

Direkte katalytische asymmetrische Reaktionen unter Protonentransferkatalyse

Naoya Kumagai* und Masakatsu Shibasaki*

Asymmetrische Katalyse · Atomökonomie · Kooperative Effekte · Protonentransfer · Stereoselektivität

Die kooperative Katalyse hat sich als eine leistungsfähige Strategie für stereoselektive Umwandlungen unter milden Bedingungen bewährt. Hierbei sind die spezifischen Wechselwirkungen zwischen den Katalysatorkomponenten und den Substraten so aufeinander abgestimmt, dass hohe Katalyseeffizienzen und eine ausgezeichnete Kontrolle des stereochemischen Verlaufs resultieren. Durch Ausnutzen des Kooperativitätsprinzips lassen sich zahllose stereoselektive Reaktionen unter milden Protonentransferbedingungen mit perfekter Atomökonomie verwirklichen. Dieser Kurzaufsatz fasst unsere jüngsten Beiträge auf dem Gebiet der C-N- und C-C-Bindungsbildungen mittels kooperativer Katalyse zusammen.

1. Einführung

Die asymmetrische Katalyse ist als eine hocheffiziente Methode für den Aufbau enantiomerenreicherer Kohlenstoffgerüste und für die enantioselektive Einführung funktioneller Gruppen fest etabliert. Intensive Forschungen auf diesem Gebiet führten zur Entwicklung zahlreicher asymmetrischer Katalysatoren, und eine Vielzahl von Reaktionen kann nun auf enantioselektive Weise durchgeführt werden.^[1] Die zunehmende Forderung nach umweltschonenden organischen Synthesen^[2] hat dazu geführt, dass sich im Bereich der Methodenentwicklung in den letzten Jahren der Fokus verschoben hat: Waren früher vor allem hohe Ausbeuten und Selektivitäten das Ziel, so gilt die Aufmerksamkeit nun immer mehr der Atomökonomie,^[3] die lange Zeit als eher zweitrangig betrachtet wurde, sowie der Minimierung unerwünschter Abfall- und Nebenprodukte im Sinne einer umweltschonenden und nachhaltigen Chemie.

Die Effektivität der kooperativen Katalyse gründet sich auf der exakten Positionierung der katalytisch aktiven funktionellen Gruppen. In der Natur begegnet uns dieses Struk-

turprinzip bei den Enzymarchitekturen, und bekanntermaßen verlaufen enzymatische Reaktionen unter bemerkenswert milden Bedingungen.^[4] Als ein Beispiel betrachten wir das Übergangszustandsmodell der zinkabhängigen Klasse-II-Aldolase, das seine beiden Substrate simultan aktiviert. Das Enzym katalysiert die direkte asymmetrische Aldolreaktion von Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) mit verschiedenen Aldehyden unter neutralen Bedingungen.^[5] Der vorgeschlagene Übergangszustand (Abbildung 1) lässt erkennen, dass das Glutamat-73 in der Umgebung des Zn²⁺-Zentrums als Brønsted-Base fungiert und die kooperative Aktivierung der Substrate bewirkt (Abbildung 1).

In Anlehnung an diesen faszinierenden Mechanismus beschäftigte sich unsere Arbeitsgruppe mit der Entwicklung asymmetrischer kooperativer Katalysatoren,^[6] die auf anderem Wege schwierig zu erreichende Umwandlungen ermöglichen. Dieser Kurzaufsatz fasst unsere Forschungen der

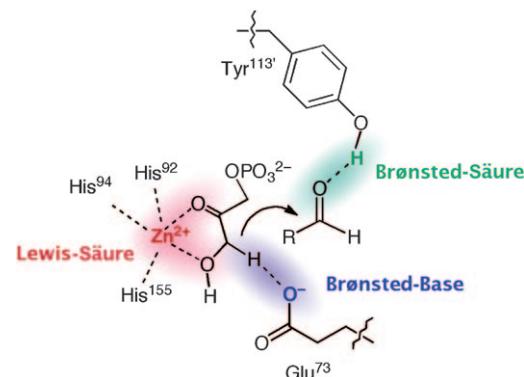


Abbildung 1. Kooperative Aktivierung von DHAP der Klasse-II-Aldolase.

[*] Dr. N. Kumagai, Prof. Dr. M. Shibasaki
Institute of Microbial Chemistry, Tokyo
3-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021 (Japan)
Fax: (+ 81) 3-3447-7779
E-Mail: nkumagai@bikaken.or.jp
mshibasa@bikaken.or.jp
Homepage: http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index_e.html

letzten fünf Jahre zusammen. Der spezielle Fokus liegt auf dem enantioselektiven Aufbau von C-C- und C-N-Bindungen unter Protonentransferbedingungen ohne die Bildung von Abfallprodukten. Mithilfe asymmetrischer kooperativer Katalysesysteme, die Elektrophile und Nucleophile konzertiert aktivieren können, lassen sich aktive Nucleophile aus ansonsten wenig reaktiven Pränucleophilen unter milden Bedingungen erzeugen und in enantioselektiven Kupplungen mit Elektrophilen in einer perfekt atomökonomischen Reaktion umsetzen. Die von uns entwickelten kooperativen Katalysatoren erfüllen einige bemerkenswerte Aufgaben: 1) Sie erzielen einen hohen Grad an Stereokontrolle bei hoch koordinativen Substraten, die eine Mehrfachkoordination realisieren (katalytische asymmetrische Aminierung); 2) sie erzielen hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten, die mit anderen katalytischen Systemen schwierig zu erreichen sind (*anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion); und 3) sie ermöglichen die Verwendung von weichen Lewis-basischen Pränucleophilen mit andernfalls geringer Reaktivität für intermolekulare direkte katalytische asymmetrische C-C-Bindungsbildungen.

2. Katalytische asymmetrische Aminierung

Die stereoselektive Einführung von Stickstoffgruppen ist intensiv untersucht worden, da Stickstoff-haltige Unterstrukturen ein verbreitetes Strukturmotiv vieler biologisch aktiver chiraler Verbindungen und Therapeutika sind.^[7] Unser besonderes Interesse galt der Verbindung AS-3201 (Ranirestat, **1**), einem vielversprechenden Aldosereduktasehemmer zur Behandlung diabetischer Neuropathien.^[8] AS-3201 zeichnet sich durch eine hohe Aktivität und eine faszinierende Architektur aus (Abbildung 2). Die ursprüngliche enantioselektive Synthese von **1** beruhte auf der Racematspaltung von racemischem **3** mit Cinchonidin, dessen Wiedergewinnung in diesem speziellen Fall nicht vielversprechend schien,^[8a] sodass eine praktikablere Synthesestrategie gefordert war. Wir überlegten uns, dass eine katalytische asymmetrische Aminierung des Succinimid-Derivats **4** mit Azodicarboxylat^[14] das Schlüsselintermediat **2** ergeben könnte. Um die Zielverbindung **1** in größeren Mengen synthetisieren zu können, sollte der Katalysator folgende Anforderungen erfüllen: 1) atomökonomisch sein, 2) eine hohe katalytische Aktivität unter Umgebungsbedingungen mit



Naoya Kumagai wurde 1978 in Ibaraki, Japan, geboren. Er promovierte 2005 an der Universität Tokio bei Prof. Masakatsu Shibasaki und absolvierte anschließend ein Postdoktorat bei Prof. Stuart L. Schreiber an der Harvard University. 2006 kehrte er auf eine Assistenzprofessur in die Arbeitsgruppe von Prof. Shibasaki am Institute of Microbial Chemistry zurück. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer Methoden für die asymmetrische Katalyse und deren Anwendung in biologisch inspirierten dynamischen Prozessen.

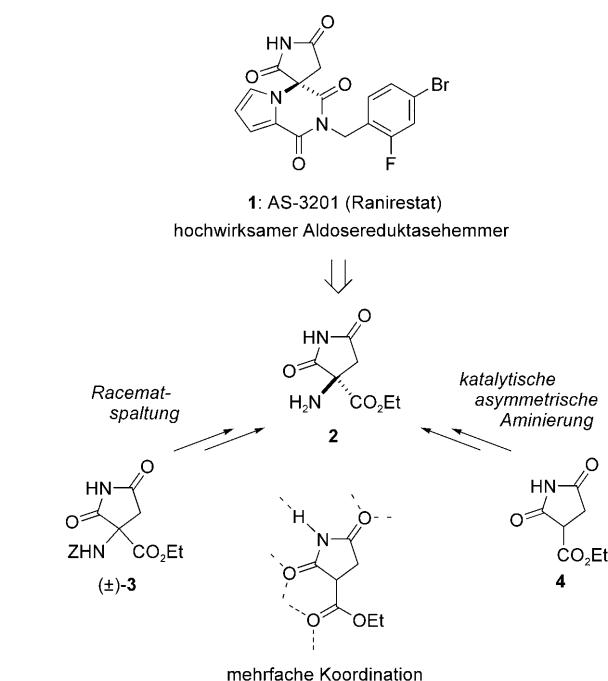


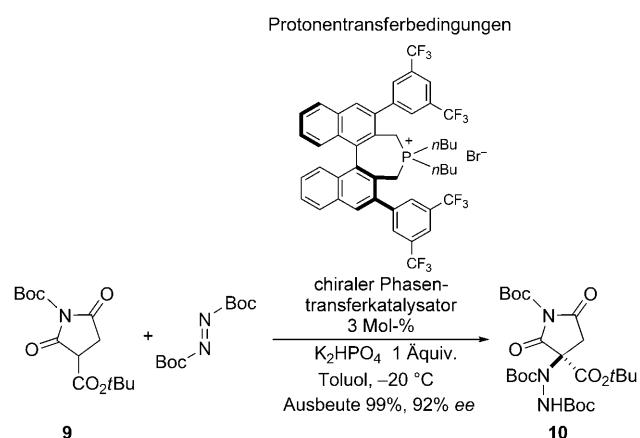
Abbildung 2. Die Struktur von AS-3201 (Ranirestat).

