

Aminosäuren als Katalysatoren für asymmetrische Umsetzungen in Wasser

Joanna Paradowska, Maciej Stodulski und Jacek Mlynarski*

Aminosäuren · Asymmetrische Synthesen ·
Lewis-Säure-Katalysatoren · Organokatalyse · Wasser

Asymmetrische metallorganische und organokatalytische Prozesse in wässrigen Systemen werden derzeit intensiv erforscht. War das gesamte Thema vor einigen Jahren nur wenigen Anwendern bekannt, so haben sich organische Reaktionen in Wasser inzwischen zu einem faszinierenden Forschungsgebiet entwickelt. Die Anwendung von Aminosäuren als Quelle für Chiralität – nach dem Vorbild der Natur – erscheint besonders vielversprechend für wässrige Systeme. Hier werden aktuelle Fortschritte der asymmetrischen Katalyse in Wasser mit Aminosäuren und ihren Derivaten als Katalysatoren oder wesentliche Bestandteile von Katalysatoren vorgestellt.

enantioselektive Reaktionen in wässriger Lösung derzeit intensiv erforscht. Ein chemisches System, das wie ein Enzym organische Reaktionen in Wasser mit ausgezeichneter Effizienz und Stereoselektivität vermittelt, wäre äußerst wünschenswert.

1. Einleitung

Wasser ist ein ganz besonderes Lösungsmittel, da es das Medium für alle chemischen Reaktionen lebender Systeme ist. In diesem Zusammenhang ist es doch überraschend, dass Wasser als Medium für die asymmetrische Synthese lange vernachlässigt wurde. Was Aspekte der Umweltverträglichkeit, der Sicherheit und der Kosten betrifft, hat Wasser unübersehbare Vorteile. Die Vielfalt an möglichen Wechselwirkungen mit den eingesetzten Substraten (durch Wasserstoffbrückenbildung oder aufgrund von Polarität, Acidität, Hydrophobie usw.) verleiht Wasser eine Bedeutung für industrielle Verfahren und Laborsynthesen.^[1] Aus diesen Gründen haben Prozesse, in denen Wasser als Reaktionsmedium dient, große Aufmerksamkeit erhalten.^[2]

Enantioselektive katalysierte Reaktionen, insbesondere zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, ohne Einsatz organischer Lösungsmittel sind für Synthesechemiker von vorrangiger Bedeutung.^[3] Aus diesem Grund werden

Die asymmetrische Katalyse hat in den letzten Jahren einen außerordentlichen Grad an Perfektion erreicht, doch entsprechende Prozesse in Wasser sind noch nicht ausgereift. Erst vor kurzem wurden katalytische asymmetrische Reaktionen entwickelt, die durch wasservertträgliche Lewis-Säuren und chirale Liganden beschleunigt werden;^[4] die meisten Lewis-Säuren sind jedoch von Natur aus in Wasser nicht stabil.

Ergänzend hierzu eröffnete eine zukunftsweisende Arbeit von List, Lerner und Barbas über die intermolekulare Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktion^[5] ein neues Gebiet für die Gestaltung von metallfreien Katalysatoren, deren Anwendung aber zunächst auch auf organische Lösungsmittel beschränkt blieb. Effiziente organokatalytische Prozesse in wässrigen Medien werden erst seit kurzem erforscht. Neueste Fortschritte auf diesem Gebiet leiteten eine kontroverse Diskussion über die praktischen Vorteile von Wasser als Lösungsmittel und wasserhaltigen Reaktionsmedien ein, bei der es nicht nur um die Terminologie ging (damit ist gemeint, ob eine Reaktion „in Wasser“, „in Anwesenheit von Wasser“ oder „in Anwesenheit eines großen Überschusses an Wasser“ ausgeführt wird). Es wurde auch hinterfragt, inwieweit organokatalytische Reaktionen, die in Anwesenheit von Wasser ablaufen, als „grüne Chemie“ einzustufen sind.^[6] Unabhängig davon ist nun aber der Weg bereitet, die Funktion von Enzymen in ihrer natürlichen, wässrigen Umgebung nachzuahmen.

Die Entwicklung neuer chiraler Katalysatoren ist der wichtigste Gesichtspunkt dieses Gebiets der „grünen Chemie“. Sowohl für durch Metalle und deren Verbindungen unterstützte als auch für metallfreie Strategien sind wasser-

[*] J. Paradowska, M. Stodulski, Dr. J. Mlynarski

Institut für Organische Chemie

Polnische Akademie der Wissenschaften

Kasprzaka 44/52, 01-224 Warschau (Polen)

Fax: (+48) 22-632-6681

E-Mail: mlynar@icho.edu.pl

Dr. J. Mlynarski

Department für Organische Chemie

Jagiellonen-Universität, Ingardena 3, 30-060 Krakau (Polen)

Fax: (+48) 12-634-0515

E-Mail: mlynar@chemia.uj.edu.pl

Homepage: <http://www.jacekmlynarski.pl>

lösliche chirale Einheiten offensichtlich von äußerster Bedeutung. Während der De-novo-Entwurf wasservertäglicher chiraler Liganden oder Katalysatoren ein reizvolles und weitgehend unerforschtes Gebiet ist, erscheinen auch natürliche chirale Einheiten interessant. Die Verwendung von Aminosäuren ist besonders faszinierend, da aus ihnen Enzyme aufgebaut sind, die asymmetrische Reaktionen in der Natur vermitteln.

Die asymmetrische Synthese unter Verwendung natürlicher oder nichtnatürlicher α -Aminosäuren war von enormer Bedeutung für Synthesen wie industrielle Prozesse, und in den vergangenen Jahrzehnten wurden viele neue Methoden entwickelt. Darüber hinaus wurden natürliche Aminosäuren in den letzten Jahren verstärkt als effiziente (Organo)katalysatoren angewendet. Enantioselektive Organokatalysen in Wasser lieferten zunächst unbefriedigende Ergebnisse, bis vor kurzem einige wichtige Beiträge zum Thema erschienen.

Aminosäuren erfahren als wasservertägliche Organokatalysatoren eine breite Anwendung, ihr Einsatz als chirale Liganden für Metallkomplexe scheint dagegen bisher auf organische Lösungsmittel beschränkt. Angesichts der Verbreitung natürlicher α -Aminosäuren ist es überraschend, dass sie als Liganden bei der Lewis-Säure-Katalyse noch weitgehend unerforscht sind. Dies kann durch Löslichkeitsprobleme in den organischen Lösungsmitteln, die üblicherweise für metallvermittelte asymmetrische Umwandlungen verwendet werden, begründet sein. In Wasser existiert ein solches Löslichkeitsproblem jedoch nicht, und freie Aminosäuren sollten als asymmetrische Liganden von großem Nutzen sein.

Somit erscheint die Verwendung von Aminosäuren vernünftig, denn sie genügen den Gesichtspunkten der „grünen Chemie“ und sie bilden eine billige Chiralitätsquelle. Die Anwendung natürlicher und modifizierter Aminosäuren als chirale Katalysatoren und Liganden in der asymmetrischen Synthese in Wasser ist das Thema dieses Kurzaufsatzes. Dieses Gebiet wird intensiv erforscht, denn die Entwicklung „wässriger“ Varianten von Reaktionen, die durch niedermolekulare Katalysatoren beschleunigt werden, stellt zurzeit noch eine Herausforderung dar.

