies ist praktisch der gleiche Wert, wie er mit enantiomerenreinem Serin erhalten wird (43.4% *ee*). Der NLE entsteht durch die selektive Kristallisation des racemischen Teils des nicht-enantiomerenreinen Auxiliars. Blackmond et al. schlugen außerdem eine Methode zur Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung verschiedener Aminosäuren vor^[177] und lieferten eine Interpretation für den NLE, den Agami und Kagan bei der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion beobachtet hatten.^[6] Die Deutung beruht auf dem Konzept des „kinetischen Konglomerats“, demzufolge beim Auflösen einer sclemischen Mischung von *D*- und *L*-Festkörpern in der Anfangsphase äquimolare Mengen der beiden Enantiomere gebildet werden.

Der Einfluss des Fest-flüssig-Gleichgewichts von Aminosäurekatalysatoren bei intramolekularen asymmetrischen Aldolreaktionen wurde später von Córdova et al. untersucht.^[186] In diesem Fall können starke asymmetrische Verstärkungen resultieren.

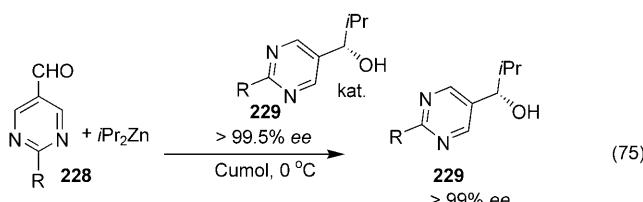
Eine interessante (*S*)-Prolin-katalysierte asymmetrische konjugierten Addition von Nitroalkan an Enone in CHCl_3 , wurde im Jahr 2000 beschrieben.^[187,188] Mit Piperidin als Additiv (3–7 Mol-%) resultiert eine lineare Korrelation, während mit *trans*-2,5-Dimethylpiperazin oder Chinin als Additiven ein deutlicher NLE festgestellt wurde. Die NLE-Kurve war uneinheitlich mit einem (+)-NLE für Prolin mit $ee < 20\%$, einem (-)-NLE für Prolin mit $ee > 80\%$ und einem flachen Profil für Prolin zwischen 20 und 80% *ee*. Die NLE-Kurve ist identisch mit der Kurve, die später von Blackmond und Mitarbeitern mit einem Prolinkatalysator in CHCl_3 erhalten wurde.^[177] Da die Löslichkeit von Prolin in CHCl_3 sehr gering ist, kann der beobachtete NLE der Kristallisation der racemischen Verbindung zugeschrieben werden.

5. Asymmetrische Autokatalyse und Selbst-replikation

5.1. Asymmetrische Autokatalyse

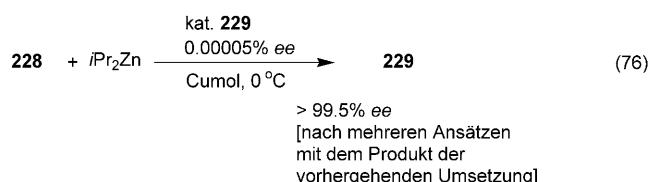
Der Ursprung der molekularen Homochiralität, unmittelbar verbunden mit der Entstehung des Lebens auf der Erde, ist eine der großen Fragen der Naturwissenschaften. Mehrere Theorien wurden entwickelt, um die präbiotische Entstehung der Homochiralität zu erklären.^[189] Organisch-autokatalytische Prozesse könnten unter den besonderen präbiotischen Umgebungsbedingungen von großer Bedeutung gewesen sein. Frank^[189a] formulierte ein asymmetrisches Autokatalysemodell, nach dem ein Enantiomer seine eigene Bildung katalysiert und gleichzeitig die Bildung des entgegengesetzten Enantiomers hemmt. Nach diesem Modell kann eine asymmetrische Reaktion, die nicht zu 100 % enantioselektiv ist, eine sehr hohe asymmetrische Verstärkung im autokatalytischen Prozess liefern. Das Modell ist eng verwandt mit dem Reservoirmechanismus des NLE (siehe Abschnitt 2).^[10] Innerhalb des asymmetrischen Autokatalysemodells ist eine spontane asymmetrische Synthese denkbar, wenn man geringfügige Ungleichgewichte des Enantiomerenverhältnisses annimmt, wie sie durch klassische statistische Schwankungen auftreten können. In einem autokatalytischen Prozess ohne NLE kann sich eine asymmetrische Verstärkung während des Reaktionsverlaufs nicht fortpflanzen (es sei denn, die autokatalytische Reaktion ist 100 % enantioselektiv). Vielmehr würde der *ee* während des Reaktionsverlaufs allmählich kleiner werden. Es ist darauf verwiesen worden, dass im Fall einer asymmetrischen Verstärkung ein (+)-NLE in Kombination mit der Autokatalyse auftreten muss.^[11] Das Abklingen des *ee*-Werts während der Umwandlung wurde durch Blackmond^[190] anhand mathematischer Modelle bestätigt.

Ein interessantes Beispiel eines asymmetrischen autokatalytischen Prozesses wurde durch Soai et al. beschrieben.^[191] In der in Gleichung (75) gezeigten Reaktion wurden zunächst sehr hohe *ee*-Werte (> 99 %) erhalten, wenn der Autokatalysator **229** mit > 99.5 % *ee* eingesetzt wurde [Gl. (75)].^[192]

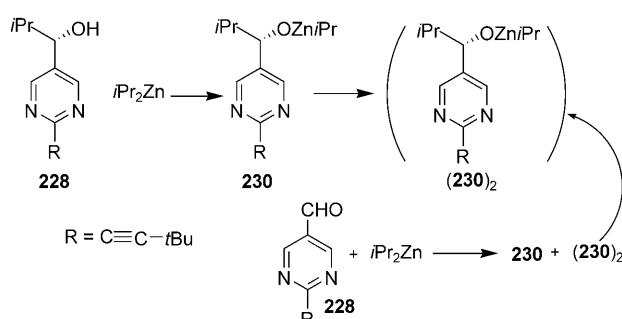


Bemerkenswert war das Auftreten einer starken asymmetrischen Verstärkung, wenn nicht-enantiomerenreines **229** zur Verwendung kam.^[193] Die Addition von Diisopropylzink an **228** in Gegenwart von katalytischem **229** mit äußerst geringem *ee*-Wert lieferte sehr hohe *ee*-Werte (> 99.5 %), wenn das Produkt (mit angereichertem *ee*) aus dem jeweils vorhergehenden Ansatz mehrmals wiedereingesetzt wurde

[Gl. (76)].^[193d] In weiteren Studien wurde eine spontane und zufällige Bildung eines Enantiomerenüberschusses beobachtet, ohne dass eine chirale Quelle zugesetzt worden wäre.^[193e]



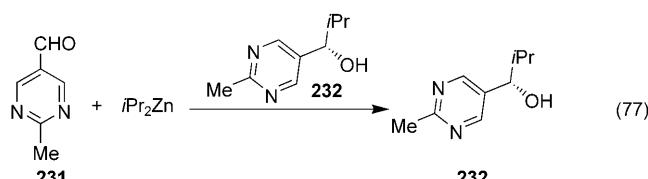
An diese faszinierenden Befunde schlossen sich mehrere Untersuchungen des Reaktionsmechanismus an. Wiederum Soai et al.^[194] fanden, dass der autokatalytische Prozess erster Ordnung bezüglich **228** und Diisopropylzink ist und zweiter Ordnung bezüglich dem Alkylzinkalkoxid **230**. Es wurde vorgeschlagen, dass die katalytische Spezies als Dimer $(\mathbf{230})_2$ vorliegt (Schema 14). Das Reaktionsprofil (Umwandlung



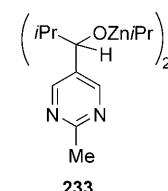
Schema 14.

aufgetragen gegen die Zeit) wies einen S-förmigen Verlauf auf, was eine autokatalytische Reaktion belegt.

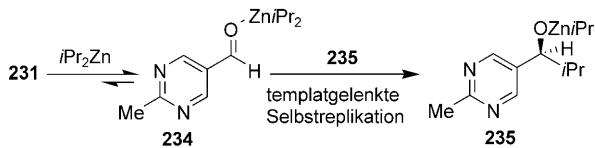
Auf der Grundlage kinetischer Untersuchungen (Mikrokalorimetrie) der Addition von *i*Pr₂Zn an **231** mit **232** als Katalysator schlossen Blackmond, Brown et al.^[195] auf das Vorliegen homo- und heterochiraler Dimere vom Typ **233** [Gl. (77)]. Die effektive Konzentration des aktiven Kataly-



sators wurde als Funktion des *ee*-Werts des Katalysators gemessen. Für die Hetero- und Homodimere **233** wurden ähnliche Stabilitäten gefunden. Es wurde vermutet, dass das heterochirale Dimer weniger reaktiv ist, was die Verstärkung des *ee* während des Reaktionsverlaufs erklären würde. ¹H-NMR-Experimente bekräftigten die

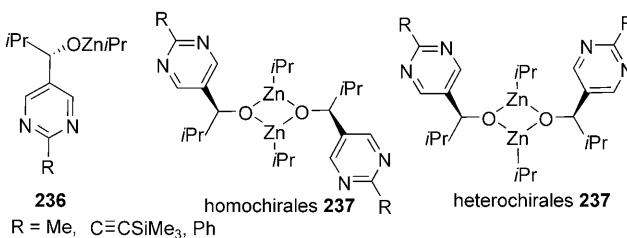


dimere Struktur des Katalysators.^[195] In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass die *i*Pr₂Zn-Konzentration nicht in das Geschwindigkeitsgesetz eingeht.^[196] Dies wurde mit der Bildung des Aldehyd-*i*Pr₂Zn-Komplexes **234** vor dem Alkylübertragungsschritt erklärt (Schema 15). Ein modifiziertes Geschwindigkeitsgesetz wurde abgeleitet, das die Konzentration von **234** im Quadrat enthält.