verlässlicher Reproduzierbarkeit zeigen und 3) preiswert sein. Zu Beginn stießen wir auf erhebliche Schwierigkeiten beim Versuch, hohe Enantioselektivitäten in der asymmetrischen Aminierung von **4** zu erreichen. Mit bekannten Katalysatoren – ob metallbasiert oder organisch – erhielten wir niedrige Enantioselektivitäten (weniger als 22 % ee), wahrscheinlich weil die hoch koordinative Natur des Succinimid-Derivats **4**, das mehrere Bindungsstellen für sowohl Metallkoordination als auch Wasserstoffbrücken aufweist, zu verschiedenartigen Koordinationsmustern führt und somit der stereochemische Verlauf der Reaktion sehr unselektiv wird. Aus diesem Grund begannen wir, ein neues Katalysesystem mit hoher Enantioselektivität für diese Klasse von Substraten zu entwerfen. Um Ligandendissoziation und Mehrfachkoordinationsmuster zu vermeiden, zogen wir zunächst einen asymmetrischen Katalysator bestehend aus einem Seltenerdmetall und einem Amidliganden in Betracht,^[15–17] da hier die hohe

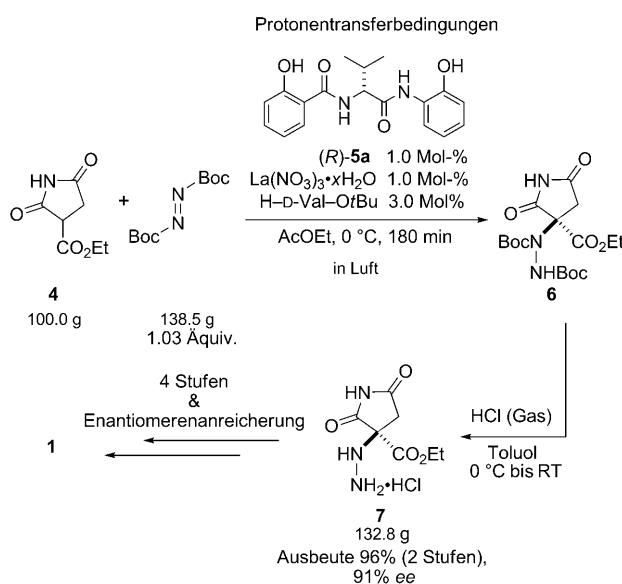


Masakatsu Shibasaki promovierte 1974 an der Universität Tokio bei Professor Shun-ichi Yamada und absolvierte ein Postdoktorat bei Professor E. J. Corey an der Harvard University. 1977 wurde er Associate Professor an der Teikyo University. 1983 wechselte er an das Sagami Chemical Research Center, bevor er 1991 als Professor an die Universität Tokio zurückkehrte, wo er zurzeit als Direktor des Institute of Microbial Chemistry fungiert. Seine Forschungen gelten der asymmetrischen Katalyse und der medizinischen Chemie biologisch aktiver Verbindungen.

Affinität der Amidgruppe zum Seltenerdmetall die Dissoziation von **4** vermeiden würde. Da Seltenerdmetalle hohe Koordinationszahlen realisieren können, nahmen wir an, dass **4** an ein bereits durch Amidliganden koordiniertes Metallzentrum binden könne. Die Fähigkeit des Liganden zur Bildung von Wasserstoffbrücken würde auf kooperative Weise die Koordinationsgeometrie von **4** festlegen. Ein ternärer Komplex aus dem Amidliganden (*R*)-**5a**,^[18] $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ ($x = 3-5$)^[19] und H-D-Val-OtBu erwies sich als geeigneter Katalysator für die katalytische asymmetrische Aminierung von **4** unter Protonentransferbedingungen zur Bildung des Aminierungsprodukts **6**. Verbindung **6** wurde anschließend durch Abspaltung der Boc-Gruppen unter sauren Bedingungen entschützt und ergab das Hydrazinhydrochlorid **7** in 96% Ausbeute (zwei Stufen) und 91% ee (Schema 1).^[20] In ähnlicher Weise wurde berichtet, dass der chirale Phasentransferkatalysator **8** mit einer Binaphthyl-basierten Tetraal-



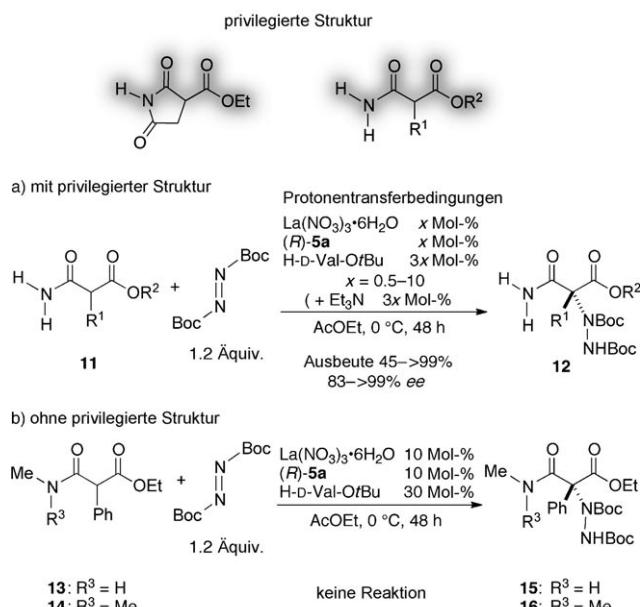
Schema 2. Katalytische asymmetrische Aminierung des *N*-Boc-ge- schützten Succinimid-Derivats **9**.



Schema 1. Katalytische asymmetrische Aminierung des Succinimid-Derivats **4**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

kylophosphonium-Struktur die asymmetrische Aminierung des *N*-Boc-geschützten Succinimid-Derivats **9** vermittelt (Schema 2).^[13h,j] In Anbetracht der vielversprechenden Eigenschaften von AS-3201 (**1**) wurden mehrere alternative enantioselektive Syntheserouten vorgestellt.^[21] Unsere Syntheseroute befindet sich nun in der Erprobung für die industrielle Produktion von **1** in den Vereinigten Staaten und in Japan.

Der ternäre Lanthankatalysator zeigte überlegene Eigenschaften in der asymmetrischen Aminierung von α -Alkoxy carbonylamiden **11** mit unsubstituiertem Stickstoff (Schema 3), einer relativ selten genutzten Klasse von Prä-nucleophilen in der asymmetrischen Katalyse.^[22,23] Die hoch koordinative Natur des primären Amids sowie die aziden und kinetisch labilen NH-Protonen beeinträchtigen die effiziente Deprotonierung des α -CH-Protons zur Bildung eines aktiven Nucleophils und zur Steuerung der anschließenden nucleo-

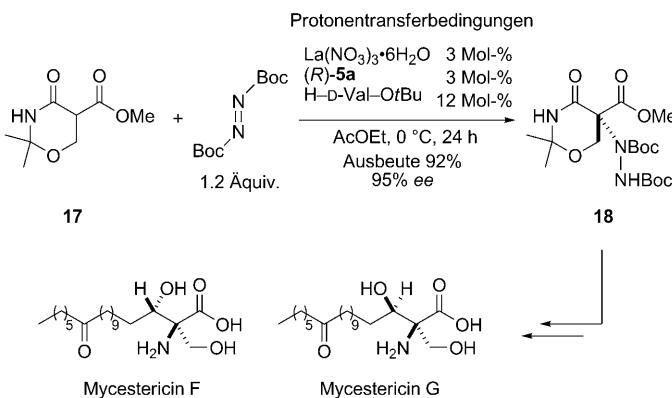


Schema 3. Katalytische asymmetrische Aminierung von α -Alkoxy carbonylamiden **11**.

philen Addition. Untersuchungen des Substrats ergaben, dass der ternäre Katalysator das α -Alkoxy carbonylamid-Motiv einschließlich des *trans*-ständigen NH-Protons als eine privilegierte Struktur erkennt, die sowohl in **4** als auch in **11** enthalten ist (Schema 3a).^[24] Tatsächlich wurde gefunden, dass die verwandten *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethyl- α -alkoxycarbonylamide **13** und **14**, denen das *trans*-ständige NH-Proton fehlt, nicht die entsprechenden Aminierungsprodukte bilden, was die entscheidende Natur des *trans*-ständigen NH-Protons im vorliegenden Katalysatorsystem bestätigt (Schema 3b). Ausführliche mechanistische Studien durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Massenspektrometrie, Circular dichroismus und kinetische Messungen weisen allesamt darauf hin, dass sich die Bestandteile des ternären Katalysators in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen dem assoziierten und dissoziierten Zustand befinden (letzterer überwiegt) und durch

Metallkoordination und Wasserstoffbrücken einen Übergangskomplex mit den Substraten bilden. Die große Aktivierungsentropie, die für diese Katalyse beobachtet wurde, ist im Einklang mit dieser Vorstellung. Mechanistische Untersuchungen führten zu einer beträchtlichen Verbesserung der Effizienz durch Einführung eines Et_3N -Additivs, wodurch die Katalysatorbeladung auf 0.5 Mol-% gesenkt werden konnte.