2. Metallvermittelte asymmetrische Reaktionen

Die asymmetrische Induktion durch Lewis-Säuren, die chirale Liganden tragen, ist ein zentrales Motiv in der asymmetrischen Synthese. Die Aktivität eines solchen Katalysators hängt von der Art der Lewis-Säure ab, während die asymmetrische Induktion auf den chiralen organischen Liganden am Metallzentrum beruht. Verschiedene Arten von Lewis-Säuren wurden bei der Synthese und auch in industriellen Prozessen angewendet. Die asymmetrische Katalyse in Wasser oder wässrigen Lösungsmittelgemischen wird dadurch erschwert, dass viele Lewis-Säure-Katalysatoren in Gegenwart von Wasser nicht stabil sind. Fortschritte auf diesem Gebiet folgten aus der Entwicklung neuer Katalysatoren, meist Übergangsmetallverbindungen, die gegenüber Wasser zumindest kinetisch stabil sind. Verbleibt noch die Aufgabe, einen chiralen Ligand mit passenden Bindungseigenschaften zum Metallkation zu entwerfen, der außerdem in Wasser oder



Jacek Mlynarski wurde 1971 in Polen geboren. Er studierte Chemie an der Jagiellonen-Universität in Krakau. Dann wechselte er nach Warschau, wo er im Jahr 2000 am Institut für organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften promovierte. Seit 2002 ist er am Institut für organische Chemie in Warschau tätig, wo er seit 2008 eine Arbeitsgruppe leitet. Sein Forschungsinteresse liegt auf enantioselektiven Synthesen mit chiralen Metallkatalysatoren.



Joanna Paradowska wurde 1984 in Warschau geboren. Sie studierte Chemie an der Technischen Universität Rzeszow. Nach Abschluss ihres Studiums wechselte sie 2007 an das Institut für organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften und trat der Arbeitsgruppe von Jacek Mlynarski bei. Ihre Forschungsinteressen richten sich auf wasservertägliche Katalysatoren für die direkte asymmetrische Aldolreaktion.



Maciej Stodulski schloss sein Chemie-Studium an der Universität von Bialystok im Jahr 2005 ab. Zurzeit arbeitet er am Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften bei Jacek Mlynarski an seiner Doktorarbeit. Er befasst sich mit der Entwicklung neuer asymmetrischer Verfahren mit chiralen Metallkatalysatoren und ihrer Anwendung in der Synthese biologisch wichtiger Verbindungen.

dem wässrigen Reaktionsmedium löslich ist. Dieser Punkt rückte bei der Entwicklung einiger katalytischer Reaktionen mit wasservertäglichen Lewis-Säuren, die chirale Liganden tragen, in den Blickpunkt.^[3,4]

Die Wasserlöslichkeit von metallorganischen Katalysatoren lässt sich durch die Modifizierung bekannter Liganden erhöhen, wobei im Allgemeinen eine polare Gruppe eingeführt wird. Eine weitere, noch immer unterschätzte Möglichkeit ist die Anwendung natürlicher wasserlöslicher chiraler Einheiten. Zucker- oder Aminosäuremoleküle sind beispielsweise mit vielen hydrophilen Gruppen ausgestattet und wasserlöslich.

Ungeschützte Aminosäuren werden selten als chirale Einheiten bei metallkatalysierten Reaktionen in Wasser eingesetzt, doch es ist möglich, Lewis-Säuren mit chiralen Liganden auf der Grundlage natürlicher Aminosäuren als Katalysatoren in Wasser anzuwenden, wie in diesem Abschnitt gezeigt wird.

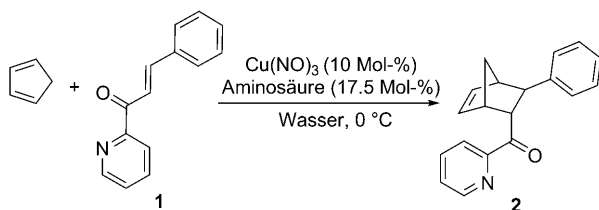
2.1. Diels-Alder-Reaktion

Die Vorteile von Wasser als Lösungsmittel für Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen wurden zuerst bei Diels-Al-

der-Reaktionen erkannt, die in Wasser deutlich schneller abliefen als in organischen Lösungsmitteln. Diese Entdeckungen von Breslow^[7] und Grieco^[8] in den frühen 1980ern ebneten den Weg für weitere Entwicklungen. Die Beschleunigung von organischen Reaktionen durch Lösungsmittelfekte des Wassers wurde erst kürzlich im Detail untersucht.^[9]

Wegen des gut verstandenen Mechanismus eignete sich die Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion auch als eine Modellreaktion für die asymmetrische Synthese. Eine asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Danishefsky-Diens mit chiralen Lanthanoidkomplexen als Katalysatoren in Gegenwart von Wasser wurde von Mikami et al. vorgestellt.^[10] Die Umsetzung des Diens mit Butylglyoxylat in Toluol ergab in Gegenwart eines chiralen Lanthanoid-Bis(trifluormethansulfonyl)amids das Cyclisierungsprodukt mit 74 % Ausbeute und 54 % *ee*. Die Zugabe von 10 Äquivalenten Wasser zum Reaktionsgemisch steigerte den Enantiomerenüberschuss auf 66 % *ee* und die Ausbeute auf 88 %.

Die erste katalytische enantioselective Diels-Alder-Reaktion in Wasser wurde von der Gruppe um Engberts entwickelt,^[11] die ein Katalysatorsystem aus Cu²⁺-Ionen und α -Aminosäuren untersuchte. In der Reaktion von 3-Phenyl-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-on (**1**) mit Cyclopentadien wurde eine Reihe chiraler α -Aminosäure-Liganden auf Geschwindigkeit und Enantioselectivität hin überprüft (Schema 1). Die Diels-



Schema 1. Durch Kupfer(II) und Aminosäuren katalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktion.

Alder-Addukte wurden im Allgemeinen mit Ausbeuten über 90 % erhalten, und die Enantioselectivitäten (bis 74 % *ee*) waren höher als bei entsprechenden Reaktionen in organischen Lösungsmitteln. Dabei bewirkten aromatische Substituenten an den α -Aminosäuren einen deutlichen Anstieg der Gleichgewichtskonstante K_a für die Bindung des Dienophils an den Ligand-Metallion-Komplex (Tabelle 1). Eine derarti-

Tabelle 1: Vergleich von α -Aminosäuren als Liganden in der Diels-Alder-Reaktion des Dienophils **1** mit Cyclopentadien.

Nr.	Ligand	K_a [M ⁻¹]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	–	1.16×10^3	–
2	L-Valin	5.71×10^2	3
3	L-Phenylalanin	8.66×10^2	17
4	L-Tyrosin	1.40×10^3	36
5	N-Methyl-L-tyrosin	2.45×10^3	74
6	N,N-Dimethyl-L-tyrosin	1.66×10^3	73
7	L-Tryptophan	3.02×10^3	33
8	N ⁶ -Methyl-L-tryptophan	5.05×10^3	74

[a] Es sind nur die Ergebnisse für das *endo*-Isomer als das hauptsächliche Diels-Alder-Addukt (> 90 %) gezeigt.

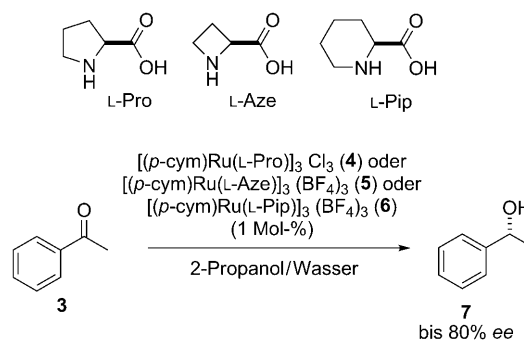
ge durch Liganden beschleunigte Katalyse ist wahrscheinlich eine Folge der Aren-Aren-Wechselwirkung zwischen dem aromatischen Ring des α -Aminosäure-Liganden und dem Pyridinring des Dienophils.

Diese Reaktionen waren die ersten enantioselectiven Lewis-Säure-katalysierten Cycloadditionen in Wasser. Eine chirale Induktion bei der Diels-Alder-Reaktion in Wasser wurde auch mit einem chiralen Aminosäureauxiliar erhalten, das an das Dienophil gebunden war;^[12] bei diesem Ansatz waren aber stöchiometrische Mengen des chiralen Auxiliars erforderlich.^[13] Ein metallfreies, organokatalytisches Verfahren für die enantioselective Diels-Alder-Reaktion mit Ketonen unter LUMO-Absenkung wird in Abschnitt 4 vorgestellt.