Schema 15.

Soai et al.^[197] fanden außerdem, dass die experimentell erhaltenen Ausbeuten und *ee*-Werte größer waren als die theoretischen Werte, die mit einem kinetischen Modell für dimere katalytische Spezies erhalten wurden. In ausführlichen Untersuchungen des Dimers von **236** identifizierten



Gridnev et al.^[198a] das quadratisch-planare $[\text{ZnO}]_2$ -Dimer **237** als bevorzugte Spezies. Eine NMR-Analyse wies auf eine statistische Verteilung zwischen (R,R) -**237** und (R,S) -**237** hin. Die Dimere **237** zeigten eine deutliche Affinität für die Komplexierung von $i\text{Pr}_2\text{Zn}$, und unter den typischen auto-katalytischen Bedingungen wurde der Komplex $(\text{236})_2 \cdot i\text{Pr}_2\text{Zn}$ gefunden. Die ^1H -NMR-Studien und Rechnungen zum Soai-System sind ausführlich zusammengefasst worden.^[198b] Die Dimere von **236** können entweder in Oligomere übergehen oder in Monomere zerfallen, was die Diskussion sehr kompliziert werden lässt.

Singleton und Vo^[199] führten detaillierte Studien der spontanen autokatalytischen Reaktion des Pyrimidinaldehyds **231** durch [Gl. (77)] und fanden ohne anfänglichen Zusatz von **232** nach einigen Durchgängen das Endprodukt **232** mit wechselnden *ee*-Werten. Es wurde postuliert, dass die wenigen Moleküle **232**, die *in situ* durch unkatalysierte Reaktion gebildet werden, ein geringfügig aus dem Gleichgewicht geratenes Enantiomerenverhältnis aufweisen, das dann autokatalytisch zu größeren *ee*-Werten verstärkt wird. Brown et al. schlugen vor, dass die statistische Schwankung der Enantiomerenverteilung, die aus der klassischen Binomialverteilung hervorgeht, als ein natürlicher „Impfmechanismus“ für die anschließende Chiralität verstärkung dient, die somit keinerlei externe asymmetrische Induktion erfordert. [200]

Eine racemische Verbindung, die aus achiralen Vorstufen ohne jeden Asymmetrieeinfluss gebildet wurde, sollte aus rein statistischen Überlegungen eine Produktverteilung mit einem Enantiomer im Überschuss ergeben – ähnlich wie beim Werfen einer Münze entweder Kopf oder Zahl häufiger fallen wird. Die Standarabweichung $\sigma = \sqrt{P/2}$ ist ein Maß für die statistische Schwankung des Enantiomerenverhältnisses (P ist die Zahl der Ereignisse, die entweder das *R*- oder *S*-Produkt ergeben). Der Goldanskii-Kuzmin-Parameter ist als $\eta = [n(R) - n(S)]/[n(R) + n(S)]$ definiert, wobei $n(R)$ und $n(S)$ die Zahl der enantiomeren *R*- und *S*-Moleküle bezeichnen und $[n(R) + n(S)] = 2P$ gilt.^[200,201] Der Parameter η entspricht bei einer großen Probe dem *ee*-Wert und ist nur bei einer kleinen Zahl von Produktmolekülen relevant. Mit der Vorgabe, dass einzelne Dimermoleküle im normalen Temperaturbereich der Soai-Autokatalyse (273 K) eine Halbwertszeit von ca. 30 Sekunden haben, kann man überschlagen, dass der statistische Enantiomerenüberschuss für eine spontane Chiralitätsinduktion ausreichend ist. Buhse postulierte einen Selbstreplikationsmechanismus als Grundlage der asymmetrischen Verstärkung in der Soai-Autokatalyse.^[202] Des Weiteren wurde ein kinetisches Modell mit dem monomeren Zinkalkoholat **236** als Katalysator und der Bildung des Dimers **237** vorgeschlagen, um die spontane asymmetrische Synthese bei der Soai-Reaktion zu erklären.^[203] Blackmond et al.^[204] postulierten, dass die Verstärkung des *ee*_{prod} im Soai-System aus einer synergistischen Kombination von chemischen und physikalischen Prozessen resultiert. Im Verlauf der autokatalytischen Reaktion des Aldehyds **231** [Gl. (77)] wurde in verschiedenen Lösungsmitteln die Bildung eines Niederschlags beobachtet.^[204a] Für Toluol als Solvens ergab eine Analyse des Niederschlags und der Lösung, dass das in der Lösung enthaltene **232** einen größeren *ee*-Wert aufweist als im Niederschlag. In Diethylether dagegen war der *ee*-Wert im Niederschlag größer als der in Lösung. Das heterochirale (*R,S*)-Dimer ist in Toluol weniger löslich als das homochirale Dimer, in Diethylether ist es gerade umgekehrt. Außerdem ist ausschließlich das homochirale Dimer katalytisch aktiv, während das heterochirale Dimer vollständig inaktiv ist.^[205] Der kombinierte Verstärkungsprozess, der die asymmetrische Autokatalyse und die selektive Niederschlagsbildung umfasst und in den sehr hohen Enantiomerenüberschüssen der Soai-Reaktion resultiert, kann letztendlich einer winzigen Störung des Enantiomerengleichgewichts in der racemischen Probe zugeschrieben werden.

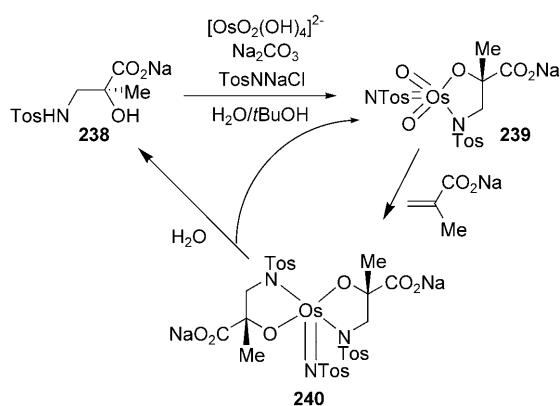
Das autokatalytische Soai-System ist vielfach untersucht worden.^[206a,b] Der Mechanismus ist nicht in allen Einzelheiten geklärt, sicher ist aber, dass hoch assoziierte und inerte heterochirale Organozinkspezies gebildet werden und für den beobachteten (+)-NLE entscheidend sind.

Eine rein organische autokatalytische Reaktion wurde kürzlich von Mauksch und Tsogoeva beschrieben.^[206a] Die Reaktion zwischen Aceton und einem α -Iminoester wurde durch das Produkt katalysiert, wobei ein *ee*-Wert von 96 % erhalten wurde. Unter achiralen Bedingungen wurde das Produkt mit kleinen, zufälligen *ee*-Werten gebildet.^[206b] Auf ähnliche Weise ergab eine Aldolreaktion eine spontane Symmetriebrechung.

Eine enantioselektive Autoinduktion in der Katalyse tritt auf, wenn das Produkt einer Reaktion den Katalysator verändert und dadurch eine neue Reaktionsweise und Stereo-selektivität erzeugt.^[191d,207] Es gibt einige Beispiele von Autoinduktionen bei asymmetrischen metallorganischen Katalysen^[207a–e] und asymmetrischen Organokatalysen.^[207g] Genau genommen ist die enantioselektive Autoinduktion kein Fall einer enantioselektiven Autokatalyse, da der erste Katalysator nicht in der Reaktion erzeugt wird. Eine Autoinduktion kann aber die Form der NLE-Kurven beeinflussen, wenn die Werte für ee_{prod} umsatzabhängig sind. Dieser Aspekt wurde von Walsh et al. bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd mit einem Katalysatorsystem aus chiralen Bis(sulfonamid)-Liganden und 1 Äquivalent $Ti(OiPr)_4$ diskutiert.^[207b] Einige der Liganden erzeugten einen (–)-NLE. Der Ligandenaustausch (Alkoxidaustausch von $OiPr/OCH(Et)Ph$ an Ti) spielt eine Rolle für den Wert von ee_{prod} , der sich mit dem Umsatz ändern kann. Eine detaillierte Untersuchung ermöglichte tiefe Einblicke in den Alkoxidaustausch *in situ*. Ähnliche Untersuchungen wurden an Binol-Ti-Katalysatoren vorgenommen.^[207c]

5.2. Selbstreplikation

Der mit der Autokatalyse eng verwandte Prozess der Selbstreplikation beinhaltet eine Templatssynthese. Wenn bei metallorganischen Reaktionen das metallgebundene chirale Auxiliar seine eigene Bildung katalysiert, spricht man von einer templatdirigierten Selbstreplikation.^[208,209] Muñiz^[209b] berichtete über eine asymmetrische Selbstreplikation bei der Sharpless-Aminohydroxylierung von Natriummethacrylat (Schema 16) in Gegenwart eines nicht-enantiomerenreinen



Schema 16.