Ein Lactamsubstrat **17**, das das privilegierte Strukturmotiv enthält, konnte ebenfalls dem Aminierungsprotokoll unterzogen werden (Schema 4). Das enantiomerenangerei-



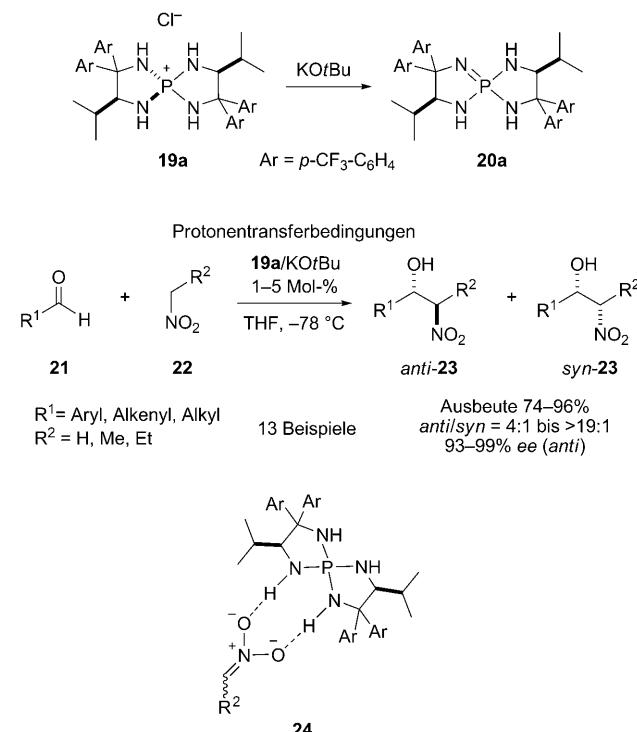
Schema 4. Eine kurze enantioselektive Synthese von Mycestericin F und G durch katalytische asymmetrische Aminierung.

cherte Aminierungsprodukt **18** trägt ein vierfach substituiertes stereogenes Zentrum in direkter Nähe zu den Ester- und Amidgruppen, die durch verschiedenste Umsetzungen weiterreagieren können, woraus letztlich eine kurze enantioselektive Synthese der polaren Kopfgruppen der Mycestericine F und G resultierte.^[25,26]

3. anti-Selektive katalytische asymmetrische Nitroaldol- oder Henry-Reaktion

Die Nitroaldol- oder Henry-Reaktion, die erstmals vor über 100 Jahren beschrieben wurde,^[27] bietet eine der nützlichsten und atomökonomischsten Methoden zur Einführung von Sauerstoff- und Stickstoffgruppen unter gleichzeitiger C-C-Bindungsbildung. Eine genaue Stereokontrolle bei der Bildung von 1,2-Nitroalkanen erwies sich jedoch als schwierig, was die Entwicklung einer katalytischen enantio- und diastereoselektiven Nitroaldolreaktion zu einer Herausforderung machte. Eine *syn*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion wurde erstmals 1995 durch unsere Arbeitsgruppe beschrieben,^[28] und sporadische Berichte anderer Gruppen über erfolgreiche Katalysatoren schlossen sich an.^[29] Die katalysatorkontrollierte Synthese von enantiomerenangereicherten *anti*-1,2-Nitroalkanolen durch Nitroaldolreaktion blieb lange Zeit unerreichbar und wurde tatsächlich erst vor kurzem beschrieben.^[30,31] Ein asymmetrischer Iminophosphoran-Organokatalysator **20a**, der *in situ* aus dem entsprechenden chiralen Tetraaminophosphoniumchlorid **19a** und $\text{KO}t\text{Bu}$ erzeugt wurde, vermittelte die *anti*-selektive

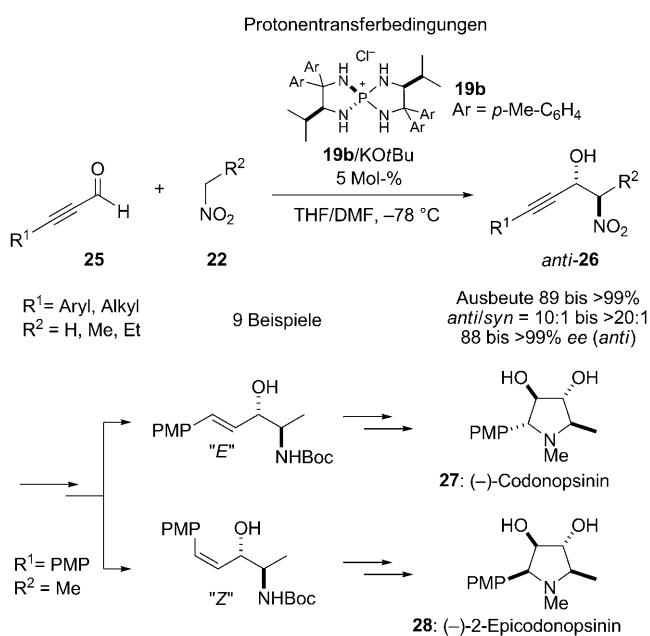
Nitroaldolreaktion des Aldehyds **21** mit dem Nitroalkan **22** mit hoher Enantioselektivität und lieferte das *anti*-1,2-Nitroalkanol **23** (Schema 5).^[32] Bezüglich des Mechanismus wurde die zweizähnige Koordination eines *in situ* gebildeten Nitro-n-Nucleophils vorgeschlagen (24), wodurch die stereoche-



Schema 5. Die *anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit dem asymmetrischen Iminophosphoran-Organokatalysator **20a**.

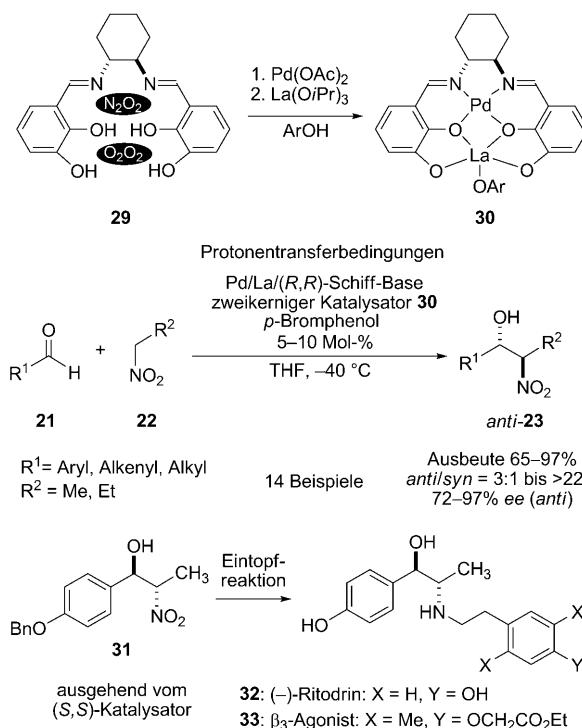
mische Trajektorie des angreifenden Aldehyds **22** selektiert wird und ein Übergangszustand mit bevorzugter *anti*-Diastereoselektivität entsteht. Dieses Katalysatorsystem wurde erfolgreich auf Reaktionen mit Inalen **25** angewendet, was einen neuen Zugang zu enantiomerenangereicherten β -Nitropropargylalkoholen **26** bot (Schema 6).^[33] Das intermediär gebildete Propargylalkoxid verursachte die Zersetzung des Katalysators im THF-Lösungsmittel, was durch Verwendung eines binären THF/DMF-Lösungsmittels umgangen wurde. Die *Z*- und *E*-selektive Hydrierung des Produkts führte zur katalytischen asymmetrischen Synthese von $(-)$ -Codonopsinin (**27**) bzw. $(-)$ -2-Epicodonopsinin (**28**), die antitumorische und hypotensive Aktivitäten aufweisen.^[34]

Derivate der Schiff-Base **29** wurden kürzlich als Liganden für die Bildung von Dimetallkomplexen mit zwei identischen oder unterschiedlichem Metallkationen eingeführt. Die Metallzentren koordinieren in der inneren N_2O_2 - und der äußeren O_2O_2 -Höhlung, und ein breites Spektrum von asymmetrischen Dimetallkatalysatoren ist auf diese Weise erhältlich.^[35,36] Ein heteronuklearer Palladium/Lanthan-Katalysator **30**, der aus der Schiff-Base **29**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ und *p*-Bromphenol hergestellt wurde, zeigte hohe Enantioselektivitäten und *anti*-Diastereoselektivitäten in der Nitroaldol-



Schema 6. Eine kurze enantioselektive Synthese von $(-)$ -Codonopsinin und $(-)$ -2-Epicodonopsinin durch *anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion. PMP = p -MeOC₆H₄.