2.2. Reduktion von prochiralen Substraten

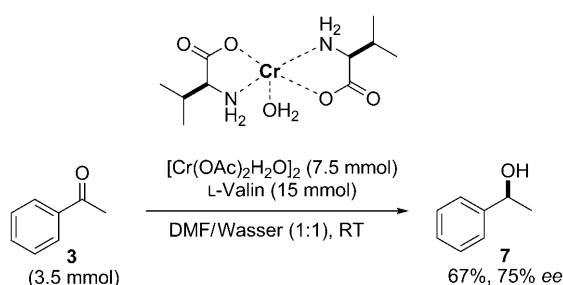
Die Hydrierung von prochiralen Substraten in Wasser oder in Zweiphasensystemen ist eine der am meisten untersuchten Reaktionen,^[14] weil sie wichtige enzymatische Prozesse wie die Reduktion von Ketonen und die kinetische Racematspaltung chiraler Alkohole zum Vorbild hat, die in Wasser ablaufen. Besonders die asymmetrische Reduktion prochiraler Ketone zu enantiomerenreinen sekundären Alkoholen als wertvollen chiralen Bausteinen ist eine interessante Aufgabe. Darüber hinaus zählen die katalytische asymmetrische Hydrierung und Hydridaddition zu den wichtigsten Reaktionen zur Erzeugung chiraler Verbindungen aus achiralen Substraten.

Joó und Mitarbeiter verwendeten Rutheniumkomplexe mit chiralen Aminosäuren als Katalysatoren für die enantioselective Reduktion prochiraler Ketone durch Hydridtransfer in wasserhaltigem 2-Propanol.^[15] Die Reduktion von Acetophenon, substituierten Acetophenonen und anderen Arylketonen gelang mit Komplexen von 2-Azetidincarbonsäure, 2-Piperidincarbonsäure, Prolin und Alanin in guten Ausbeuten und mit bis zu 86 % *ee*. Dieselben Komplexe zeigten bei der Reduktion von Ketonen und Olefinsubstraten durch Hydrierung in wässriger Lösung eine geringe Aktivität (Schema 2). Für die asymmetrische Reduktion substituierter Acetophenone durch Hydridübertragung in organischen Lösungsmitteln wurden außerdem Rutheniumkomplexe entworfen, die von Prolin abgeleitete Amide enthielten.^[16]



Schema 2. Asymmetrische Hydrierung aromatischer Ketone, beschleunigt durch Rutheniumkomplexe mit Prolin und verwandten Liganden.

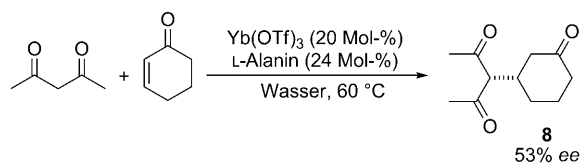
Wasserlösliche chirale Komplexe, die freie Aminosäuren binden, wurden auch für Umsetzungen unter homogenen Reaktionsbedingungen entwickelt. Die Reduktion prochiraler Ketone durch stöchiometrische Mengen an Chrom(II)-L-Aminosäure-Komplexen in DMF/Wasser (1:1) ergab unter milden Bedingungen gute Ausbeuten und bis zu 74 % *ee*.^[17] Natürliche Aminosäuren (His, Leu, Lys, Phe, Trp, Ala, Asp, Glu, Pro, Val, Asp) wurden als chirale Ausgangsverbindungen bei Reaktionen in Medien mit einem hohen Wasseranteil erprobt. Die Enantioselektivitäten hingen stark von der Struktur des Liganden und der Zusammensetzung der Metall-Ligand-Komplexe ab. CrL₂-Komplexe ergaben die besten Enantioselektivitäten (Schema 3).^[17a]



Schema 3. Enantioselective Reduktion von Acetophenon durch einen Chrom(II)-Valin-Komplex.

2.3. Michael-Reaktion

Die Michael-Addition ist eine gut untersuchte Reaktion zur Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ihre enantioselective Variante in Wasser wurde jedoch bislang erst auf wenige Substrate angewendet.^[18] Im Jahr 2007 berichteten Lindström und Wennerberg über den Einsatz von α -Aminosäuren als beschleunigende Liganden bei Lewis-Säure-katalysierten Michael-Additionen in wässrigen Zweiphasensystemen.^[19] Verschiedene Donoren und viele Akzeptoren reagierten mit hohen Ausbeuten, und bei der durch Ytterbiumtriflat katalysierten Addition von Ethylacetoacetat an Methylvinylketon wurde mit Alanin eine 138-fache Beschleunigung gemessen. Überdies wurden einige α -Aminosäuren daraufhin geprüft, ob sie eine asymmetrische Reaktion zwischen Acetylaceton und 2-Cyclohexen-1-on induzieren (Schema 4). Die *ee*-Werte der Addukte **8** waren mäßig; Alanin lieferte noch die besten Resultate. Unter vergleichbaren



Schema 4. Asymmetrische Michael-Addition, katalysiert durch Ytterbium(III) und Alanin.

Bedingungen ergaben Aminosäuren wie Valin und Isoleucin mit sperrigen Substituenten ähnliche Ergebnisse wie Alanin.

Den Autoren zufolge waren die Enantioselektivitäten der Reaktionen mit natürlichen α -Aminosäuren als Liganden für Lewis-Säuren in Wasser als einzigem Lösungsmittel am höchsten.

2.4. Direkte asymmetrische Aldolreaktion

Die asymmetrische Aldolreaktion ist zweifelsohne eine der wichtigsten Reaktionen für die Bildung von C-C-Bindungen in der organischen Synthese.^[20] Durch die Möglichkeit, enantioselectiv neue Stereozentren einzuführen, ist diese Reaktion die Methode der Wahl für den stereoselektiven Aufbau komplexer Polyolarchitekturen.^[21]

Die Aldolreaktion ist auch wesentlich für die Biosynthese von Kohlenhydraten, Ketosäuren und einigen Aminosäuren. In der Natur katalysieren Aldolasen vom Typ I und II diese Reaktion in Wasser mit hervorragender Enantioselectivität über einen Enamin-Mechanismus beziehungsweise unter Verwendung eines metallhaltigen Cofaktors.^[22] Es ist äußerst wünschenswert, chemische Systeme zu entwerfen, die Enzyme nachahmen und organische Reaktionen in Wasser hoch effizient und stereoselektiv vermitteln.

Die Effizienz von Aldolreaktionen ließe sich verbessern, indem man einen Katalysator für die direkte (am besten auch asymmetrische) Aldoladdition entwirft, weil so die vorhergehende Bildung des Nucleophils vermieden würde.^[23] Eine weitere Aufgabe ist es, einen Katalysator zu finden, der die Carbonylgruppen des Donors und des Akzeptors in Wasser simultan aktivieren kann.^[24] Zwei Strategien wurden angewendet, um die Funktionsweise der Aldolasen bei der direkten asymmetrischen Aldolreaktion in wässrigen Medien nachzuahmen: 1) Organokatalysatoren, die modifizierte Aminosäuren und kleine Peptide einschließen und als Typ-I-Aldolasen agieren, und 2) metallkatalysierte Aldolreaktionen, die im Allgemeinen an Zinkzentren ablaufen.

2.4.1. Beschleunigung der direkten Aldolreaktion durch Zinkkomplexe

Trotz des großen Potenzials einer direkten asymmetrischen Aldolreaktion wurden nur wenige Methoden zur Aktivierung des Donors und Akzeptors durch Metallverbindungen beschrieben. Zur Nachahmung von Typ-II-Aldolasen wurden vor kurzem chirale Komplexe entwickelt, die allerdings wasserempfindlich waren. Daher wurden die Reaktionen in wasserfreien organischen Lösungsmitteln ausgeführt.^[25]

Die Anwendung von Lewis-sauren Metallkomplexen, die chirale Liganden tragen, als Katalysatoren in wässrigen Lösungen ist immer noch problematisch. Unter einigen denkbaren Metallen erscheint Zink am aussichtsreichsten, weil es auch in der Natur häufig zu diesem Zweck eingesetzt wird. Zink kann verschiedene Koordinationsgeometrien annehmen und auch dann als effiziente Lewis-Säure agieren, wenn es von Wassermolekülen umgeben ist.^[26] Bei der Suche nach Zinkverbindungen als Katalysatoren für die direkte asym-

metrische Aldolreaktion in wässrigen Medien erscheint der Einsatz von Aminosäuren oder ähnlichen N-Donor-Liganden sehr reizvoll. Ihre starke Bindung an Zinkionen legt nahe, dass sie sich gut zum Aufbau asymmetrischer Katalysatoren eignen könnten, die den Typ-II-Aldolasen, in deren aktivem Zentrum das Zinkion stark an drei Histidin-Einheiten gebunden ist, analog sind.^[27]

Zunächst wurde 1985 ein in situ gebildeter Zinkkomplex mit Aminosäureester-Liganden (TyrOEt) getestet.^[28] Der gut zugängliche Katalysator war bei der direkten Kondensation von Aceton mit *p*-Nitrobenzaldehyd zwar reaktiv, aber nicht selektiv und ergab racemische Produkte.