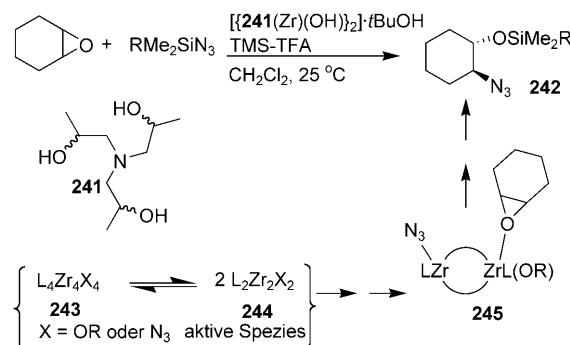
Osmiumkomplexes **239**. Sowohl homochirales als auch heterochirales **240** unterliegen einer Hydrolyse *in situ*, die das Produkt **238** liefert und den Katalysator **239** regeneriert. Der ee von **238** nimmt während des Reaktionsverlaufs kontinuierlich ab, da kein inhibitorischer Prozess vorhanden ist und somit der ee des Katalysators **239** kontinuierlich sinkt.

6. Sonstige nichtlineare Prozesse

6.1. Gemische nicht-diastereomerenreiner Liganden

Die Untersuchung von Gemischen zweier chiraler Auxiliare kann wertvolle Informationen über einen Reaktionsmechanismus liefern. Unter der Annahme, dass die beiden chiralen Auxiliare unabhängig voneinander agieren, ist die Vorhersage des ee_{prod} möglich. In diesem Fall wird für die Auftragung von ee_{prod} gegen verschiedene Kombinationen zweier chiraler Auxiliare eine Gerade erwartet, in die die (bekannten) Reaktionsgeschwindigkeiten eingehen. Ist die experimentelle Kurve allerdings nichtlinear, kann dies ein Hinweis auf eine Aggregation des Katalysators oder des Liganden im Verlauf der Reaktion sein. Diesen Aspekt haben wir in unserem Aufsatz aus dem Jahr 1999 bereits angesprochen.^[11] Damals waren nur wenige Beispiele bekannt,^[24,210] einige seither hinzugekommene Fälle werden im Folgenden diskutiert.

Finn und Mitarbeiter^[211] nutzten NLE-Studien mit dem diasteromeren C_3 -symmetrischen Liganden **241**, um den Mechanismus der durch $[Zr(241)]$ katalysierten, enantioselektiven Ringöffnung von Cyclohexenoxid durch Me_3SiN_3 zu entschlüsseln (Schema 17). Ein Katalysator, der aus dem

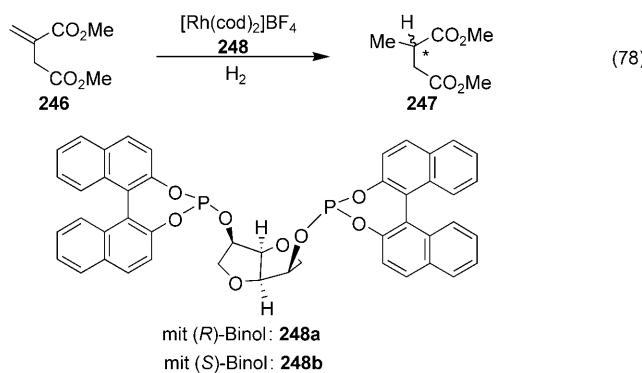


Schema 17.

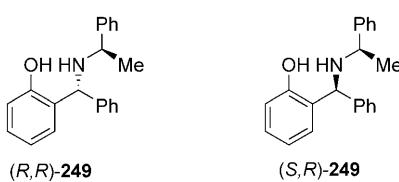
leicht zugänglichen (*R,S,S*)-**241** erhalten wurde, lieferte das Produkt **242** mit annähernd racemischer Zusammensetzung, während ein aus dem diastereomeren (*S,S,S*)-**241** erhaltener Katalysator das Produkt **242** mit 93 % ee erzeugte. Ein (+)-NLE wurde gefunden, wenn Gemische aus (*R,S,S*)-**241** und (*S,S,S*)-**241** mit variierendem *de* eingesetzt wurden. Anhand der Ergebnisse wurde die Beteiligung einer dimeren Spezies an der Reaktion vermutet. Dampfdruckexperimente zeigten, dass das Molekulargewicht der Katalysatorvorstufe im Durchschnitt einer trimeren Aggregation entsprach. In kinetischen Untersuchungen wurde eine Reaktionsordnung von 0.5 bezüglich der Zirconiumgesamtkonzentration bestimmt. Zusammen führten die Befunde zu dem Schluss, dass dimeres **244** und tetrameres **243** in einem schnellen Vergleichgewicht existieren und **245** der aktive Katalysator ist (Schema 17). Es wurde postuliert, dass die katalytische Aktivität das Zusammenwirken zweier Zirconiumzentren erfordert, die, wie in Struktur **245** veranschaulicht, das Azid und das Epoxid zusammenführen. Ein ähnlicher Mechanismus

war zuvor bereits für einen Salen-Cr-Katalysator beschrieben worden.^[125]

Blackmond, Reetz et al.^[145] haben aufgezeigt, dass unterschiedliche Geschwindigkeitsgesetze, die für Reaktionen mit zwei reinen diastereomeren Katalysatoren gelten, zu einem NLE führen können, wenn ein Gemisch der Katalysatoren eingesetzt wird. Die Studien wurden an Rhodium-Katalysatoren ausgeführt, die aus $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ und den diastereomeren Liganden **248a** und **248b** präpariert und in der enantioselektiven Hydrierung von **246** eingesetzt wurden [Gl. (78)].^[212] Die beiden Katalysatoren ergaben das Produkt **247** mit entgegengesetzter Konfiguration bei nahezu gleichem *ee*. Der ee_{prod} -Wert blieb im gesamten Reaktionsverlauf konstant. Die Kurven, die beim Auftragen der Reaktionsgeschwindigkeiten gegen den Umsatz erhalten wurden, offenbarten die unterschiedlichen kinetischen Profile der beiden Reaktionen mit **248a** und **248b**. Der beobachtete NLE wurde diesem Unterschied in den kinetischen Profilen der Rh-Katalysatoren zugeschrieben, die in der Reaktion unabhängig voneinander agieren. Eine andere Erklärung könnte die Bildung von stationären dimeren kationischen Rhodiumkomplexen sein, wie sie in Lit. [141] nachgewiesen wurden.



Palmieri^[213] untersuchte verschiedene *o*-Hydroxybenzylamine wie **249** als chirale Liganden bei der Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde. (*R,R*)-**249** lieferte das

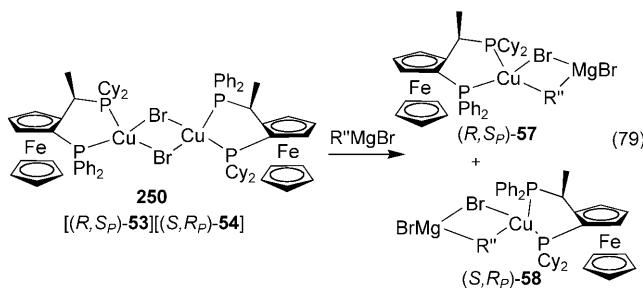


S-konfigurierte Produkt mit 89% *ee*, während der diastereomere Ligand (*S,R*)-**249** das *R*-konfigurierte Produkt mit 60% *ee* ergab. Mit nicht-diastereomerenreinem **249** resultierte ein starker NLE zwischen dem *de* des chiralen Liganden und dem *ee* des Produkts. Zur Erklärung wurde ein dem Noyori-Mechanismus^[27] entsprechender Reaktionsverlauf vorgeschlagen, demnach der aktive Katalysator ein monomerer Zn-Komplex ist und die NLEs durch die Bildung von stabilen und inaktiven heterochiralen zweikernigen Komplexen verursacht werden.

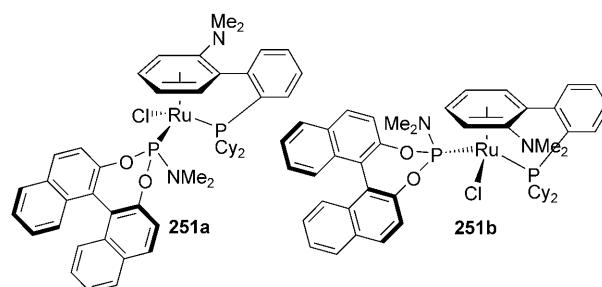
Bolm et al.^[44] verwendete ein Gemisch der diastereomeren Ferrocenylhydroxyoxazoline (*S,R_n*)-21 und (*S,S_n*)-21

(siehe Abschnitt 2.1.1) als chirale Liganden bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd. Der starke (+)-NLE wurde der höheren Reaktivität des Komplexes $(S,R_p)\text{-21}$ zugeschrieben, der auch bei überschüssigem $(S,S_p)\text{-21}$ die Reaktion dominiert.