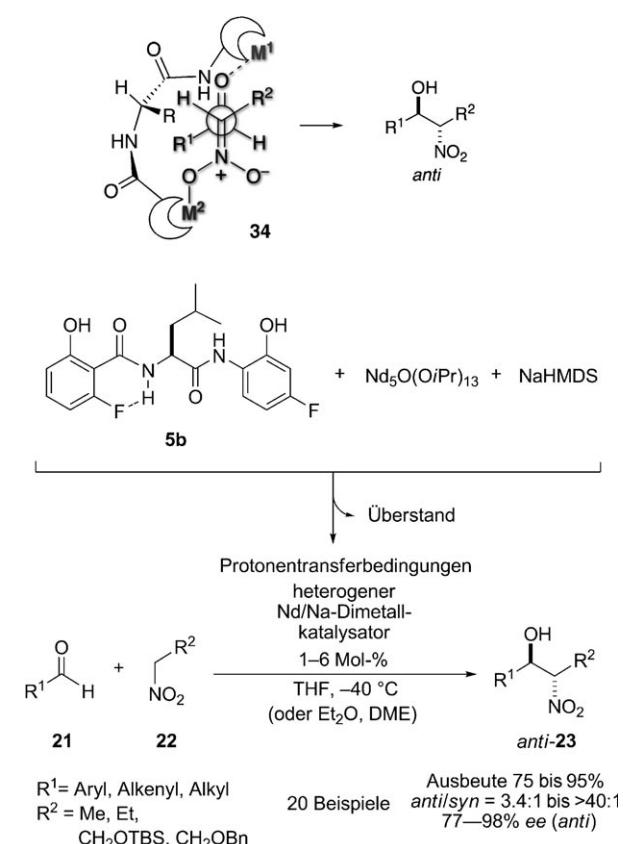
reaktion (Schema 7).^[37] Bedenkt man, dass asymmetrische Monometallkatalysatoren in Nitroaldolreaktionen normalerweise *syn*-selektiv wirken, so scheint die Dimetallstruktur entscheidend dafür zu sein, dass ein zum *anti*-Produkt führender Übergangszustand erreicht wird.^[38] Die weitere Um-



Schema 7. Die *anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit dem zweikernigen Pd/La-Katalysator 30.

wandlung des vom (*S,S*)-Katalysator abgeleiteten Nitroaldolprodukts lieferte $(-)$ -Ritodrin 32 und den β_3 -Adrenozeptoragonisten 33.^[39,40]

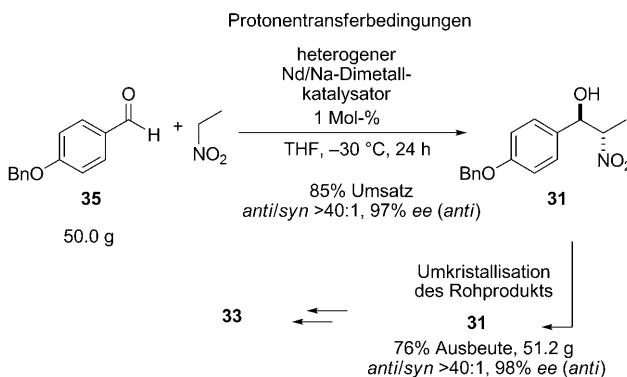
Ein anderer Dimetallkatalysator, der sich ebenfalls als geeignet für diese Umwandlung erwies, enthält den Amidliganden 5b, der eine *meta*-ständige phenolische Hydroxygruppe trägt. Ein Dimetallkomplex von 5b mit einem Sel tenerdmetall und einem Alkalimetall aktiviert Aldehyd und Nitroalkan unabhängig voneinander und erzeugt den *anti*-diastereoselektiven Übergangszustand 34 (Schema 8).^[41]



Schema 8. Die *anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit dem heterogenen Nd/Na-Katalysator. HMDS = Hexamethyldisilazid, DME = 1,2-Dimethoxyethan, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bn = Benzyl.

Fluorosubstituenten am aromatischen Ring sind für die Ste reoselektivität entscheidend, vermutlich weil die konformative Einschränkung des flexiblen Liganden 5b durch eine CH···F-Wasserstoffbrücke die Bildung des Übergangszustands begünstigt.^[42] Interessanterweise ist der Dimetallkomplex von 5b mit Nd₅O(OiPr)₁₃ und NaHMDS unlöslich in THF und wirkt somit als heterogener asymmetrischer Katalysator. Mit diesem System kann eine Vielfalt von Aldehyden und Nitroalkanen in der Nitroaldolreaktion *anti*-selektiv umgesetzt werden. Atomemissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma und Röntgenfluoreszenzanalyse ergeben, dass der heterogene Katalysator sowohl Nd- als auch Na-Kationen enthält und eine polymere Dimetallstruktur mit dem ungefähren Verhältnis 5b/Nd/Na = 1:0.96:1.8 bildet.^[43]

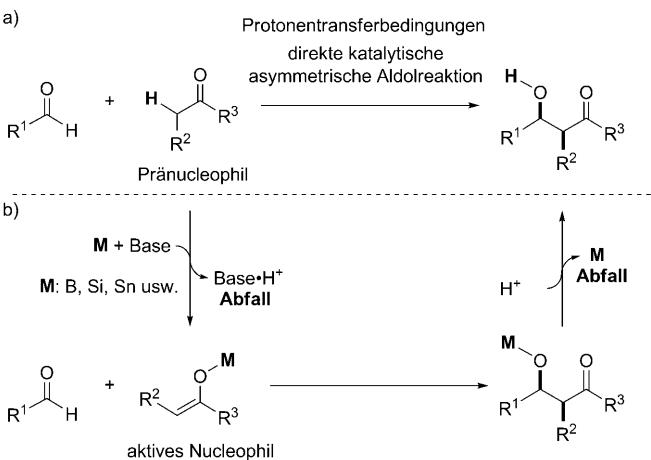
Das Syntheseprotokoll ist einfach durchzuführen, und mit 1 Mol-% Katalysator erhält man das gewünschte *anti*-Nitroaldolprodukt **31** in 76% Ausbeute und mit 98% *ee* nach Umkristallisieren des rohen Reaktionsgemisches. **31** ist ein Schlüsselintermediat in der enantioselektiven Synthese von **33** (Schema 9).^[39]



Schema 9. Beispiel für eine großskalige katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit dem heterogenen zweikernigen Nd/Na-Katalysator.

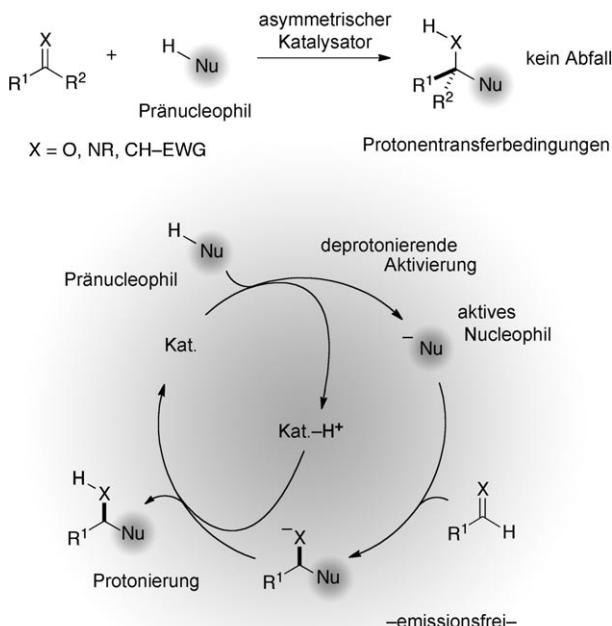
4. Direkte katalytische asymmetrische Addition von weichen Lewis-basischen Kohlenstoff-Pränucleophilen

Direkte katalytische intermolekulare asymmetrische C-C-Bindungsbildungen, in denen aktive Kohlenstoff-Nucleophile in situ erzeugt werden, um dann enantioselektiv an ein Elektrophil zu addieren, haben in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit gefunden – nicht zuletzt wegen der großen Fortschritte bei direkten katalytischen asymmetrischen Aldolreaktionen mit Metall- und Organokatalysatoren (Schema 10).^[44,45] Mit dem Aufkommen der direkten katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion wurde der Einsatz von



Schema 10. a) Direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion und b) Aldolreaktion mit präaktiviertem Nucleophil (Enolat).

vorab gebildeten Metallenolaten oder Silylethern, die in separaten Prozeduren mit stöchiometrischen Reagensmengen hergestellt werden mussten, obsolet (Schema 10b). Im Prinzip verlaufen diese direkten Reaktionen mit 100% Atomökonomie unter Protonentransferbedingungen und bieten somit ein ideales Reaktionssystem für die Herstellung von enantiomerenangereicherten chiralen Bausteinen, ohne dass Abfallprodukte aus den Reagentien anfallen (Schema 11). Der anfängliche Schritt der direkten Reaktion ist die De-



Schema 11. Direkte katalytische asymmetrische Reaktionen durch Protonentransfer. EWG = elektronenziehende Gruppe.

protonierung des Pränucleophils durch den Katalysator zur Bildung eines aktiven carbanionischen Nucleophils; infolgedessen ist die Acidität des Pränucleophils ein entscheidender Faktor, der die Bandbreite an verwendbaren Pränucleophilen in direkten asymmetrischen Reaktionen stark einschränkt. Potenzielle Pränucleophile mit einem hohen pK_s -Wert verlangen zum einen die Verwendung einer starken Brønsted-Base, die unerwünschte Nebenreaktionen auslösen kann, und sie können zum anderen den Protonentransfer im Katalysekreislauf hemmen (und zwar die Protonierung eines intermediären Adduks durch den protonierten Katalysator zur Wiedergewinnung des aktiven Katalysators). Es braucht daher einen mechanistischen Trick, um das pK_s -Problem zu lösen und die Bandbreite der direkten katalytischen asymmetrischen C-C-Bindungsbildungen zu erweitern. Jüngste Forschungen in diese Richtung befassten sich hauptsächlich mit der Verwendung von Kohlenstoff-Pränucleophilen mit niedrigen pK_s -Werten. Im Folgenden fassen wir die Entwicklungen in der weit weniger untersuchten Verwendung von Kohlenstoff-Pränucleophilen mit hohen pK_s -Werten zusammen.