Die erste asymmetrische direkte Aldolreaktion mit Aceton in Wasser wurde von Darbre et al. vorgestellt.^[29] Zinkkomplexe einer Reihe von Aminosäuren wurden in der Aldolreaktion von Aceton und *p*-Nitrobenzaldehyd erprobt; die besten Ergebnisse lieferten Prolin, Lysin und Arginin.^[29a] Mit dem Zinkkomplex von Prolin als Katalysator wurde **9** (Ar = 4-NO₂C₆H₄) in Aceton/Wasser (2:1) in 6 % Ausbeute und mit 21 % *ee* erhalten. Der aus Prolin und Zinkacetat gebildete Komplex katalysierte die Aldolreaktionen von Aceton mit zahlreichen aromatischen Aldehyden in wässrigen Medien und war sogar für desaktivierte Aldehyde wirksam (Tabelle 2).^[29b] Enantiomerenüberschüsse bis 56 % *ee* konnten mit

Tabelle 2: Direkte asymmetrische Aldolreaktion aromatischer Aldehyde mit Aceton, katalysiert durch einen Zink(II)-Prolin-Komplex.

$\text{ArCHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_3 \xrightarrow[\text{Wasser, RT}]{\text{Zn(Pro)}_2 \text{ (5 Mol-\%)}} \text{Ar-CH(OH)-CH}_2\text{-COCH}_3$				
Nr.	Ar	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95	18	56
2	2-NO ₂ C ₆ H ₄	94	18	5
3	4-MeOC ₆ H ₄	48	36	38
4	2-MeOC ₆ H ₄	75	36	32
5	4-ClC ₆ H ₄	95	36	5
6	4-CNC ₆ H ₄	91	22	27
7	Ph	32	48	5
8	1-Naphthyl	75	45	31

nur 5 Mol-% Zn(Pro)₂ bei Raumtemperatur erzielt werden. Diese Reaktion wurde in homogener Aceton-Wasser-Lösung (1:2) ausgeführt, sodass Aceton nicht nur Reaktant, sondern auch Lösungsmittel war.

Die Reaktion ist nur für aktivierte aromatische Aldehyde, vor allem *p*-Nitrobenzaldehyd, enantioselektiv. Durch Zinkkomplexe katalysierte Aldolreaktionen von Hydroxy- und Dihydroxyaceton verliefen regio- und stereoselektiv, lieferten aber racemische Hydroxyaldole.

Der Katalysator enthält ein Metallzentrum, das einerseits, ebenso wie das aktive Zentrum von Typ-II-Aldolasen, in Wasser als Lewis-Säure wirken kann. Andererseits kann der Komplex auch ein Enamin bilden, wie es Typs-I-Aldolasen tun. Da Prolin allein kein effizienter Katalysator ist, sollte die Bildung eines Enamins unter den Reaktionsbedingungen nicht begünstigt sein. Der Zinkkomplex ergab einen Überschuss des *S*-Enantiomers des Aldols, wohingegen mit Prolin

alleine das *R*-Enantiomer überwog. Beide Beobachtungen stützen eine Koordination des Zinkions an das Keton unter Bildung des Enolats, wobei der Prolinligand für die chirale Umgebung sorgt (Abbildung 1, **10**). Trotzdem postulierten

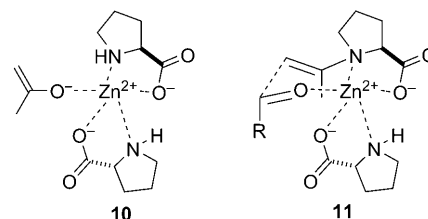
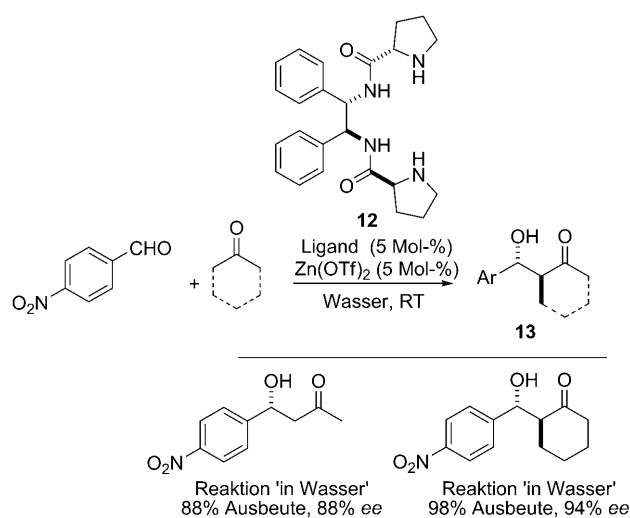


Abbildung 1. Vorgeschlagene Zwischenstufen für die zinkvermittelte Enolat- und Enaminbildung in Wasser.

die Autoren einen Mechanismus mit zinkvermittelter Enaminbildung, wobei die Enamin-Zwischenstufe durch Komplexierung an Zink in Wasser stabilisiert wird (Abbildung 1, **11**). Es liegen bereits einige Hinweise vor,^[30] aber erst weitere Untersuchungen können die Rolle des Metallkations klären.

Kürzlich wurde die hoch enantioselektive direkte Aldolreaktion von aliphatischen Ketonen in Gegenwart von Wasser beschrieben. Wir haben gezeigt, dass Zinktriflat und der C₂-symmetrische chirale Prolinamid-Ligand **12** ein effizientes Katalysatorsystem für die asymmetrische Aldolreaktion in einem Keton-Wasser-Gemisch (9:1) darstellen.^[31]

Mit nur 0.5–5 Mol-% des in situ gebildeten Zink(II)-Komplexes gelangen die Aldolreaktionen zwischen Aceton und aromatischen Aldehyden in homogener Lösung mit Enantioselektivitäten bis 90 % *ee* (Schema 5). Der Katalysator erwies sich auch in Zweiphasensystemen als hoch selektiv: Reaktionen mit Cyclohexanon verliefen mit ausgezeichneter Enantioselektivität und *anti*-Selektivität. Die entscheidende Bedeutung des Wassers zeigte sich, als die Reaktion in wasserfreiem Cyclohexanon ausgeführt wurde. In diesem Fall konnten nur Spuren des Produkts isoliert werden. Das flexible Katalysatorsystem ist sowohl ohne Zusatz organischer Lösungsmittel als auch in Solvensgemischen anwendbar.



Schema 5. Direkte asymmetrische Aldolreaktion in Wasser, katalysiert durch einen Zink(II)-Komplex des Bis(prolinamids) **12**.

Bei diesem Katalysator kann von der Bildung eines Enamins im aktiven Zentrum ausgegangen werden. Diese Beobachtung wird dadurch gestützt, dass der protonierte Ligand im Salz von **12** mit Trifluoressigsäure als Organokatalysator hoch diastereo- und enantioselektive direkte Aldolreaktionen vermittelt, die die entsprechenden Aldole mit bis zu 99 % *ee* liefern.^[31] Somit zeigte die Studie eine interessante Überschneidung von Metall- und Organokatalyse für die asymmetrische Aldolreaktion in wässrigen Medien.