Feringa et al.^[65,66] vermerkten das Fehlen eines NLE bei der Cu-katalysierten enantioselektiven Addition eines Grignard-Reagens an acyclische α,β -ungesättigte Methylester bei Verwendung der scalemischen Diphosphanliganden **57** oder **58** [siehe Formeln in Abschnitt 2.3 und Gleichung (14)]. Die Beteiligung eines einzelnen Moleküls des Liganden im enantioselektiven Schritt wurde vorgeschlagen. Auch die pseudo-enantiomeren Liganden (*R,S*)-**51** und (*S,R*)-**52** wurden untersucht. Der Komplex **53** ist ein schwacher Katalysator, während **54** das *R*-konfigurierte Produkt mit 98 % ee lieferte (Abschnitt 2.3). Der dimere Heterokomplex **250** [Gl. (79)] ergab nahezu gleiche Ergebnisse wie bei Verwendung des effizientesten Katalysators **54**, was auf die Spaltung von **250** in die monomeren Komplexe **57** und **58** schließen lässt, die dann im Reaktionsverlauf unabhängig agieren und so zu einer linearen Korrelation führen.

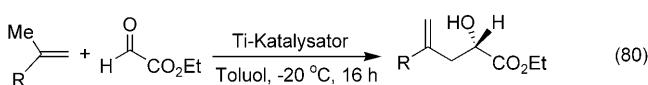


Die diastereomeren Rutheniumkomplexe **251a** und **251b** wurden in der Diels-Alder-Reaktion zwischen Methacrolein

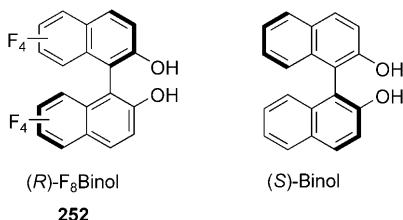


und Cyclopentadien eingesetzt.^[214] Ein 1:1-Gemisch von **251a** und **251b** ergab einen niedrigeren *ee* als für eine lineare Korrelation berechnet wurde. Zur Erklärung des (–)-NLE wurde geschätzt, dass **251a** rund dreimal reaktiver ist als **251b**.

Die durch einen Binol-Ti-Komplex katalysierte Glyoxalat-En-Reaktion [Gl. (80)] lieferte eines der ersten Beispiele für einen starken (+)-NLE. Die Reaktion wurde in unserem vorigen Aufsatz ausführlich diskutiert.^[11] Mikami und Matsumoto untersuchten das System mithilfe von kinetischen und NLE-Experimenten,^[215] wobei klare Belege für die dimere Struktur des Binol-Ti-Katalysators gefunden wurden.^[216]



In der gleichen Reaktion [Gl. (80)] setzten Yudin et al. [217] Ti-Katalysatoren ein, die aus einem Gemisch von pseudoenantiomerem Binol und F₈Binol (**252**) hergestellt wurden. Im Fall von arylsubstituierten Olefinen ergaben die separaten Ti-(*R*)-F₈Binol- und Ti-(*S*)-Binol-Katalysatoren das *S*-konfi-



gurierte Produkt mit praktisch gleicher asymmetrischer Induktion. Höhere Selektivitäten und Aktivitäten wurden dagegen erhalten, wenn pseudo-enantiomeres (*S*)-Binol und (*R*)-F₈Binol im Gemisch eingesetzt wurden. Der von Binol abgeleitete Katalysator ist rund viermal schneller als der von F₈Binol abgeleitete Katalysator. Bei aliphatischen Olefinen wurde keine Umwandlung beobachtet, wenn Ti-F₈Binol- oder Ti-Binol-Komplexe alleine eingesetzt wurden. Der aus einem Gemisch von pseudo-enantiomerem (*S*)-Binol und (*R*)-F₈Binol erhaltene Ti-Katalysator ergab dagegen höchste Enantioselektivitäten (> 99 % ee) bei moderatem Umsatz. Dieser synergistische Effekt wird durch die Bildung einer neuen Katalysatorspezies (pseudo-*meso*-Aggregat) mit besserer Aktivität und Selektivität verursacht. Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse einer Mischung aus (*S*)-Binol, (*R*)-F₈Binol und Ti(O*i*Pr)₄ bestätigte die Struktur eines pseudo-heterochiralen Komplexes mit Oxo-Brücken zwischen den Ti-Zentren.

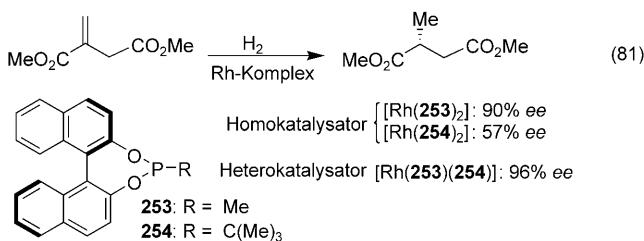
Eine faszinierende Möglichkeit für die Anwendung diastereomerer Liganden wurde durch Walsh et al. aufgezeigt. Die Strategie besteht darin, dass der eine Ligand eine spezifische Wechselwirkung mit dem Metallzentrum eingeht, wodurch die katalytische Aktivität des diastereomeren Liganden gesenkt wird.^[207c, 218] Dieses Konzept eines selbstinhibierenden Katalysators könnte für den gezielten Entwurf modularer chiraler Liganden wichtig sein.

6.2. Mischungen nicht-diastereomerer chiraler Komplexe

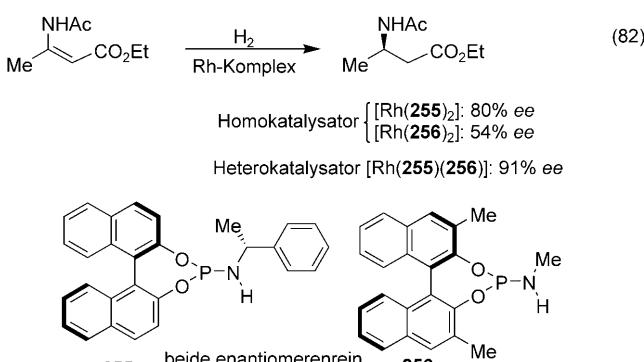
Die Anwendung von Mischungen chiraler Komplexe ist kürzlich von Reetz et al.^[219] und Feringa et al.^[220] beschrieben worden. Im einfachen ML_2 -Modell erhält man mit einem Gemisch aus zwei unterschiedlichen enantiomerenreinen einzähnigen Liganden, L^x und L^y , drei Arten von Katalysatoren, $M(L^x)_2$, $M(L^y)_2$ und ML^xL^y , entsprechend den homochiralen und heterochiralen Komplexen im ML_2 -Modell (Abschnitt 2.1). Es kann vorkommen, dass der Heterokatalysator ML^xL^y eine höhere Aktivität und Enantioselektivität

aufweist als die Homokatalysatoren $M(L^x)_2$ und $M(L^y)_2$. In diesem Fall ist die Verwendung eines Ligandengemisches vorteilhafter als der Einsatz der einzelnen Liganden (L^x oder L^y).

Reetz et al.^[219] verwendeten ein Gemisch zweier unterschiedlicher einzähniger Liganden in der enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierung. In einigen Fällen ergab der Heterokatalysator höhere Enantioselektivitäten. Zum Beispiel zeigte $[\text{Rh}(\mathbf{253})(\mathbf{254})]$ bessere katalytische Eigenschaften als $[\text{Rh}(\mathbf{253})_2]$ oder $[\text{Rh}(\mathbf{254})_2]$ [Gl. (81)].^[220a] In manchen Fällen ergab der Heterokatalysator sogar eine entgegengesetzte Enantioselektivität.^[220c] Der gleiche Ansatz wurde auch bei der Rh-katalysierten Hydroformylierung angewendet.^[220f] Das Konzept wurden auf die Verwendung von nicht-enantiomerenreinen Liganden (L_R^x, L_S^x) ausgedehnt, wobei der Partnerligand enantiomerenrein belassen wurde (L_R^y).^[219g] In diesem Fall wurde ein kompliziertes Gemisch aus sechs Komplexen erhalten, bestehend aus den Homo- und Heterokombinationen und den homo- und heterochiralen Diastereomeren. Mit nicht-enantiomerenreinem **253** und enantiomerenreinem **254** wurde ein (+)-NLE entdeckt.



Feringa et al.^[220b] setzten ein Gemisch zweier Mono-phosphoramidite (**255**, **256**) in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung der Dehydro-Vorstufe von β -Aminosäuren ein. Der Heterokatalysator [Rh(**255**)(**256**)] lieferte bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als die Homokatalysatoren [Rh(**255**)₂] oder [Rh(**256**)₂] [Gl. (82)]. Auch bei der asymmetrischen Rh-katalysierten Michael-Addition von Arylboronsäure an aktivierte Alkene erwies sich das Liganden-Gemisch als vorteilhaft.^[220b]

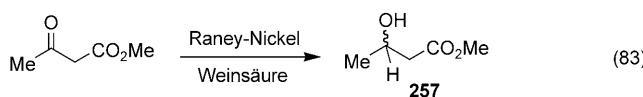


Die klassischen nichtlinearen Effekte können als das Resultat einer Bibliothek von Komplexen zweier enantiomerer Liganden (ML_2 , ML_3 , ML_4 usw.) betrachtet werden. Die Verwendung von Ligandenmischungen führt zu weitaus

komplizierteren Bibliotheken mit kaum vorhersehbaren nichtlinearen Effekten. Eine weitere Komplexitätsstufe kann durch katalytische Heterodimetallspezies hinzukommen, deren In-situ-Bildung ebenfalls in NLE-Studien nachgewiesen werden kann. Ein Beispiel ist die enantioselektive Trimethylsilylcyanierung von Benzaldehyd mit einem Salen-Vanadium(V)- oder einem Salen-Titan(IV)-Komplex als Katalysator.^[221] Der chirale Salenligand ist ein Derivat des Liganden **59**. Die ee_{prod} -Werte, die mit verschiedenen Gemischen der beiden Komplexe erhalten wurden, unterschieden sich deutlich von den Werten, die man aus den katalytischen Eigenschaften der beiden separaten Katalysatoren erwarten sollte. Als Ursache hierfür wurde die In-situ-Bildung eines Heterobimetall-Katalysators $[(\text{Salen-V}^{\text{V}})(\text{Salen-Ti}^{\text{IV}})]$ mit 1:1-Stöchiometrie identifiziert.