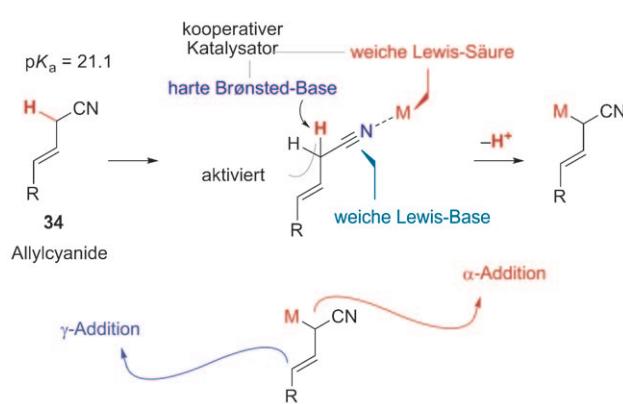
4.1. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Kohlenstoff-Pränucleophilen zur Bildung von vierfach substituierten stereogenen Zentren

Der stereoselektive Aufbau eines vierfach substituierten stereogenen Zentrums unter gleichzeitiger C-C-Bindungsbildung ist ein anspruchsvolles Ziel in der modernen organischen Synthese.^[46] Die katalytische asymmetrische Hydrierung, die die am besten untersuchte und am häufigsten verwendete asymmetrische Katalyse darstellt, bietet keinen Zugang zu dieser Klasse von Verbindungen. Bei der Entwicklung einer entsprechenden Synthesemethode auf der Basis einer direkten katalytischen asymmetrischen Reaktion stößt man auf ein generelles Hindernis, das darin besteht, dass der Katalysator die hohe Aktivierungsbarriere eines sterisch überfrachteten Übergangszustands zur Bildung eines vierfach substituierten Kohlenstoffzentrums überwinden muss. In dieser Hinsicht sind Nitrile vielversprechende Pränucleophile,^[47] weil 1) der weiche Lewis-basische Charakter der Nitrilgruppe die chemoselektive Aktivierung durch einen weichen Lewis-Säure-Katalysator zulässt, wodurch die Acidität des intrinsisch wenig aciden α -Protons von Nitrilen erhöht wird;^[48] 2) die lineare Topologie der Nitrile günstig ist, um in den überfrachteten Übergangszustand des vierfach substituierten stereogenen Zentrums einzutreten; 3) Nitrile leicht verfügbar und genügend stabil für eine einfache Handhabung sind; und 4) Nitrile als maskierte Carbonsäurederivate von Aminen betrachtet werden können, die vielfältige Umwandlungen im Reaktionsprodukt in Aussicht stellen. Tatsächlich ist es kürzlich gelungen, Allylcyanide **34**,^[49] die eine olefinische Gruppe enthalten, die den pK_s -Wert des α -Protons senkt und außerdem im Produkt weiter umgesetzt werden kann, als Pränucleophile in direkten katalytischen asymmetrischen C-C-Bindungsbildungen in Gegenwart eines kooperativen weichen/harten Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysators einzusetzen (Schema 12).^[6] Die weiche Lewis-Säure erhöht chemoselektiv die Acidität des α -Protons im Allylcyanid **34**, das dann durch die harte Brønsted-Base deprotoniert wird. Ein weiterer Vorteil der Allylcyanide **34** ist deren Fähigkeit, ambidente nucleophile Additionen einzugehen: Je nach

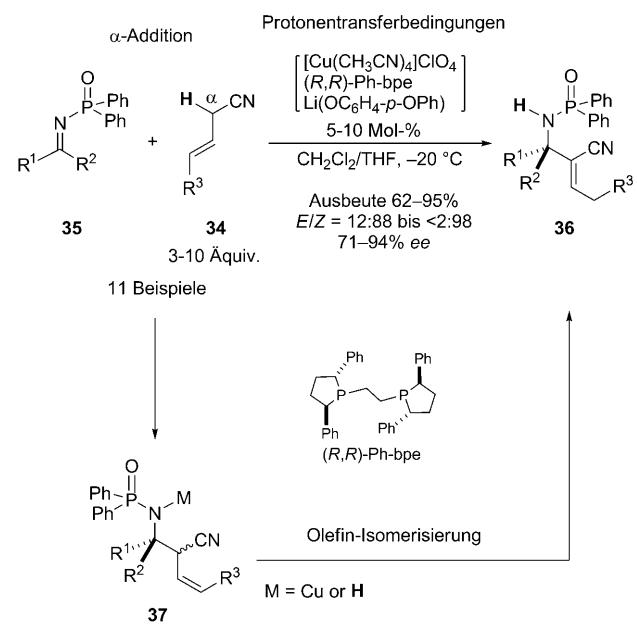
Elektrophil findet α -Addition oder γ -Addition statt, sodass vielfältige Reaktionsmuster möglich sind.

4.1.1. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Allylcyaniden an Ketoimine

Die enantioselektive Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Ketoimine bietet einen effizienten Zugang zu enantiomerenangereicherten α -tertiären Aminen. Eine Reihe von Katalysatorsystemen wurde gefunden, die diese Umwandlung auf hoch enantioselektive Weise ausführen können, jedoch kommen in fast allen diesen Fällen starke metallorganische Nucleophile zum Einsatz. Diese sind vermutlich nötig, um die hohe Aktivierungsbarriere bei der Umsetzung der sehr unreaktiven und sterisch anspruchsvollen Ketoimine zu überwinden.^[50] Die Methoden erfordern einen separaten Schritt für die Herstellung des aktiven metallorganischen Nucleophils, der mindestens stöchiometrische Mengen eines Metallreagens und einer Base benötigt, sodass die Atomökonomie beträchtlich verringert ist. Umwandlungen, die unter Protonentransferbedingungen ablaufen, waren auf spezielle Pränucleophile wie Cyanwasserstoff^[51] oder hoch reaktive Ketoimine^[52] beschränkt. Bei diesen Versuchen erwiesen sich die Allylcyanide **34** als geeignete Kohlenstoff-Nucleophile in der direkten katalytischen asymmetrischen Reaktion. Für die direkte Addition von **34** an *N*-Dpp-Ketoimine **35** (*N*-Dpp = *N*-Diphenylphosphanoyl)^[53] wurde ein kooperativer weicher/harter Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator bestehend aus dem kationischen Kupferkomplex $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$, dem Bisphosphanligand (*R,R*)-Ph-bpe und $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4-p\text{-OPh})$ als wirksame Spezies für die katalytische Erzeugung des aktiven Kohlenstoff-Nucleophils und die anschließende enantioselektive Addition an **35** identifiziert (Schema 13).^[54-56] Die Reaktion lief bei -20°C unter aus-



Schema 12. Katalytische Bildung eines aktiven Kohlenstoff-Nucleophils aus Allylcyaniden **34** durch einen kooperativen weichen/harten Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator.



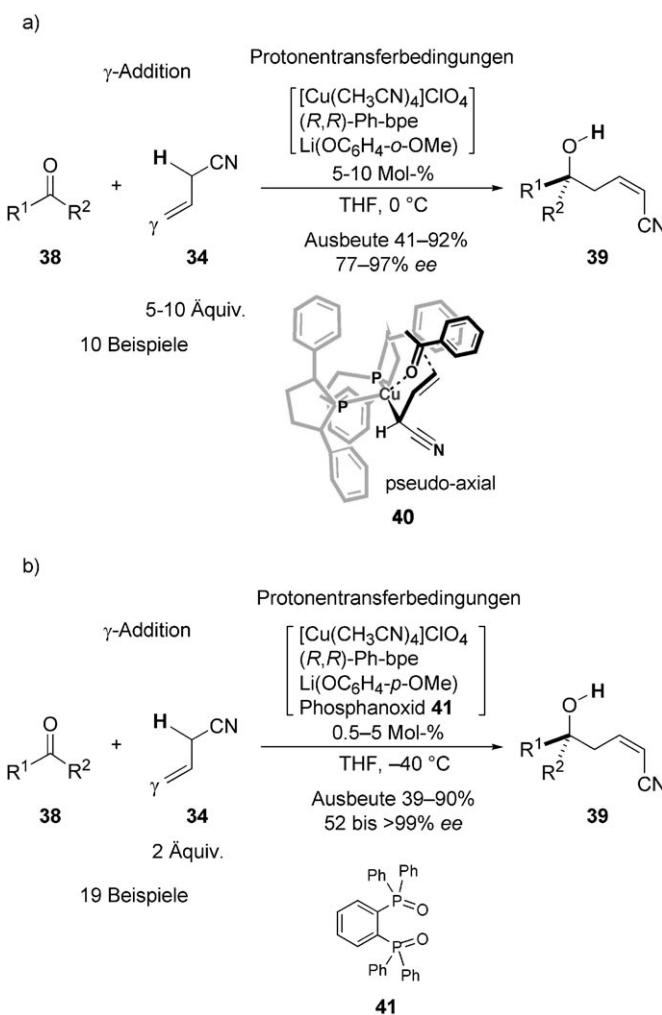
Schema 13. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Allylcyaniden **34** an *N*-Dpp-Ketoimine. **bpe** = 1,2-Bis(2,5-diphenylphospholano)ethane.

schließlicher α -Addition ab und lieferte das α,β -ungesättigte Nitril **36** durch Olefin-Isomerisierung des intermediären Addukts **37**.