Was Aspekte der „grünen Chemie“ betrifft, ist es höchst wünschenswert, dass die Katalysatoren zurückgewonnen und wiederverwendet werden können. Kudo und Mitarbeiter berichteten über eine asymmetrische Aldolreaktion in wässrigen Medien, die durch Peptide mit N-terminalen Prolylresten katalysiert wurde. Um die Wiederverwendung zu erleichtern, wurden die Peptide auf einem Polymer immobilisiert.^[32] Zunächst lieferte ein an ein PEG-PS-Harz gebundenes Tripeptid (D-Pro-Tyr-Phe) in der Reaktion von Aceton mit *p*-Nitrobenzaldehyd gute Ergebnisse (90 % Ausbeute, 33 % *ee*), die durch Zugabe von ZnCl₂ noch deutlich verbessert werden konnten. Die besten Ergebnisse wurden gefunden, wenn die Reaktion in Aceton/Wasser/THF (1:1:1) mit 20 Mol-% Peptid und ZnCl₂ ausgeführt wurde (66 % Ausbeute, 73 % *ee*). Der Peptidkatalysator konnte aus dem Reaktionsgemisch durch Filtration abgetrennt werden und war mindestens fünfmal wiederverwendbar, ohne dass Aktivität und Selektivität nennenswert abnahmen.

3. Asymmetrische Organokatalyse in Wasser

Mit dem Bericht von List, Lerner und Barbas über eine Prolin-katalysierte direkte Aldolreaktion^[5] begann zu Anfang dieses Jahrhunderts eine neue Epoche der asymmetrischen Synthese. Nun sind asymmetrische Reaktionen unter Verwendung von niedermolekularen organischen Verbindungen als Katalysatoren, als Organokatalyse bezeichnet, ein sich schnell entwickelndes Forschungsgebiet.^[33] Fortschritte der Organokatalyse schließen zahlreiche Reaktionen ein und ermöglichen häufig die asymmetrische Synthese von Verbindungen mit komplexer Molekülstruktur.^[34]

3.1. Organokatalytische Synthese von Aldolen über Enamine in Wasser

Das durch List eingeführte Konzept der asymmetrischen „Enamin-Katalyse“^[35] für die direkte asymmetrische Aldolreaktion ist der biologischen Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch Aldolasen^[22] oder durch zu diesem Zweck entworfene katalytische Antikörper^[36] ähnlich. Die natürlichen Aldolasen tragen eine Kombination von Säuren und Basen im aktiven Zentrum, um die direkte Aldolisierung nichtmodifizierter Carbonylverbindungen in einer aus Aminosäureresten gebildeten asymmetrischen Umgebung zu vollführen. Typ-I-Aldolasen nutzen die Lewis-Base-Katalyse durch eine primäre Aminogruppe.^[22]

Anders als die enzymatischen Umwandlungen in der Natur wurden Reaktionen, in denen Aminosäuren als Kata-

lysatoren die Wirkungsweise von Typ-I-Aldolasen nachahmen, typischerweise in organischen Lösungsmitteln ausgeführt. Prolin katalysierte direkte Aldolreaktionen mit hoher Enantioselektivität in polaren organischen Lösungsmitteln wie DMSO und DMF, aber bei Zusatz von Wasser^[37] oder einer Pufferlösung wurden nahezu racemische Produkte erhalten.^[38] Die ersten künstlichen Organokatalysatoren, die in wasserhaltigen Medien hohe Enantioselektivitäten ergaben, waren katalytische Antikörper.^[39] Für solche biomakromolekularen Katalysatoren wird eine Enamin-Bildung wie im aktiven Zentrum von Aldolasen postuliert. Die Stabilität des Enamins in Wasser ist einer der wichtigsten Aspekte bei der Entwicklung niedermolekularer Organokatalysatoren für asymmetrische Aldolreaktionen in Wasser.^[6a] Der Wissensstand zu Organokatalysatoren für direkte asymmetrische Aldol- und Mannich-Reaktionen wurde kürzlich zusammengefasst.^[24, 40]

Frühe Untersuchungen der Gruppen von Reymond^[41] und Janda^[42] belegten, dass auf niedermolekularen Enaminen beruhende Aldolreaktionen in wässrigen Pufferlösungen möglich sind. Einzig Nornicotin katalysierte die asymmetrische Aldolreaktion (wenn auch mit mäßiger Enantioselektivität von 20 % *ee*),^[42] während Prolin und eine Reihe weiterer Aminosäuren keine asymmetrische Induktion ergaben.^[41]

Seit 2003 hat man versucht, effiziente Organokatalysatoren für asymmetrische intermolekulare Aldolreaktionen in Wasser zu entwickeln. Erste Untersuchungen über die Bedeutung von Wasser in organokatalytischen Prozessen wurden von Pihko und Mitarbeitern vorgelegt.^[43] Sie zeigten, dass die Gegenwart von Wasser die Ausbeute bei der durch Prolin vermittelten direkten Aldolreaktion verbessert. Es wird angenommen, dass das Wasser dabei eher die Desaktivierung des Substrats verhindert (Wasser unterbindet die Bildung von Prolin-Oxazolidinonen), als dass es die Aktivität steigert. Blackmond und Mitarbeiter haben dem Wasser zwei entgegengesetzte Funktionen zugeschrieben:^[44] Einerseits behindert es die Bildung der aktiven Enamin-Zwischenstufe, andererseits steigert es aber die Gesamtkonzentration des Katalysators, da auch die Bildung nicht am Katalysekreislauf beteiligter Spezies erschwert wird.

Der Zusatz von Wasser wirkte sich sehr vorteilhaft auf Reaktionen aus, die mit äquimolaren Mengen an Keton und Aldehyd ausgeführt wurden. Prolin (**14**),^[45] die Prolinderivate **15–17**^[46] und andere Aminosäuren^[47] wurden in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln mit Erfolg als Katalysatoren eingesetzt (Abbildung 2).

Es wurde zwar eine asymmetrische Aldolreaktion entwickelt, die in Wasser ohne organische Cosolventien durch die von Prolin abgeleiteten Amide **18**^[48a–c] und **19**,^[48d] das Diamid **20**^[48e] oder Tryptophan^[48f,g] katalysiert wird, aber es wurden nur mäßige Enantioselektivitäten erhalten.

2006 stellten die Gruppen von Barbas^[49] und Hayashi^[50] unabhängig voneinander hoch enantioselektive direkte Aldolreaktionen vor, die durch das Diamin **21** bzw. das Siloxyprolin **22** beschleunigt wurden. Das Siloxyprolin **22** hatte zwar eine größere Substratbreite, aber auch dieser Katalysator war für wasserlösliche Ketone nach wie vor nur beschränkt anwendbar.^[50]

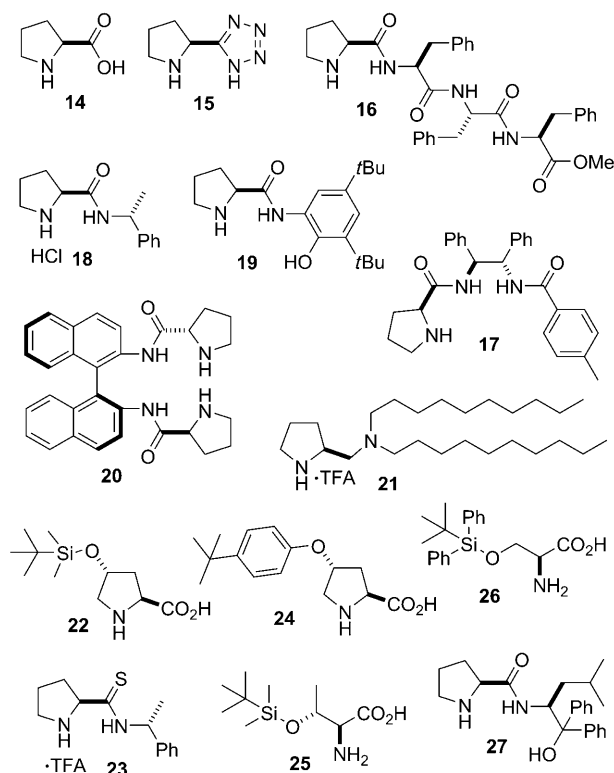


Abbildung 2. Von Aminosäuren abgeleitete Katalysatoren für die asymmetrische Aldolreaktion in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln.