6.3. Heterogene metallgestützte Katalyse

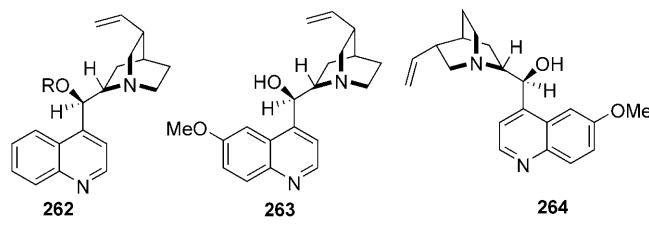
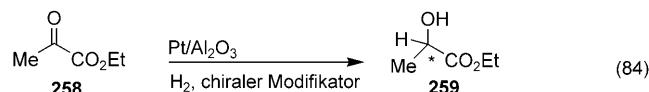
Das erste Beispiel einer heterogenen asymmetrischen metallgestützten Katalyse wurde 1956 von Akabori et al. mit einem Seide-Palladium-Katalysator beschrieben.^[222] Über die asymmetrische Hydrierung mit einem Aminosäure-Palladium-Katalysator berichteten Isoda et al. wenig später.^[223] Da die katalytische Aktivität chiraler Modifikatoren von ihrer Adsorption an der Metalloberfläche abhängt, braucht man schnelle und einfache Methoden zur Bestimmung der Adsorptionsstärken. NLE-Experimente haben sich als einfache Verfahren erwiesen, um die relative Adsorption chiraler Modifikatoren an einer Metalloberfläche in situ abzuschätzen. Bereits 1968 hat Tatsumi bei Studien zur asymmetrischen Hydrierung durch modifizierte Raney-Nickel-Katalysatoren untersucht, wie sich der Enantiomerenüberschuss eines chiralen Modifikators (Weinsäure) auf den ee -Wert des Produkts **257** auswirkt [Gl. (83)].^[224] Die Befunde ergaben eine lineare Korrelation zwischen dem ee von **257** und dem ee der Weinsäure, und es wurde vorgeschlagen, dass ein chiraler Modifikator nur geringe oder keine Wirkung zeigt, wenn er seine Adsorptionsfähigkeit für Raney-Nickel verliert.



Baiker et al. nutzten NLE-Studien, um die relativen Adsorptionsstärken chiraler Modifikatoren für enantioselektive heterogene Hydrierungen zu ermitteln.^[225] Hierzu wurde ein Gemisch zweier chiraler Modifikatoren eingesetzt (ähnlich wie bei den oben beschriebenen Experimenten mit verschiedenen Liganden in der homogenen Katalyse) und die ee -Werte des Produkts bestimmt. Man ging davon aus, dass unter idealen Bedingungen die relative Konzentration der chiralen Modifikatoren in der Lösung und auf der Metalloberfläche im Reaktionsverlauf konstant bleibt und dass die Reaktionsgeschwindigkeiten und ee -Werte eine lineare Kombination der für die einzelnen Modifikatoren gemessenen Werte sein sollten.^[225a,b] Falls sich die beiden chiralen Modifikatoren identisch Verhalten (d.h. gleiche katalytische Aktivität und

Adsorption), wird eine lineare Korrelation zwischen den ee_{prod} -Werten und dem Stoffmengenanteil (Mol-%) des im Überschuss vorliegenden Modifikators erwartet. Falls die experimentellen Kurven vom berechneten linearen Verhalten abweichen, kann auf das Vorliegen eines NLE geschlossen werden.

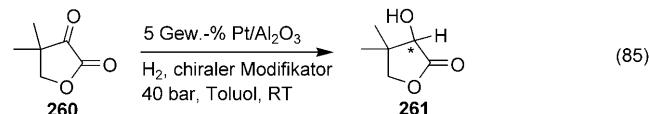
In einer Essigsäurelösung unter Umgebungsbedingungen liefert das Cinchonidin **262a** das Produkt *(R)*-**259** mit 90% ee , während das Chinidin **264** das Produkt *(S)*-**259** (94% ee und geringfügig höhere Reaktionsgeschwindigkeit) ergibt [Gl. (84)]. Mit einem Gemisch von **262a** und **264** wurde



- a** : R = H
- b** : R = Me
- c** : R = Et
- d** : R = Ph
- e** : R = SiMe₃

ein deutlicher (+)-NLE bei der Hydrierung des Ethylpyruvats **258** an Pt-Al₂O₃ beobachtet. Mit einer Reihe von Experimenten, z.B. mit einer geänderten Reihenfolge der Zugabe von **262a** und **264**, wurde klar belegt, dass Cinchonidin **262a** stärker adsorbiert wird als Chinidin **264**. Letzteres adsorbiert wiederum stärker als **262d**, wie NLE-Studien eines 1:1-Gemisches von **264** und **262d** gezeigt haben, die entgegengesetzte Enantiomere von **259** ergeben.^[225a,b]

Ein ähnlicher (+)-NLE wurde bei der asymmetrischen Hydrierung des Ketopantolactons **260** gefunden [Gl. (85)].

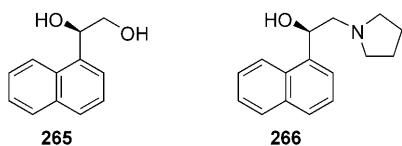


Der chirale Modifikator **262a** kontrollierte selbst in einer Konzentration von nur 0.7 Mol-% die Enantioselektion.^[225c] Auf Grundlage der Ergebnisse wurde für die Adsorption verschiedener Modifikatoren an Pt bei der Hydrierung von **258** und **260** folgende Reihenfolge der Adsorptionsstärke vorgeschlagen: **262a** > **262b** > **262c** > **262d** ≈ **262e**.^[225] Es wurde hervorgehoben, dass kein anderes physikalisch-chemisches Verfahren eine derart einfache Möglichkeit zur Bestimmung von relativen Adsorptionsstärken bietet. Die bessere Adsorption von **262a** verglichen mit **262d** an Pt wurde

durch Infrarotspektroskopie mit abgeschwächter Totalreflexion (ATR-IR) und DFT-Rechnungen bestätigt.^[226]

In der Hydrierung von **258** wurde ein (+)-NLE gefunden, wenn ein Gemisch der Diasteromere **263** und **264** eingesetzt wurde [Gl. (84)].^[225a,b] Da die Verankerungsgruppen in **263** und **264** die gleichen sind, wurde ein Unterschied in der Adsorptionsstärke als Ursache für den NLE ausgeschlossen, stattdessen wurde eine starke anziehende Wechselwirkung zwischen **263** und **264** vermutet (Bildung von **(263-264)**-Paaren, ähnlich den heterochiralen Diastereomeren, die zu einem NLE bei der homogenen metallorganischen Katalyse führen). Dies wiederum wirkt sich auf die Adsorptionsstärke des **(263-264)**-Paares und auch auf die Wechselwirkungen mit anderen Oberflächenspezies aus.

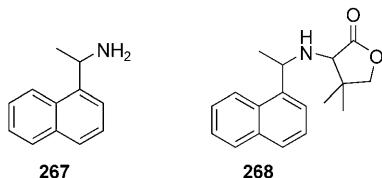
Für die Hydrierung des Ketopantolactons **260** [siehe Gl. (85)] wurde nachgewiesen, dass **266** besser an Pt adsor-



biert als **265**.^[227] Beide chirale Modifikatoren weisen zwar identische Verankerungsstellen auf (der Naphthalinring), jedoch kontrollierte ausschließlich **266** die Konfiguration des Produkts. Noch ein 1:9-Gemisch von **266** und **265** ergab den gleichen *ee*-Wert wie reines **266**. Als Erklärung wurde die stärkere Adsorption von **266** an Pt aufgrund des basischen Stickstoffatoms genannt.

Bei der Hydrierung von **260** an einem Rh-Al₂O₃-Katalysator mit einem Gemisch aus **262a** und **262d** wurde ebenfalls ein NLE beobachtet.^[228] **262a** kontrollierte die Enantioselektion, was dafür spricht, dass **262a** stärker an Rh adsorbiert als **262d**.

Ebenfalls Baiker et al.^[229,230] verwendeten den chiralen Modifikator **267** und einige Derivate wie **268** bei der enantioselektiven Synthese.



tioselektiven Hydrierung von **260** an einem Pt-Katalysator [siehe Gl. (85)]. Zwischen dem *ee*-Wert des Produkts **261** und dem *ee* des chiralen Modifikators **268** wurde eine lineare Korrelation gefunden. Dagegen wurden starke NLEs vermerkt, wenn zwei Modifikatoren mit unterschiedlichen Verankerungsgruppen eingesetzt wurden. Zum Beispiel ergaben Gemische aus Cinchonidin **262a** und (*S*)-**267** oder (*S,S*)-**268** deutliche nichtlineare Korrelationen, wobei der *ee_{prod}*-Wert selbst durch in Spuren vorhandenes **262a** kontrolliert wurde. Die Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Chinolingeruppe (die in allen Chinaalkaloiden vorhanden ist) eine stärkere Verankerungsgruppe ist als die Naphthalingeruppe.