4.1.2. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Allylcyaniden an Ketone

Während bei der Reaktion der Allylcyanide **34** mit Ketooiminen **35** eine α -Addition beobachtet wurde, verlief die analoge direkte Reaktion mit dem Keton **38** in Gegenwart eines ähnlichen Katalysatorsystems unter γ -Addition. Die Umsetzung ergab den tertiären Alkohol **39** mit einer charakteristischen Z-konfigurierten Olefingruppe (Schema 14a).^[57] Die unterschiedliche Regioselektivität wurde mit

tertiären Alkoholen,^[58] wurde bisher aber nur in Einzelfällen genutzt.^[59,60] Die Methode wurde weiterentwickelt durch die Einführung des Bisphosphinoxids **41** als harter Lewis-Base,^[61] sodass ein ternäres kooperatives Katalysatorsystem bestehend aus einer weichen Lewis-Säure, einer harten Brønsted-Base und einer harten Lewis-Base resultierte (Schema 14b).^[62] Ausführliche mechanistische Studien ergaben, dass die dritte Komponente, das Bisphosphinoxid **41**, bevorzugt an das Li-Kation koordiniert. Auf diese Weise wird die Brønsted-Basizität von $(OC_6H_4-p\text{-OMe})$ erhöht^[63] und die geschwindigkeitsbestimmende Deprotonierung in bemerkenswertem Ausmaß beschleunigt. 0.5 Mol-% des ternären Katalysatorsystems genügten, um eine beträchtliche Bandbreite von Substraten umzusetzen.

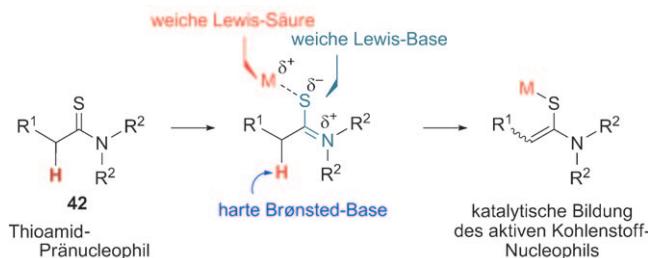


Schema 14. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Allylcyanid **34** an Ketone.

dem sechsgliedrigen Übergangszustand **40** erklärt, in dem die Nitrilgruppe eine pseudo-axiale Position besetzt, um der sterischen Hinderung mit dem (*R,R*)-Ph-bpe-Liganden zu entgehen. Die direkte katalytische asymmetrische Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Ketone unter Protonentransferbedingungen bietet Zugang zu präparativ wertvollen

4.2. Direkte katalytische asymmetrische Addition von Thioamid-Pränucleophilen

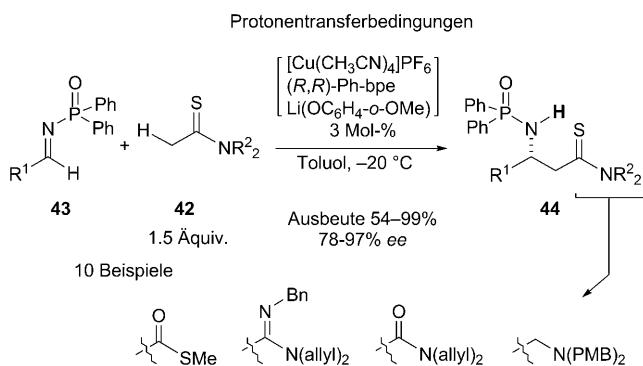
Die Verwendung von Carbonyl-basierten Pränucleophilen auf der Carbonsäure-Oxidationsstufe ist ein langwährendes Problem im Bereich der direkten katalytischen asymmetrischen intermolekularen C-C-Bindungsbildung. Die niedrige Acidität des α -Protons, die diese Klasse von Verbindungen kennzeichnet, hemmt die deprotonierende Enolat-Bildung im einleitenden Schritt der Reaktion.^[64] Die oben beschriebene Strategie der chemoselektiven Aktivierung durch die Wechselwirkung zwischen weichen Lewis-Säuren und -Basen wurde auf die Aktivierung von Thioamiden **42** übertragen, die Carbonyl-basierte Pränucleophile mit weichem Lewis-Base-Charakter am Schwefelatom darstellen. Obwohl Thioamide als besonders nützliche Ausgangsverbindungen für die Synthese heterocyclischer Verbindungen gelten,^[65] gibt es nur vereinzelte Studien zur Verwendung als Pränucleophile.^[66] Die enantioselektive Aldolreaktion von Thioamiden **42** wurde 1989 durch Mukaiyama et al. erschlossen,^[67] allerdings erforderte die Erzeugung des Thioamids stöchiometrische Mengen einer starken Base. Die katalytische Bildung des Thioamidenolats lässt sich durch einen kooperativen weichen/harten Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator bewirken. Dabei koordiniert das Schwefelatom des Thioamids chemoselektiv an die weiche Lewis-Säure, um die Acidität des α -Protons zu erhöhen, sodass eine leichte Deprotonierung unter milden basischen Bedingungen zur Bildung des Thioamidenolats gelingt (Schema 15).



Schema 15. Katalytische Bildung eines aktiven Kohlenstoff-Nucleophils aus Thioamiden **42** durch einen kooperativen weichen/harten Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator.

4.2.1. Direkte katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion von Thioamiden

Die direkte katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion hat als eine atomökonomische Methode zur Synthese von enantiomerenreichen β -Aminocarbonylverbindungen vermehrt Aufmerksamkeit gefunden.^[68] Pränucleophile mit niedrigem pK_s -Wert, wie Ketone und Aldehyde, können in Gegenwart sowohl von Metall- als auch Organokatalysatoren erfolgreich eingesetzt werden. Die Verwendung von Carboxylat-Pränucleophilen erweitert den Anwendungsbereich der Reaktion, und ein besonders erfolgreiches Beispiel ist die direkte katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion von Trifluorethylthioestern (45 % ee).^[69] Mit dieser Umwandlung konnte erstmalig die katalytische Bildung eines Thioamidenolats demonstriert werden, wobei ein kooperativer weicher/harter Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator bestehend aus $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, (*R,R*)-Ph-bpe und $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}o\text{-OMe})$ zum Einsatz kam.^[70] Unter milden basischen Bedingungen wird das Thioamidenolat durch die weiche Lewis-Säure Cu^1 , die einen chiralen Bisphosphanliganden trägt, erzeugt. Das so gebildete chirale Cu-Thioamidenolat nimmt an einer enantioselektiven C-C-Bindungsbildung mit dem *N*-Dpp-Aldimin **43** teil^[53] und liefert das Mannich-Produkt **44** unter Protonentransferbedingungen (Schema 16). Ein *anti*-diastereoselektiver Verlauf wurde be-



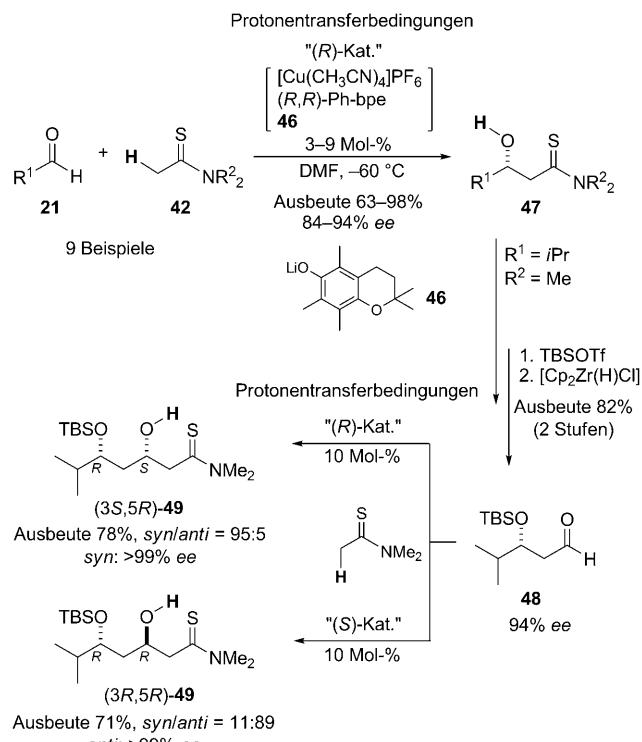
Schema 16. Katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion von Thioamiden **42**. PMB = *p*-Methoxybenzyl.