Darüber hinaus sind hoch enantioselektive Aldolreaktionen in Wasser bekannt.^[51] Es wurden effiziente und beinahe quantitative Reaktionen von Cyclohexanon in Gegenwart großer Mengen Wasser beschrieben, die durch das protonierte Prolinamid **12**,^[31] das Prolinthioamid **23**^[51a] und das *tert*-Butylphenoxyprolin **24** beschleunigt wurden.^[51b]

Während im natürlichen Enzym das Enamin an einem Lysinrest des aktiven Zentrums gebildet wird,^[22] enthalten die meisten Katalysatoren für diesen Zweck eine Prolineinheit. Somit lieferten Untersuchungen über durch primäre Aminosäuren und ihre Derivate beschleunigte enantioselektive organokatalytische Reaktionen^[47] neue und interessante Ergebnisse.^[40] Die meisten der vielversprechenden enantioselektiven Anwendungen von Siloxythreonin **25**^[51c] und Serin **26**^[51b] müssen jedoch als Reaktionen gesehen werden, die „in Anwesenheit von Wasser“ und nicht „in Wasser“ ablaufen.

Zu den wichtigen Entwicklungen auf diesem Gebiet zählen auch die direkten asymmetrischen Aldolreaktionen von Ketonen mit Aldehydakzeptoren von Singh, die mit geringen Mengen (0,5 Mol-%) des von Prolin abgeleiteten Organokatalysators **27** in wässrigem Medium hoch enantioselektiv verliefen.^[51d] Durch den Übergang von Wasser zu Kochsalzlösung wurden bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt. Das vorgestellte Prolinamid war auf verschiedenartige Aldehyddonoren anwendbar: Nicht nur aromatische, sondern auch manche α -substituierten aliphatischen Aldehyde wurden als Substrate verwendet. In sämtlichen Fällen wurden gute Ausbeuten sowie ausgezeichnete Diastereo- und Enantioselektivitäten (> 99 % *ee*) erzielt.

Der Katalysezyklus der durch das Prolinamid katalysierten Aldoladdition verläuft über eine Enaminzwischenstufe. Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann mithilfe eines Übergangszustands erklärt werden, in dem der Aldehyd durch Wasserstoffbrücken zur NH- und OH-Gruppe des Katalysators aktiviert wird (Abbildung 3).

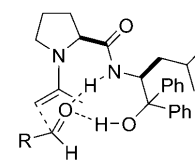
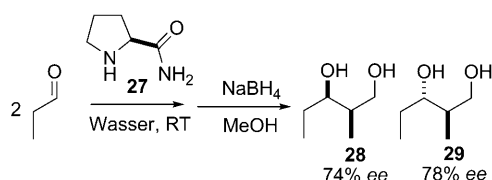


Abbildung 3. Modell des Übergangszustands nach Singh.

Die vorgestellten Reaktionen verlaufen in konzentrierten organischen Phasen, wobei Wasser nur als zweite Phase vorhanden ist, die die Reaktion in der organischen Phase beeinflusst.^[6b] Im Fall von wasserlöslichen Ketonen (wie Aceton) ist eine Salzlösung notwendig, um das organische Substrat in der organischen Phase zu konzentrieren. Kürzlich fand Hayashis Gruppe, dass Prolinamid (**27**) enantioselektive Aldolreaktion von Propanal effizient in homogenen Lösungen mit Wasser vermitteln kann (Schema 6).^[52] Die hohe Enantioselektivität wurde dadurch erklärt, dass das Amidproton von **27** die Carbonylgruppe des Substrats in derselben Weise aktivieren kann wie das Proton der Carboxygruppe von Prolin.



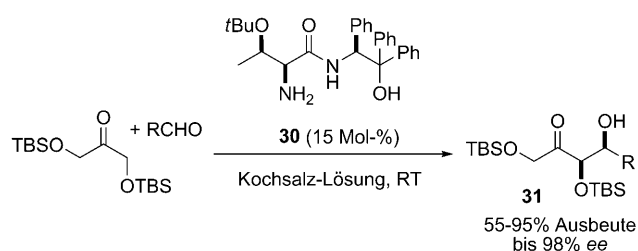
Schema 6. Durch das Aminosäureamid **27** beschleunigte Aldolreaktion von Propanal.

In der Zwischenzeit gab es Bestrebungen, wiederverwendbare Organokatalysatoren zu entwickeln; bei diesen Ansätzen kamen Feststoffe als Träger sowie fluorige Phasen zum Einsatz.^[53]

Hydroxy- und Dihydroxyaceton (DHA) sind vielseitige C₃-Bausteine bei der chemischen und enzymatischen Synthese von Kohlenhydraten. Aldolreaktionen mit DHA sind von großer Wichtigkeit, da sie einen direkten Zugang zu natürlichen und modifizierten Polyolarchitekturen eröffnen. Gong et al. stellten einige Versuche über asymmetrische Aldolreaktionen dieser Substrate in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln vor, wobei sie das kleine Peptid **16** mit einem L-Prolin-Rest verwendeten.^[46b]

Die Gruppen von Lu^[51c] und Barbas III^[54] berichteten unabhängig voneinander, dass hydrophobe Threoninderivate direkte Aldolreaktionen zwischen O-geschützten Hydroxyacetonen und aromatischen Aldehyden in Gegenwart kleiner Mengen Wasser katalysieren. Kürzlich wurde der Organokatalysator **30** auf Threoninbasis entwickelt, der die Reaktionen von geschütztem DHA mit einer Reihe von Aldehyden zu *syn*-Aldolen wirksam in Salzlösung vermittelt (Schema 7).^[55]

TBDPS-geschütztes Threonin (**25**) und der von Serin abgeleitete Katalysator **26** konnten auch für direkte Mannich-Dreikomponentenreaktionen von Hydroxyaceton mit *p*-An-



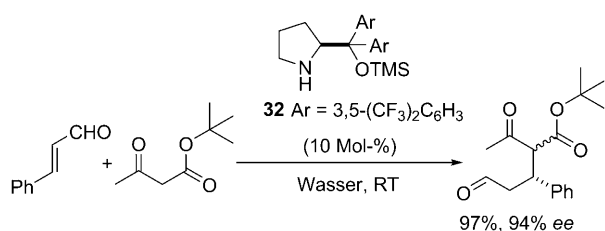
Schema 7. Eine *syn*-selektive Aldolreaktion von Dihydroxyacetone in Salzlösung. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

isidin und einem aromatischen oder aliphatischen Aldehyd verwendet werden.^[56] Die direkte *anti*-selektive Mannich-Reaktion lief in Gegenwart von Wasser in einem Zweiphasensystem ab. Gute Enantioselektivitäten wurden mit aromatischen Aldehyden und sowohl Cyclohexanon (*syn*-Selektivität) als auch *O*-Benzylhydroxyacetone als Donor erzielt.