Murzin and Toukoniitty^[231] diskutierten kinetische Aspekte des NLE bei der heterogenen enantioselektiven Kata-

lyse mit einem binären Modifikatorgemisch. Auf der Grundlage eines molekularen Mechanismus, der eine 1:1-Wechselwirkung zwischen dem Modifikator und dem Substrat auf der Katalysatoroberfläche einschließt, wurde ein kinetisches Modell entwickelt. Es wurde angenommen, dass die Katalysatoroberfläche drei Arten von aktiven Zentren aufweist: zwei modifizierte Zentren und ein unverändertes Metallzentrum, das racemisches Produkt ergibt. Die resultierende Selektivität wurde durch eine einfache Gleichung ausgedrückt, die es ermöglicht, nichtlineare Phänomene in Form von Geschwindigkeitskonstanten und Adsorptionsenthalpien zu analysieren.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Das Auftragen von ee_{prod} als Funktion von ee_{aux} ist eine einfache Methode, um Informationen über eine enantioselektive katalytische Reaktion zu erhalten. Eine lineare Kurve wird erwartet, wenn das sich chirale Auxiliar mit nur einem Molekül an einer molekularen Spezies beteiligt (ob katalytisch aktiv oder nicht). Seit unserem ersten Bericht von 1986 wurden zahlreiche Beispiele für ein abweichendes Verhalten von der Linearität beschrieben, besonders in der metallorganischen Katalyse. Nichtlineare Effekte können ein Hinweis für die Aggregation von Multiligandspezies sein. Die folgenden Punkte könnten dabei helfen, die Ursache und den Mechanismus eines beobachteten NLE zu bestimmen:

- a) Das Fehlen eines NLE ist ein guter Hinweis darauf, dass nur ein Ligand oder ein chirales Auxiliar am Katalysezyklus beteiligt ist. Allerdings ist dies noch kein Beweis, da Linearität z.B. auch bei einem ML_2 -System mit $g=1$ möglich ist (Abschnitt 2).
 - b) Ein (+)-NLE geht mit verminderten Reaktionsgeschwindigkeiten gegenüber dem enantiomerenreinen System einher.^[17]
 - c) Ein (-)-NLE weist auf einen Katalysator mit mehr als einem Liganden hin und geht mit erhöhten Reaktionsgeschwindigkeiten einher.
 - d) Eine Konkurrenz zwischen der enantioselektiven (linearen) katalytischen Reaktion und einer Nebenreaktion kann einen (-)-NLE vortäuschen.
 - e) Mehrfach gekrümmte NLE-Kurven können durch Oligomerisierung der Katalysatorspezies verursacht werden ($ML_{n>2}$, siehe Abschnitt 2). Die Konkurrenz zwischen Katalysatoren, die einen (+)-NLE verursachen, und einer Nebenreaktion kann ebenfalls zu mehrfach gekrümmten NLE-Kurven führen.
 - f) Ein scalemischer metallorganischer Katalysator kann entweder direkt aus dem scalemischen Liganden oder durch Mischen zweier enantiomerenreiner Katalysatoren hergestellt werden. Wenn im ersten Fall ein NLE auftritt, im zweiten aber nicht, ist dies ein guter Hinweis darauf, dass der Katalysator während der Reaktion seine intakte Struktur behält.
 - g) Die Aktivität des metallorganischen Katalysators kann empfindlich von indirekten Veränderungen der Substratstruktur abhängen. Auswirkungen auf den NLE können Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus zulassen.^[32]

Auch die Koordinationschemie ist ein brauchbares Werkzeug, um den Ursprung nichtlinearer Effekte zu analysieren.^[232]

- h) NLE-Kurven werden durch experimentelle Parameter wie Temperatur, Konzentrationen und Art des Lösungsmittels beeinflusst. Sie hängen außerdem vom Reaktionsfortschritt und dem experimentellen Ablauf ab.^[17,27b,33]
- i) Selbstinduktion, z.B. durch die Veränderung des Katalysators durch die Reaktionsprodukte, kann zu komplexen Kurvenverläufen für die Auftragung von ee_{prod} gegen ee_{aux} führen. In bestimmten Fällen kann eine Racematspaltung des Katalysators *in situ* auftreten und einen (+)-NLE verursachen (asymmetrische Verstärkung).
- j) Eine Teillöslichkeit nicht-enantiomerenreiner Auxiliare oder Komplexe kann NLEs erzeugen (siehe Abschnitt 4). Gewöhnlich agiert die unlösliche Racematverbindung als Reservoir für das racemische Auxiliar und erhöht so den ee des eigentlichen Katalysators.
- k) Die Prinzipien, die für den Ursprung des NLE gelten, können teilweise auf chirale Reagenzien und die kinetische Racematspaltung übertragen werden, und sie gelten auch für Gemische chiraler Liganden oder Komplexe (Abschnitt 6).

NLE-Studien bieten eine einfache Möglichkeit, Einzelheiten über ein chirales Katalysatorsystem aufzudecken. Der spezielle Fall eines starken (+)-NLE (asymmetrische Verstärkung) ist besonders interessant, da hierdurch die Möglichkeit besteht, nicht-enantiomerenreine Auxiliare in der präparativen enantioselektiven Katalyse einzusetzen, aber auch wegen der Bedeutung für die Autokatalyse und die Diskussion über den Ursprung der Homochiralität (Abschnitt 5).

Wir danken der Université Paris-Sud und der CNRS für finanzielle Unterstützung. T.S. dankt der Université Paris-Sud und Pierre Fabre Co für ein Postdoc-Stipendium, S.A. dankt dem Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS, Gif-sur-Yvette) für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 14. November 2007,
veränderte Fassung am 11. April 2008

Übersetzt von Dr. Emilie Massold, Burgbrohl

-
- [1] V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734–2793.
 - [2] a) J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; b) *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1–5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983–1985**.
 - [3] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1–19.
 - [4] Y. Izumi, A. Tai, *Stereo-differentiating Reactions*, Academic Press, New York, **1977**, S. 244.
 - [5] H. B. Kagan, D. R. Fenwick, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 22 (Hrsg.: S. E. Denmark), **1999**, S. 257–296.
 - [6] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357.

- [7] a) S. H. Zhao, Dissertation, Orsay, **1987**; b) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671–5680.
- [8] M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113–126.
- [9] P. Pitcher, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [10] D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430–9439.
- [11] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959.
- [12] a) H. B. Kagan, C. Girard, D. Guillaneux, D. Rainford, O. Samuel, S. H. Zhao, S. Y. Zhang, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 345–352; b) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1657–1659, zit. Lit.; c) A. M. Costa, C. Garcia, P. J. Caroll, P. J. Walsh, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6442–6446 zit. Lit.; d) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934–12939; e) R. Noyori, L. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69.
- [13] C. Bolm, *Advanced Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, London, **1996**, S. 9–26.
- [14] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2997–3017.
- [15] a) H. B. Kagan, D. Fenwick, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 22 (Hrsg.: S. Denmark), **1999**, S. 257–296; b) H. B. Kagan, T. O. Luukas in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2000**, S. 101–118.
- [16] D. Heller, H.-J. Drexler, C. Fischer, H. Buschmann, W. Bumann, B. Heller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 505–509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 495–499.
- [17] D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402–411.
- [18] 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.
- [19] H. B. Kagan, *Synlett* **2001**, 888–900.
- [20] K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382–390.
- [21] H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227–233.
- [22] M. Kitamura, S. Okada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036.
- [23] N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877–7878.
- [24] a) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335; b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842; c) M. Kitamura, M. Yamakawa, H. Oka, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1173–1181.
- [25] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191–1203.
- [26] K. Fitzpatrick, R. Hulst, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861–1864.
- [27] a) M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800–9809; b) M. Kitamura, H. Oka, R. Noyori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605–3614; c) R. Noyori, S. Suga, H. Oka, M. Kitamura, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 85–100.
- [28] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.
- [29] D. W. Hoard, E. D. Moher, J. A. Turpin, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 64–66.
- [30] O. Legrand, J.-M. Brunel, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2105–2109.
- [31] T. Ohga, S. Umeda, Y. Kawanamai, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4825–4829.
- [32] a) Y. K. Chen, A. M. Costa, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5378–5379; b) F. Buono, P. J. Walsh, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13652–13653.
- [33] K. Asakura, T. Yamamoto, S. Inoue, S. Osanai, D. K. Kondapudi, T. Yamaguchi, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *406*, 312–317.