obachtet, wenn die Reaktion mit dem von Propionsäure abgeleiteten Thiomamid als Pränucleophil ausgeführt wird. Die vielseitige Umwandlung der Thiomamidgruppe in Thioester, Amidine, Amide und Amine belegt das Synthesepotenzial dieser Methode.^[70] In neueren Studien wurden auch Amide als Pränucleophile in der Mannich-Reaktion mit *N*-Tosyliminen in Gegenwart von katalytischem $\text{iPr}_3\text{SiOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ eingesetzt. Durch Verwendung des $\text{CuOTf}/\text{tol-BINAP}$ -Katalysators ($\text{OTf} = \text{CO}_3\text{CF}_3$, BINAP = 2,2'-Bis(*di-p*-tolylphosphoryl)-1,1'-binaphthyl) konnte das Verfahren auf eine enantioselektive Version ausgedehnt werden (69 % ee).^[71]

4.2.2. Direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion von Thioamiden

Die Aldolreaktion ist eine verbreitete Reaktion, die sowohl für biochemische Umwandlungen als auch in der chemischen Synthese sehr häufig genutzt wird. Daher gab es intensive Bestrebungen, direkte katalytische asymmetrische Versionen dieser Reaktion einzuführen.^[45] Ähnlich wie bei der Mannich-Reaktion waren Ketone und Aldehyde die ersten Pränucleophile, die in der direkten Aldolreaktion eingesetzt wurden.^[44] Beide bilden bereitwillig Enolate unter milden basischen Bedingungen. Weniger acide Donorsubstrate auf der Carbonsäure-Oxidationsstufe sind unter katalytischen Bedingungen reaktionsträge und erfordern normalerweise einen separaten Präaktivierungsschritt.^[64] Carboxylatderivate, die eine starke elektronenziehende Gruppe^[72] oder eine Vinylgruppe in der α -Position tragen, erleichtern den Enolisierungsprozess und sind effektive Pränucleophile in der direkten Aldolreaktion,^[64c] allerdings ist das Substratspektrum begrenzt. Jüngste Fortschritte auf diesem Gebiet erbrachten die Entwicklung einer direkten katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion von Thiazolidinthion in Gegenwart eines chiralen Bisoxazolin-Nickelkatalysators mit überstöchiometrischen Zusätzen einer Base und eines Silylierungsreagens.^[64e] Ein *N*-Boc-aktiviertes Amid ermöglichte die direkte katalytische Aldolreaktion durch einen Bariumaryloxid-Katalysator unter intramolekularem Transfer einer *tert*-Butoxycarbonylgruppe und der Bildung eines sekundären Alkohols. Die Enantioselektivität der Reaktion war allerdings niedrig (33 % ee).^[64b]

In diesem Zusammenhang ist die direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion von Carboxylat-Pränucleophilen von größtem Interesse, und Thioamid-Pränucleophile **42** erwiesen sich als nützliche Ausgangsverbindungen. Die katalytische Bildung von Thioamidenolaten und deren nachfolgende Addition an Aldehyde **21** wurde durch einen kooperativen weichen/harten Lewis-Säure/Brønsted-Base-Katalysator bestehend aus $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, (*R,R*)-Ph-bpe und dem Li-Aryloxid **46** unter Bildung der enantiomerenreichen β -Hydroxythioamide **47** erreicht (Schema 17).^[73] Das Lewis-basische Lösungsmittel DMF war entscheidend für den katalytischen Umsatz. Seine Wirkung besteht vermutlich darin, den Protonenaustausch an einem metastabilen Cu-Aldolat zu beschleunigen. Die erhöhte Basizität des Li-Aryloxids **46**, das elektronenschiebende Substituenten und eine konformativ eingeschränkte cyclische Ethergruppe aufweist, erwies sich ebenfalls als wichtig für die Deprotonierung des aktivierten Thioamids **42**. Aliphatische Aldehyde mit einem acideren α -Proton können ebenfalls in der Reaktion eingesetzt werden. In diesem Fall tritt keine Selbstkondensation auf, was die hohe Chemoselektivität dieser direkten Aldolreaktion bestätigt. Die Reduktion der Thioamidgruppe ergab den Aldehyd **48**, der einer zweiten direkten Aldolreaktion mit entweder dem (*R*)- oder dem (*S*)-Katalysator unterzogen wurde und mit hoher katalysatorkontrollierter Stereoselektivität das *syn*- bzw. *anti*-Diol **49** lieferte. Diese iterative direkte Aldolmethode wurde zum stereoselektiven Aufbau einer 1,3-Polyolstruktur genutzt, einem in Naturstoffen weit verbreiteten Strukturmotiv.^[74,75]



Schema 17. Katalytische asymmetrische Aldolreaktion von Thioamiden 42 und ihre Anwendung in der stereoselektiven Synthese von 1,3-Diolen. Cp = C₅H₅.

5. Schlussfolgerungen

In den letzten 30 Jahren wurde unser Repertoire an chemischen Werkzeugen durch viele asymmetrische Katalysatoren ergänzt, die die effiziente Synthese einer Vielzahl von enantiomerenangereicherten Verbindungen ermöglichen. Mit Blick auf Nachhaltigkeit in der Chemie ist die asymmetrische Katalyse ein zentrales Konzept, das auch weiterhin wachsende Aufmerksamkeit erfahren wird. Ein anderer Aspekt, der besondere Aufmerksamkeit verdient, ist die Atomökonomie, mit dem Ziel, den Einsatz von Reagentien und die Bildung von unerwünschten Abfallprodukten zu minimieren. Die sorgfältige Kombination dieser beiden Konzepte der asymmetrischen Katalyse und der Atomökonomie wird ohne Frage wichtige Fortschritte in der Synthesekemie mit sich bringen.

Wir danken allen unseren Mitarbeitern, deren Namen im Literaturteil genannt sind. Unsere Forschungen wurden unterstützt durch: MEXT (Grant-in-Aid for Specially Promoted Research) und JSPS (Grant-in-Aid for Scientific Research (S)).

Eingegangen am 6. Februar 2011
Online veröffentlicht am 21. April 2011

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, A. H. Yamamoto), Berlin, Springer, **1999**, und **2003** (Supplement I); b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**; c) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: K. Mikami, K. Lautens), Wiley, New York, **2007**; d) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**; e) E. J. Corey, L. Kürti, *Enantioselective Chemical Synthesis*, Direct Book Publishing, Dallas, **2010**.
- [2] *Handbook of Green Chemistry-Green Catalysis* (Hrsg.: P. T. Anastas, R. H. Crabtree), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [3] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [4] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [5] T. D. Machajewski, C.-H. Wang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375.
- [6] Ausgewählte Übersichten zur kooperativen Katalyse: Lewis-Säure/Brønsted-Base: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; b) S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 60. Lewis-Säure/Lewis-Base: c) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett* **2005**, 1491; d) D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lecatka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655. Lewis-Säure/Brønsted-Säure und Lewis-Säure/Lewis-Säure: e) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; f) H. Yamamoto, K. Futatsugi in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. Heterogene Katalyse: g) J.-K. Lee, M. C. Kung, H. H. Kung, *Top. Catal.* **2008**, *49*, 136. Kooperative metallorganische Katalyse: h) Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
- [7] a) J.-P. Genet, C. Greck, D. Lavergne in *Modern Amination Methods* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 65–102; b) K. Krohn in *Organic Synthesis Highlights*, Wiley-VCH, Weinheim, **1991**, S. 45–53.
- [8] a) T. Negoro, M. Murata, S. Ueda, B. Fujitani, Y. Ono, A. Kuromiya, M. Komiya, K. Suzuki, J.-I. Matsumoto, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118; b) M. Kurono, I. Fujiwara, K. Yoshida, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8216; c) V. Bril, R. A. Buchanan, *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2369; d) M. Kurono, A. Fujii, M. Murata, B. Fujitani, T. Negoro, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 338; e) N. Giannoukakis, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2006**, *7*, 916; f) T. Matsumoto, Y. Ono, M. Kurono, A. Kuromiya, K. Nakamura, V. Bril, *J. Pharmacol. Sci.* **2008**, *107*, 231.
- [9] Allgemeine Übersichten: a) J.-P. Genet, C. Greck, *Synlett* **1997**, 741; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747.
- [10] Übersichten zur katalytischen asymmetrischen elektrophilen Aminierung von Carbonylverbindungen: a) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975; b) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377; c) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292; d) C. Cativela, M. Ordóñez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1.
- [11] Erstes Beispiel einer katalytischen asymmetrischen α -Aminierung von Carbonylverbindungen: a) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452; b) D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595.
- [12] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung von Metallkatalysatoren: a) M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367; b) S. Ma, N. Jiao, Z. Zheng, Z. Ma, Z. Lu, L. Ye, Y. Deng, G. Chen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2193; c) C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadeppohl, L. H. Gabe, *Chem. Commun.* **2005**, 5115; d) L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5772; e) Y. K. Kim, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4565; f) J. Comelles, A. Pericas, M.