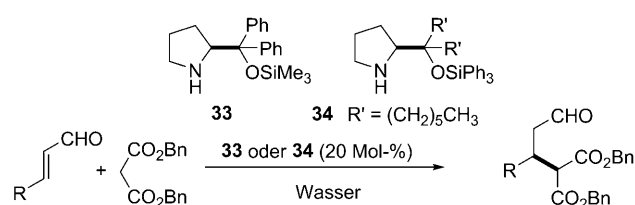
3.2. Michael-Reaktionen

Während der letzten Jahre wurden große Fortschritte im Bereich der asymmetrischen Michael-Addition mit Organokatalysatoren gemacht. Dabei kamen auch wasserträchtige Organokatalysatoren zur Anwendung. Barbas und Mitarbeiter entwickelten eine katalytische direkte asymmetrische Michael-Reaktion, die in Salzlösung ohne Zugabe organischer Lösungsmittel ausgeführt werden kann. Der difunktionelle Katalysator **21** (das TFA-Salz eines Diamins) zeichnete sich durch ausgezeichnete Reaktivität, Diastereo- und Enantioselektivität bei Reaktionen von Ketonen und Aldehyden mit β -Nitrostyrol aus.^[57]

Beim Aufbau optisch aktiver Cyclohex-2-enon-Derivate begannen Jørgensen mit der Erweiterung der asymmetrischen Michael-Reaktion von α,β -ungesättigten Aldehyden auf β -Ketoester als Nucleophile unter „umweltverträglichen“ Reaktionsbedingungen.^[58] Oxobutansäure-*tert*-butylester reagierte glatt mit Zimtaldehyd in Wasser unter Verwendung von Pyrrolidin **32** als Katalysator (Schema 8). Auch zwei Beispiele für die enantioselektive Michael-Addition von Benzylmalonat an substituierte Acroleine in Wasser unter Verwendung der Siloxyprolinole **33** und **34** wurden vorgestellt (Schema 9).^[59] Alle verwendeten Aminkatalysatoren gehören zur Familie der Prolinolderivate, die eine Katalyse über Iminium-Derivate des Enals in wässrigen Systemen ermöglichen und hohe Enantioselektivitäten unter protischen Bedingungen liefern.



Schema 8. Organokatalytische Michael-Addition von 3-Oxobutansäure-*tert*-butylester mit α,β -ungesättigten Aldehyden.



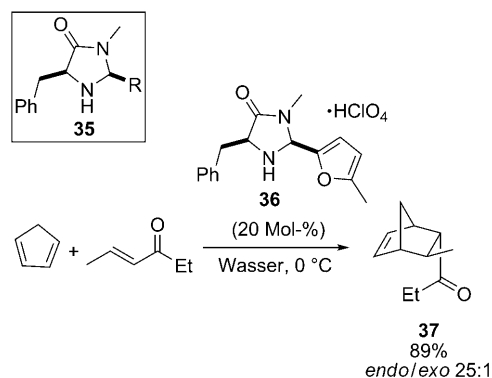
Schema 9. Reaktion von Benzylmalonat und Enalen in Wasser mit **33** oder **34** als Katalysator.

4. Weitere aus Aminosäuren hergestellte Katalysatoren

In den vorangegangenen Abschnitten wurde die praktische Anwendung von chiralen Katalysatoren mit Aminosäurefunktionen oder sehr ähnlichen Strukturen vorgestellt. Es gibt darüber hinaus allerdings sehr viele Liganden und Organokatalysatoren, die von Aminosäuren abgeleitet sind. Einige wurden erfolgreich für asymmetrische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen in Wasser eingesetzt.^[60]

1999 entwickelte die Gruppe von MacMillan das Konzept der Iminium-Aktivierung: Dabei wirken chirale Amine als enantioselektive LUMO-absenkende Katalysatoren für zahlreiche Umwandlungen. Zu diesem Zweck wurden chirale sekundäre Amine mit dem Imidazolidinon-Gerüst **35** entworfen, das ein Aminosäuremotiv enthält. Bisher hat die Aktivierung durch LUMO-Absenkung zur Entwicklung von über 30 verschiedenen enantioselektiven Umwandlungen für die asymmetrische Synthese geführt.^[61] 2002 haben MacMillan und Northrup die erste Diels-Alder-Reaktion mit metallfreien Imidazolidinon-Katalysatoren in Wasser vorgestellt. Sie beschrieben die Aktivierung acyclischer sowie cyclischer Enone für die enantioselektive katalytische [4+2]-Cycloaddition unter Verwendung des Aminkatalysators **36**, der aus (*S*)-Phenylalaninmethanamid hergestellt wurde.^[62] Die Chiralität des Katalysators stammte aus einer Aminosäurevorstufe. Bei der Reaktion von 4-Hexen-3-on mit Cyclopentadien wurde das Diels-Alder-Addukt **37** in 89% Ausbeute und mit guter Stereoselektivität erhalten (90% *ee* für das *endo*-Isomer, Schema 10).

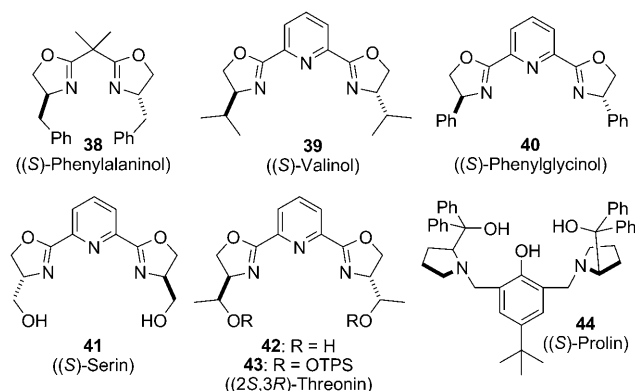
Von Aminosäuren abgeleitete Bisoxazoline (Box) mit C_2 -Symmetrie erhielten große Aufmerksamkeit als Liganden in



Schema 10. Organokatalytische Diels-Alder-Reaktion zwischen 4-Hexen-3-on und Cyclopentadien in Wasser.

Koordinationschemie und asymmetrischer Katalyse.^[63a] Unter anderem wurden Box-Liganden mit einem Pyridinring als Brücke versehen, um dreizählige Pybox-Liganden zu erhalten.^[63b] Die Vielseitigkeit dieser Liganden wurde in zahlreichen asymmetrischen Katalysen nachgewiesen. Die weite Verbreitung von Pybox wird dadurch begünstigt, dass neue Derivate leicht zugänglich sind.

In Schema 11 sind Liganden dargestellt, die für die Bildung wasservertträglicher chiraler Lewis-Säuren verwendet wurden und um asymmetrische Reaktionen in wässrigen Lösungen zu vermitteln. Nishiyama und Mitarbeiter entwickelten eine rutheniumkatalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol,^[64] für die sie das wasserlösliche Pybox-Derivat **41** auswählten. In Zweiphasensystemen oder homogenen Alkohollösungen wurde die Reaktion wesentlich durch Wasser unterstützt. Bei der analogen rhodiumkatalysierten Umwandlung von Carette et al. diente das Pybox-Derivat **39** als Chiralitätsquelle.^[64c]



Schema 11. Von Aminosäuren abgeleitete Liganden und die Ausgangsverbindungen für ihre Synthese (in Klammern).

Loh und Zhou beschrieben die erste indiumvermittelte Allylierung von Aldehyden, wobei ebenfalls der Ligand **39** verwendet wurde; Ce(OTf)₃-Hydrat wirkte als Lewis-Säure und Beschleuniger.^[65] Li und Wei entwickelten eine hoch enantioselektive, durch Cu^I und **40** katalysierte direkte Alkin-Imin-Addition in Wasser.^[66]

Einige wasservertträgliche Lewis-Säuren für asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktionen wurden vorgestellt (etwa die Komplexe aus Cu und **38**, Zn und **39–43**, Fe und **43**).^[26,67] Interessante wasserstabile Lewis-Säuren mit Gallium und dem chiralen Liganden **44** wurden von Wang, Li und Mitarbeitern untersucht.^[67d]

Während der letzten 20 Jahre führte die Verwendung löslicher chiraler Organometallkatalysatoren zu wichtigen Fortschritten in der asymmetrischen Synthese. Beispiele wasserlöslicher chiraler Liganden, die ausgehend von Aminosäuren erhalten wurden, und insbesondere für die asymmetrische Hydrierung in wässrigen Medien interessant sind, sind in früheren Übersichten zu finden.^[2,3,68]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die asymmetrische Katalyse in wässrigen Medien hat sich rasch als neue Methode der organischen Chemie etabliert. Man versucht dabei, Enzyme nachzuahmen, die hoch effizient in der wässrigen Umgebung von lebenden Zellen agieren. Außer synthetischen Liganden wurden auch natürliche Verbindungen als chirale Katalysatoren und Katalysatorkomponenten erforscht. Aminosäuren, die äußerst wichtige biologische Verbindungen sind, gewinnen nun auch als Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese an Bedeutung.