- [34] M. Steigelmann, Y. Nisar, F. Rominger, B. Goldfuss, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5211–5218.
- [35] a) I. Sarvary, Y. Wan, T. Frejd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 645–651; b) I. Sarvary, F. Almqvist, T. Frejd, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2158–2166.
- [36] P. C. Bulman Page, S. M. Allin, S. J. Maddocks, M. R. J. Elsegood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2827–2832.
- [37] K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5647–5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489–5492.
- [38] T. Tanaka, Y. Yasuda, M. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7091–7093.
- [39] a) S. Dahmen, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2002**, 26–27; b) F. Lauterwasser, M. Nieger, H. Manissikäki, K. Nättinen, S. Bräse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4509–4525; c) F. Lauterwasser, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 443–448.
- [40] J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336–10348.
- [41] M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233–6236.
- [42] K. M. Waltz, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Organometallics* **2004**, *23*, 127–134.
- [43] M. I. Burguete, M. Collado, J. Escorihuela, S. V. Luis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9160–9163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9002–9005.
- [44] a) C. Bolm, K. Muñiz-Fernández, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860–7867; b) C. Bolm, K. Muñiz, P. J. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 491–493.
- [45] E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781–3784.
- [46] A. L. Braga, D. S. Ludtke, L. A. Wessjohann, M. W. Paixao, P. H. Schneider, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *229*, 47–50.
- [47] P. Wipf, J. G. Pierce, X. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3605–3611.
- [48] M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474–6484.
- [49] Y.-C. Qin, L. Liu, M. Sabat, L. Pu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335–9348.
- [50] a) C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701–704; b) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205–1215; c) C. Bolm, M. Felder, J. Müller, *Synlett* **1992**, 439.
- [51] A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479–4491.
- [52] Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467–4478.
- [53] G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455–1462.
- [54] 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.
- [55] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865–2878.
- [56] Y. Hu, X. Liang, Z. Zheng, X. Hu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2771–2774.
- [57] A. Pichota, P. S. Pregosin, M. Valentini, M. Wörle, D. Seebach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 157–160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 153–156.
- [58] a) N. Yamagawa, H. Qin, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419–13427; b) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854.
- [59] H. C. Aspinall, J. F. Bickley, J. L. M. Dwyer, N. Greeves, R. V. Kelly, A. Steiner, *Organometallics* **2000**, *19*, 5416–5423.
- [60] P. H. Phua, S. P. Mathew, A. J. P. White, J. G. de Vries, D. G. Blackmond, K. K. Hii, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4602–4613.
- [61] A. Kina, H. Iwamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3904–3905.
- [62] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.
- [63] M. Shi, C.-J. Wang, W. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5507–5516.
- [64] M. Shi, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 535–540.
- [65] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752–2756.
- [66] S. R. Harutyunyan, F. Lopez, W. R. Browne, A. Correa, D. Pena, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118.
- [67] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543–6544.
- [68] P. Bedeschi, S. Casolari, A. L. Costa, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897–7900.
- [69] J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217–1218.
- [70] D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365.
- [71] M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 835–843.
- [72] H. Hanawa, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708–1709.
- [73] H. Hanawa, D. Uraguchi, S. Konishi, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4405–4413.
- [74] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364.
- [75] D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669–685.
- [76] D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, K. R. Campos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2879–2882.
- [77] D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635–1649.
- [78] G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293–4298.
- [79] a) R. Villano, M. De Rosa, C. Salerno, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1949–1952; b) R. Villano, M. R. Acocella, M. De Rosa, C. Salerno, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2421–2424.
- [80] a) M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6087–6090; b) M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2499–2502; c) M. De Rosa, M. R. Acocella, M. F. Rega, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3029–3033.
- [81] a) J. Balsells, A. M. Costa, P. J. Walsh, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 251–261; b) A. M. Costa, C. Garcia, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6442–6446.
- [82] Y. Yuan, J. Long, J. Sun, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5033–5042.
- [83] Y. Yuan, J. Sun, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14866–14867.
- [84] a) E. M. Carreira, R. A. Singer, L. Wheelessong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837–8838; b) E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649–3650; c) R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360–12361.
- [85] S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145–6154.
- [86] S. Kobayashi, K. Arai, H. Shimizu, Y. Ihori, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 771–774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 761–764.
- [87] J. S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2910–2913.
- [88] D. A. Handley, P. B. Hitchcock, G. J. Leigh, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *314*, 1–13.
- [89] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3949–3952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.
- [90] T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3536–3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3470–3474.

- [91] Y. Ihori, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15528–15535.
- [92] T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1205–1215.
- [93] N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1581–1584.
- [94] J. Irurre, C. Alonso-Aluja, A. Fernandez-Serrat, *Afinidad* **1994**, *51*, 413–418.
- [95] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820.
- [96] S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325–6328.
- [97] D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788–1799.
- [98] a) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264–3265; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749–1760; c) K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520–10524.
- [99] J. P. Cros, Y. Perez-Fuertes, M. J. Thatcher, S. Arimori, S. D. Bull, T. D. James, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1965–1968.
- [100] S. Thormeier, B. Carboni, D. E. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 136–145.
- [101] A. Bayer, O. R. Gautun, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2937–2939.
- [102] A. Bayer, M. M. Endeshaw, O. R. Gautun, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7198–7205.
- [103] H. Furuno, T. Hanamoto, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 49–52.
- [104] H. Furuno, T. Hayano, T. Kambara, Y. Sugimoto, T. Hanamoto, Y. Tanaka, Y. Z. Jin, T. Kagawa, J. Inanaga, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10509–10523.
- [105] T. Hayano, T. Sakaguchi, H. Furuno, M. Ohba, H. Okawa, J. Inanaga, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 608–609.
- [106] H. Du, J. Long, J. Hu, X. Lin, K. Ding, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4349–4352.
- [107] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, K. Ding, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9465–9477.
- [108] G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba Invernizzi, P. Righetti, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7671–7688.
- [109] P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, A. Mortoni, P. P. Righetti, M. Zema, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7007–7010.
- [110] S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, A. Mortoni, P. P. Righetti, M. Zema, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7007–7010.
- [111] Y. N. Belokon, M. North, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, V. I. Maleev, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2491–2498.
- [112] Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, S. Vyskocil, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2002–2005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948–1951.
- [113] Y. N. Belokon, N. B. Bespalova, T. D. Churkina, I. Cisarova, M. G. Ezernitskaya, S. R. Harutyunyan, R. Hrdina, H. B. Kagan, P. Kocovsky, K. A. Kochetkov, O. V. Larionov, K. A. Lyssenko, M. North, M. Polasek, A. S. Peregudov, V. V. Prisayazhnyuk, S. Vyskocil, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12860–12871.
- [114] T. Nemoto, T. Masuda, T. Matsumoto, Y. Hamada, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7172–7178.
- [115] 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.
- [116] A. V. Malkov, L. Gouriou, G. C. Lloyd-Jones, I. Stary, V. Langer, P. Spoor, V. Vinader, P. Kocovsky, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6910–6929.
- [117] S. W. Krska, D. L. Hughes, R. A. Reamer, D. J. Mathre, Y. Sun, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12656–12657.
- [118] a) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364–1365; b) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3135–3140.
- [119] A. Watanabe, K. Matsumoto, Y. Shimada, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6229–6233.
- [120] B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8333–8336.
- [121] a) A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849–3862; b) A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949–1958.
- [122] Y.-C. Qin, L. Liu, L. Pu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381–2383.
- [123] H. C. Aspinall, J. F. Bickley, N. Greeves, R. V. Kelly, P. M. Smith, *Organometallics* **2005**, *24*, 3458–3467.
- [124] a) Y. Liu, X. Liu, J. Xin, X. Feng, *Synlett* **2006**, 1085–1089; b) S.-K. Chen, D. Peng, H. Zhou, L.-W. Wang, F.-X. Chen, X.-Ming Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 639–644.
- [125] a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924–10925; b) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001–1004.
- [126] E. Mai, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2729–2741.
- [127] M. J. Sodergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760–10761.
- [128] a) M. Asami, *Chem. Lett.* **1985**, 5803–5806; b) M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 721–727; c) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361–14384.
- [129] K. Daikai, T. Hayano, R. Kino, H. Furuno, T. Kagava, J. Inanaga, *Chirality* **2003**, *15*, 83–88.
- [130] A. Minatti, K. H. Dötz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 268–276.
- [131] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529–4533.
- [132] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624–7626.
- [133] A. Massa, F. R. Siniscalchi, V. Bugatti, A. Lattanzi, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1277–1283.
- [134] M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, V. Rosito, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7289–7294.
- [135] G. Pescitelli, L. Di Bari, P. Salvadori, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2311–2318.
- [136] K. Mikami, M. Ueki, Y. Matsumoto, M. Terada, *Chirality* **2001**, *13*, 541–544.
- [137] S. Pandiaraju, A. Lough, A. K. Yudin, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 309–312.
- [138] a) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4321–4324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225–4228; b) A. Korte, J. Legros, C. Bolm, *Synlett* **2004**, 2397–2399; c) J. Legros, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1086–1092.
- [139] a) M. Fontecave, S. Ménage, C. Duboc-Toia, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 1555–1572; b) M. Costas, K. Chen, L. Que, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 517–544.
- [140] A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1227–1234.
- [141] a) J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804–805; b) J. W. Faller, M. R. Mazzieri, J. T. Nguyen, J. Parr, M. Tokunaga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1463–1469.
- [142] a) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 936–945; b) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 946–954.
- [143] S. H. Bergens, P. Noheda, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2121–2128.
- [144] M. T. Reetz, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 392–396.
- [145] 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.
- [146] D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934–12939.
- [147] Y. Fu, X.-X. Guo, S.-F. Zhu, A.-G. Hu, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4648–4655.
- [148] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047–4049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890.
- [149] M. van den Berg, A. J. Minnaard, R. M. Haak, M. Leeman, E. P. Schudde, A. Meetsma, B. L. Feringa, A. H. M. de Vries,

- C. E. P. Maljaars, C. E. Willans, D. Hyett, J. A. F. Boogers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308–323.
- [150] C. Girard, J.-P. Genet, M. Bulliard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2937–2942.
- [151] D. A. Alonso, S. J. M. Nordin, P. Roth, T. Tarnai, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3116–3122.
- [152] I. Sarvary, F. Almqvist, T. Frejd, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2158–2166.
- [153] R. A. Dixon, S. Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1115–1119.
- [154] M. C. Kozlowski, X. Li, P. J. Carroll, Z. Xu, *Organometallics* **2002**, *21*, 4513–4522.
- [155] P. Wipf, N. Jayasuriya, S. Ribe, *Chirality* **2003**, *15*, 208–212.
- [156] D. Tepfenhart, L. Moisan, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1781–1783.
- [157] F. Estevan, J. Lloret, M. Sanau, M. A. Ubeda, *Organometallics* **2006**, *25*, 4977–4984.
- [158] a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209; b) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999.
- [159] R. Takita, Y. Fukuta, R. Tsuji, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363–1366.
- [160] R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760–13761.
- [161] N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380–4392.
- [162] N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766.
- [163] K. Nakano, T. Hiyama, K. Nozaki, *Chem. Commun.* **2005**, 1871–1873.
- [164] L. C. Akullian, J. R. Porter, J. F. Traverse, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 417–425.
- [165] M. Bandini, A. Garelli, M. Rovinetti, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chirality* **2005**, *17*, 522–529.
- [166] Neuere Übersichten über enantioselektive organokatalytische Reaktionen: a) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, **2007**; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331; c) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts To Powerful Methods For Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; g) Sonderheft zur asymmetrischen organischen Katalyse: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487–631.
- [167] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3239–3243; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.
- [168] a) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.
- [169] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [170] a) D. Gryko, R. Lipinski, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948–1952; b) D. Gryko, R. Lipinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864–3876.
- [171] a) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263; b) Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285–9289.
- [172] a) A. Córdova, H. Sundén, Y. Xu, I. Ibrahim, W. Zou, M. Engqvist, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5446–5451; b) I. Ibrahim, H. Sundén, P. Dziedzic, R. Rios, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1868–1872; c) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine1, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- [173] A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997.
- [174] a) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151–4157; b) N. Halland, M. A. Lie, A. Kjærsgaard, M. Marigo, B. Schiøtt, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7083–7090; c) J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.
- [175] a) D. R. Kelly, A. Meek, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, 2021–2022; b) S. P. Mathew, S. Gunathilagan, S. M. Roberts, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4847–4850; c) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021–12022; d) S. E. Denmark, J. Fu, D. M. Coe, X. Su, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513–1522; e) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, G. L. Beutner, T. W. Wilson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567–582.
- [176] *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Hrsg.: J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1981**, S. 46–47.
- [177] M. Klussmann, A. J. P. White, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8153–8157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7985–7989.
- [178] M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathews, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621–623.
- [179] T. Satyanarayana, B. Ferber, H. B. Kagan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 251–253.
- [180] T. O. Luukas, D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 487–491.
- [181] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095–7098.
- [182] S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423–6424.
- [183] S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2965–2968.
- [184] Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4709–4713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593–4597.
- [185] R. M. Kellogg, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 498–502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 494–497.
- [186] a) A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383–5397; b) A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5168–5175; c) P. Dziedzic, W. Zou, I. Ibrahim, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6657–6661; d) A. Córdova, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, *Chem. Commun.* **2005**, 2047–2048.
- [187] S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975–2978.
- [188] S. Hanessian, S. Govindan, J. S. Warrier, *Chirality* **2005**, *17*, 540–543.
- [189] a) F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459–463; b) M. Calvin, *Chemical Evolution*, Oxford University Press, Oxford, **1969**; c) D. K. Kondepudi, *Science* **1990**, *250*, 975–976; d) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1657–1659; e) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *Chem. Commun.* **2000**, 887–892; f) B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624–3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438; g) H. Buschmann, R. Thede, D. Heller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4197–4200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4033–4036; h) D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 946–956; i) K. Mislow, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 849–864.
- [190] D. G. Blackmond, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 156–158.

- [191] a) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767–768; Übersichten: b) K. Soai, I. Sato, *Chirality* **2002**, 14, 548–554; c) K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1063–1073; d) M. H. Todd, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 211–222.
- [192] T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 746–748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 659–661.
- [193] a) T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 1235–1236; b) T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 471–472; c) K. Soai, T. Shibata, Y. Kowata, Japan Patent JP, 9-268179, **1997**; d) I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 329–331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 315–317; e) K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Immamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, J. Yamamoto, Y. Kowata, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 185–188.
- [194] I. Sato, D. Omiya, K. Tsukiyama, Y. Ogi, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1965–1969.
- [195] D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10103–10104.
- [196] F. G. Buono, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8978–8979.
- [197] I. Sato, D. Omiya, H. Igarashi, K. Kato, Y. Ogi, K. Tsukiyamac, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 975–979.
- [198] a) I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4992–4995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4884–4887; b) I. D. Gridnev, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 148–153.
- [199] D. A. Singleton, L. K. Vo, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4337–4339.
- [200] I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, H. Quiney, J. M. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3811–3819.
- [201] V. I. Goldanskii, V. V. Kuzmin, *Z. Phys. Chem. (Leipzig)* **1988**, 269, 216–274.
- [202] T. Buhse, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1055–1061.
- [203] J. R. Islas, D. Lavabre, J.-M. Grevy, R. H. Lamondeda, H. R. Cabrera, J.-C. Micheau, T. Buhse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 13743–13748.
- [204] a) F. G. Buono, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2151–2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2099–2103; b) D. G. Blackmond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5732–5736; c) D. G. Blackmond, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 584–589.
- [205] a) Das Soai-System reagiert sehr empfindlich auf kleine Mengen scalemischer Verbindungen. Es wurde vorgeschlagen,^[206b] es als Detektor für chirale Spurenverbindungen zu verwenden; b) C. J. Welch, M. Biba, P. Sajonz, *Chirality* **2007**, 19, 34–43.
- [206] a) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S. Wei, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 397–400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 393–396; b) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, S. Wie, I. M. Martynova, *Chirality* **2007**, 19, 816–825.
- [207] a) B. M. Trost, A. Fettes, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2660–2661; b) P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739–749, zit. Lit.; c) J. Balsells, T. J. Davis, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10336–10348; d) M. Szlosek, B. Figadère, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1869–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1799–1801; e) D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10551–10552; f) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265–7266; g) H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740–6741.
- [208] Nur wenige Beispiele hierfür wurden beschrieben.^[209]
- [209] a) T. Shibata, T. Takahashi, T. Konishi, K. Soai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2560–2562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2458–2460; b) K. Muñiz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 275–281.
- [210] a) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241–10245; b) P.-F. Fu, L. Brard, Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7157–7168; c) S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2637–2640.
- [211] B. W. McCleland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6656–6666.
- [212] D. G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2333–2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2196–2199.
- [213] G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3361–3373.
- [214] J. W. Faller, P. P. Fontaine, *Organometallics* **2005**, 24, 4132–4138.
- [215] a) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623–1624; b) K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255–265; c) M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 833–834.
- [216] K. Mikami, Y. Matsumoto, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7715–7719.
- [217] S. Pandiaraju, G. Chen, A. Lough, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3850–3851.
- [218] J. Balsells, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3250–3251.
- [219] 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, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4593–4596; c) M. T. Reetz, G. Mehler, A. Meiswinkel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2165–2167; d) M. T. Reetz, X. Li, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9709–9714; e) M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3019–3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2959–2962; f) M. T. Reetz, X. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3022–3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2962–2964; g) M. T. Reetz, Y. Fu, A. Meiswinkel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1440–1443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1412–1415.
- [220] a) A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3111–3113; b) 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.
- [221] Y. N. Belokon, M. North, V. I. Maleev, N. V. Voskoboev, M. A. Moskalenko, A. S. Peregudov, A. V. Dimitriev, N. S. Ikonnikov, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4177–4181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4085–4089.
- [222] a) S. Akabori, Y. Izumi, S. Sakurai, Y. Fujii, *Nature* **1956**, 178, 323–324; b) S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii, S. Sakurai, *Nippon Kagaku Zasshi* **1956**, 77, 1374–1378; c) S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nippon Kagaku Zasshi* **1957**, 78, 886–888.
- [223] T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Riken Hokoku (J. Sci. Res. Inst.)* **1958**, 34, 134–142.
- [224] S. Tatsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 408–418.
- [225] a) W.-R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2003**, 216, 276–287; b) S. Diezi, T. Mallata, A. Szabo, A. Baiker, *J. Catal.* **2004**, 228, 162–173; c) S. Diezi, A. Szabo, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2573–2577.
- [226] N. Bonalumi, A. Vargas, D. Ferri, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8467–8477.
- [227] A. Marinas, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2004**, 221, 666–669.
- [228] M. Maris, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2005**, 242, 151–155.
- [229] L. Balazs, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2005**, 233, 327–332.
- [230] E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 78–86.
- [231] D. Yu Murzin, E. Toukoniitty, *Catal. Lett.* **2006**, 109, 125–131.
- [232] a) Die Verteilung von diastereomeren, aus chiralen Liganden L und Vorstufen M gebildeten Komplexen ML_2 kann informativ sein. Diesbezügliche Studien zu ML_2 -Modellkomplexen ($M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pd^{2+}$) mit chiralen zweizähnigen Semicorinliganden L: b) N. Guicher, H. Stoeckli-Evans, K. Bernauer, *Chimia* **2003**, 57, 581–585.