Somit wurden asymmetrische Reaktionen realisiert, die durch chirale Komplexe von Aminosäuren oder deren Derivaten beschleunigt werden; Beispiele hierfür sind die asymmetrische Hydrierung prochiraler Ketone, Aldoladditionen und verwandte Reaktionen. Auch die Organokatalyse wuchs zu einer wichtigen Synthesestrategie heran. Seit kurzem versucht man zudem, effiziente organokatalytische Prozesse in wässrigen Medien unter Anwendung von Aminosäuren zu entwickeln.

Das Gebiet befindet sich zwar noch in einem frühen Stadium, doch es zeichnen sich bereits mögliche Vorteile als Folge der Entdeckung neuer Reaktivitäten ab, die ihrerseits den Fortschritt von organischen Synthesen in wässrigen Medien und „grüner Chemie“ beflügeln könnten. Dies heißt jedoch nicht, dass andere Strategien weniger wichtig sind. Sie ergänzen sich vielmehr, um die Synthese einer gewünschten Zielverbindung zu ermöglichen und die Vorgänge des Lebens und der Natur besser zu verstehen.

Eingegangen am 30. April 2008

Online veröffentlicht am 30. März 2009

Übersetzt von Dr. Emilie Massold, Burgbrohl

- [1] *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications* (Hrsg.: U. M. Lindström), Blackwell, Oxford, **2007**.
- [2] C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166.
- [3] U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772.
- [4] a) K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4094–4101; b) S. Kobayashi, C. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5954–5960.
- [5] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [6] a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8278–8280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100–8102, zit. Lit.; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8281–8282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104; c) D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3872–3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798–3800.
- [7] a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816–7817; b) R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901–1904; c) R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239–1240.
- [8] a) P. A. Grieco, P. Garner, Z.-m. He, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897–1900; b) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137–3139.
- [9] M. C. Pirrung, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1312–1317.
- [10] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, *Synlett* **1995**, *118*, 975–977.
- [11] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6798–6806.

- [12] a) H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 307–308; b) H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 231–238.
- [13] A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793–815.
- [14] T. Dwares, G. Oehme, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 239–260.
- [15] Á. Kathó, D. Carmona, F. Viguri, C. D. Remacha, J. Kovács, J. Joó, L. A. Oro, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593–594*, 299–306.
- [16] H. Y. Rhyoo, Y.-A. Yoon, H.-J. Park, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045–5048.
- [17] a) J. Gyarmati, C. Hajdu, Z. Dinya, K. Micskei, C. Zucchi, G. Pályi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 106–109; b) K. Micskei, C. Hajdu, L. A. Wessjohann, L. Merics, A. Kiss-Szikszai, T. Patonay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1735–1744.
- [18] S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Synlett* **2006**, 1410–1412, zit. Lit.
- [19] K. Aplander, R. Ding, U. M. Lindström, J. Wennerberg, S. Schultz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4627–4630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4543–4546.
- [20] *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 und 2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [21] B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668–7687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525.
- [22] a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; b) S. M. Dean, W. A. Greenberg, C.-H. Wong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1308–1320.
- [23] B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601.
- [24] J. Mlynarski, J. Paradowska, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1502–1511.
- [25] M. Shibasaki, S. Matsunaga, N. Kumagai in *Modern Aldol Reactions*, Vol. 2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 197–227.
- [26] a) J. Jankowska, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1317–1321; b) J. Jankowska, J. Paradowska, B. Rakiel, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228–2231.
- [27] G. E. Schulz, M. K. Dreyer, *J. Mol. Biol.* **1996**, *259*, 458–466.
- [28] M. Nakagawa, H. Nakao, K.-i. Watanabe, *Chem. Lett.* **1985**, 391–394.
- [29] a) T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chem. Commun.* **2003**, 1090–1091; b) R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro, T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5268–5276.
- [30] J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Chem. Commun.* **2006**, 1482–1484.
- [31] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041–1046.
- [32] K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8185–8187.
- [33] a) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications In Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [34] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.
- [35] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [36] a) J. M. Turner, T. Bui, R. A. Lerner, C. F. Barbas, B. List, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2772–2774; b) P. G. Schulz, R. A. Lerner, *Science* **1995**, *269*, 1835–1842.
- [37] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [38] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [39] a) A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, *234*, 1566–1570; b) S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schulz, *Science* **1986**, *234*, 1570–1573.
- [40] L.-W. Xu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053.
- [41] a) J. L. Reymond, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6970–6979; b) J. L. Reymond, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2575–2578.
- [42] T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220–3221.
- [43] a) A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, 1891–1896; b) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.
- [44] N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100–15101.
- [45] a) J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6117–6119; b) D. E. Ward, V. Jheengut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8347–8350; c) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun.* **2007**, 957–959.
- [46] a) H. Torii, M. Nakada, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986; b) Z. Tang, Z.-H. Yang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285–2287; c) J.-R. Chen, X.-Y. Li, X.-N. Xing, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8198–8202; d) X.-H. Chen, S.-W. Luo, Z. Tang, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 689–701.
- [47] a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363–3367; b) M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411–1414; c) A. Cordova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586–3588; d) P. Dziedzic, W. Zou, J. Hafren, A. Cordova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38–40.
- [48] a) S. S. Chimni, D. Mahajan, V. V. S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5617–5619; b) S. S. Chimni, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2108–2119; c) Y.-S. Wu, Y. Chen, D.-S. Deng, J. Cai, *Synlett* **2005**, 1627–1629; d) Y.-Q. Fu, Z.-C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3351–3357; e) G. Guillena, M. del Carmen Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1493–1497; f) Z. Jiang, Z. Ling, X. Wu, X. Lu, *Chem. Commun.* **2006**, 2801–2803; g) M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 390–395.
- [49] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735.
- [50] a) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961; b) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246–10256.
- [51] a) D. Gryko, W. J. Saletta, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148–2153; b) Y.-C. Teo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1155–1158; c) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812–816; d) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593–2595; e) C. Wang, Y. Jiang, X.-X. Zhang, Y. Huang, B.-G. Li, G.-L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281–4285; f) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892–7898; g) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1247–1250; h) J. Huang, X. Zhang, D. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9231–9235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9073–9077.
- [52] S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Commun.* **2007**, 2524–2526.
- [53] a) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653–4655; b) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417–4420; c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688–4698; d) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211–1214.
- [54] N. Utsumi, M. Imai, F. Tanaka, S. S. V. Ramasastry, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445–3448.
- [55] S. S. V. Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621–1624.
- [56] a) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018–1020; b) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*

- 2008**, *19*, 186–190; c) durch Prolin beschleunigte Mannich-Reaktionen von geschützten α -Iminoethylglyoxylaten und Aldehyden in Wasser/THF (1:9): A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923–1926.
- [57] N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966–4967.
- [58] A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928–4930.
- [59] a) A. Ma, S. Zhu, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3075–3077; b) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, Á. Puente, S. Vara, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8737–8740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8583–8587.
- [60] Unsere Absicht war es, die praktische Verwendbarkeit von Aminosäuren und verwandten Verbindungen für asymmetrische Synthesen in wässrigen Medien zu demonstrieren. In diesem Abschnitt wurden Beispiele auf Wunsch der Gutachter hinzugefügt.
- [61] „Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation“: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [62] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [63] a) G. Desimono, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651; b) G. Desimono, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119–3154, zit. Lit.
- [64] a) S. Iwasa, F. Takezawa, Y. Tuchiya, H. Nishiyama, *Chem. Commun.* **2001**, 59–60; b) S. Iwasa, S. Tsushima, K. Nishiyama, Y. Tsuchiya, F. Takezawa, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 855–865; c) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531–4533.
- [65] T.-P. Loh, J.-R. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9115–9118.
- [66] a) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639; b) weitere Dreikomponentenkupplungen von Aldehyden, Alkinen und Aminen nutzten (S)-Prolinmethylester: L. Shi, Y.-Q. Tu, M. Wang, F.-M. Zhang, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001–1003.
- [67] a) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739–8746; b) J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521–525; c) J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281–5284; d) H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-C. Wu, Y.-J. Chen, L. Liu, D. Wang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1247–1256.
- [68] D. Sinou, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221–237.