- Moreno-Mañas, A. Vallribera, G. Drudis-Solé, A. Lledos, T. Parella, A. Roglans, S. García-Granda, L. Roces-Fernández, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2077; g) Y. Hasegawa, M. Watanabe, I. D. Gridnev, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2158; h) J. Y. Mang, D. G. Kwon, D. Y. Kim, *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 259; i) T. Ikariya, I. D. Gridnev, *Chem. Rec.* **2009**, 9, 106; j) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, K. Shen, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6632.
- [13] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung von Organokatalysatoren: a) S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8120; b) P. M. Pihko, A. Pohjakallio, *Synlett* **2004**, 2115; c) X. Liu, X. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, 7, 167; d) X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *Synlett* **2006**, 137; e) M. Terada, M. Nakano, H. Ube, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16044; f) Y. Liu, R. Melgar-Fernandez, E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1522; g) S. H. Jung, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5527; h) R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem. 2008*, 120, 9608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9466; i) Q. Lan, X. Wang, R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3280; j) X. Liu, B. Sun, L. Deng, *Synlett* **2009**, 1685; k) L. Cheng, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3874; l) H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2028.
- [14] a) R. Huisgen, F. Jakob, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 590, 37; elektrophile Aminierung mithilfe von Azodicarboxylaten: b) O. Diels, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1922**, 429, 1; c) O. Diels, H. Behncke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 653; allgemeine Übersicht zur Verwendung von Azodicarboxylaten in C-N-Bindungsbildungen: d) V. Nair, A. T. Biju, S. C. Mathew, B. P. Babu, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 810.
- [15] T. Mashiko, K. Hara, D. Tanaka, Y. Fujiwara, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11342.
- [16] Ausgewählte Beispiele für die asymmetrische Katalyse mit niedermolekularen Peptiden: a) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. C. Snapper, *Nature* **2006**, 443, 67; b) C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16454; Übersichten: c) A. H. Hoveyda, A. W. Hird, M. A. Kacprzynski, *Chem. Commun.* **2004**, 1779; d) J. T. Blank, S. J. Miller, *Biopolymers* **2006**, 84, 38; e) E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759.
- [17] Weitere Beispiele für asymmetrische Katalyse mit Seltenerdmetall-Amidkatalysatoren: a) A. Nishida, M. Yamanaka, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1555; Y. Sudo, D. Shirasaki, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12588.
- [18] Weitere Anwendungen des chiralen Liganden **5a**: a) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5630; b) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3779; c) Y. Kawato, N. Takahashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1484; d) A. Matsuzawa, A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5036.
- [19] $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (99.9% Reinheit, US\$186.5/500 g) ist billiger als $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, Handbook of Fine Chemicals, 2009–2010).
- [20] a) T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2725; b) M. Shibasaki, N. Kumagai, T. Mashiko, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2009**, 12, 862.
- [21] a) T. Watanabe, T. Kawabata, *Heterocycles* **2008**, 76, 1593; b) B. M. Trost, M. Osipov, G. Dong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1276.
- [22] Katalytische asymmetrische Fluorierung von *N*-unsubstituierten α -*tert*-Butoxycarbonyllactamen: a) T. Suzuki, T. Oto, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 246; Beispiel für eine teilweise erfolgreiche 1,4-Reduktion eines ungesättigten primären Amids mit anschließender enantioselektiver Protonierung durch asymmetrische Katalysatoren (bis zu 50% ee): b) Y. Ohtsuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 967; Übersicht zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung von primären Amiden: c) M.-X. Wang, *Top. Catal.* **2005**, 35, 117, zit. Lit.
- [23] Diastereoselektive Reaktionen von α -Alkoxy carbonylamiden mit unsubstituiertem Stickstoffatom: M. C. Kozlowski, E. S. DiVirgilio, K. Malolanarasimhan, C. A. Mulrooney, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3599; zur katalytischen Umwandlung solcher α -Alkoxy carbonylamide: J. Zhang, K. D. Sarma, T. T. Curran, D. T. Belmont, J. G. Davidson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5890.
- [24] T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14990.
- [25] F. Berhal, S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1915.
- [26] Isolierung und Totalsynthese von Mycestericin F und G: a) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 216; b) S. Sasaki, R. Hashimoto, M. Kiuchi, K. Inoue, T. Ikumoto, R. Hirose, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, T. Fujita, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 420; c) T. Fujita, N. Hamamichi, M. Kiuchi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, K. Inoue, R. Hirose, M. Yoneta, S. Sasaki, K. Chiba, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 846; d) T. Fujita, N. Hamamichi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, M. Kiuchi, M. Node, R. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8599; e) K. Shibata, K. Shingu, V. P. Vasilev, K. Nishide, T. Fujita, M. Node, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2791.
- [27] a) L. Henry, C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265; allgemeine Übersichten zur asymmetrischen Nitroaldolreaktion: b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, 57, 915; c) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3315; d) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
- [28] H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7388.
- [29] a) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894; b) T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3595; c) Y. Sohtome, N. Takemura, K. Takada, R. Takagi, T. Iguchi, K. Nagasawa, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1150; d) T. Arai, R. Takashita, Y. Endo, M. Watanabe, A. Yanagisawa, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4903; teilweise erfolgreiche Beispiele von *syn*-selektiven katalytischen asymmetrischen Nitroaldolreaktionen: e) J. Yoshimoto, C. A. Sandoval, S. Saito, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1294; f) H. Y. Kim, K. Oh, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5682.
- [30] Eine *anti*-selektive Nitroaldolreaktion mit Silylnitronaten: a) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101; eine *anti*-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit Silylnitronaten: b) T. Risgaard, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 153; c) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054.
- [31] Teilweise erfolgreiche Beispiele von *anti*-selektiven katalytischen asymmetrischen Nitroaldolreaktionen: a) G. Blay, L. R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725; b) H. Ube, M. Terada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3895; c) A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1313; d) G. Blay, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3058; *anti*-selektive Nitroaldolreaktion von Benzaldehyd mit Hydroxynitrillyase als Katalysator: e) T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skranc, D. Mink, H. Griengl, *Angew. Chem. 2006*, 118, 3532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3454; f) M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc, H. Griengl, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1445.
- [32] D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12392.
- [33] D. Uraguchi, S. Nakamura, T. Ooi, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7562.

- [34] a) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, 5, 30; b) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, 5, 606.
- [35] Eine Übersicht: M. Shibasaki, S. Matsunaga, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, 68, 1142.
- [36] Ähnliche Versuche zur Entwicklung difunktioneller asymmetrischer Katalysatoren auf der Basis von Schiff-Base-Komplexen: a) V. Annamalai, E. F. DiMauro, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1973; b) G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9928; c) W. Li, S. S. Thakur, S.-W. Chen, C.-K. Shin, R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3453, zit. Lit.
- [37] S. Handa, K. Nagawa, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3230.
- [38] Übersichten zur kooperativen Dimetallkatalyse: a) *Multimetalloc Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Shibasaki, Y. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 269; c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2027.
- [39] N. Yamazaki, Y. Fukuda, Y. Shibasaki, T. Niizato, I. Kosugi, S. Yoshioka, US Patent 5,449,694, **1995**.
- [40] N. Tanaka, T. Tamai, H. Mukaiyama, A. Hirabayashi, H. Muranaka, M. Sato, M. Akahane, Patent WO00/02846, **1999**.
- [41] a) T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 272; b) T. Nitabaru, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13860.
- [42] a) C. Li, Y.-Y. Zhu, H.-P. Yi, C.-Z. Li, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, Y.-H. Yu, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9990; b) K. Tomita, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Biopolymers* **2008**, 90, 503, zit. Lit.
- [43] Übersichten über Metall-organische Gerüststrukturen mit chiralen Katalysatoren: a) A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 115, 473; b) O. M. Yaghi, H. Li, C. Davis, D. Richardson, T. L. Groy, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 474; c) P. J. Hagrman, D. Hagrman, J. Zubieto, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2638; d) A. J. Blake, N. R. Champness, P. Hubberstey, W.-S. Li, M. A. Withersby, M. Schroder, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 183, 117; e) B. Moulton, M. J. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1629; f) B. Kesani, W. B. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 246, 305; g) M. Studer, H. U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 45; h) O. M. Yaghi, M. O'Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, *Nature* **2003**, 423, 715; i) L. X. Dai, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5726; j) T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4863. Ausgewählte Beispiele von „selbsttragenden“ chiralen Katalysatoren in Form von Metall-organischen Gerüststrukturen: k) T. Sawaki, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4793; l) J. S. Seo, D. Whang, H. Lee, S. I. Jun, J. Oh, Y. J. Jeon, K. A. Kim, *Nature* **2000**, 404, 982; m) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 114900; n) S. Takizawa, H. Somei, D. Jayaprakash, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5711; o) H. Guo, X. Wang, K. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2009; p) Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7694.
- [44] Frühe Beispiele für direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktionen: a) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871; b) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168; c) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; d) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003; e) R. Mahrwald, B. Ziemer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4459.
- [45] Übersichten zur direkten katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion: a) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595; b) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; c) *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Berlin, **2004**; d) S. Mukherjee, W. J. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471; e) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600.
- [46] a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388; b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591; c) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5363; d) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; e) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969; f) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583.
- [47] a) S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Org. React.* **1984**, 31, 1; b) F. F. Fleming, P. S. Iyer, *Synthesis* **2006**, 893.
- [48] a) N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13632; b) L. Fan, O. V. Ozerov, *Chem. Commun.* **2005**, 4450; c) A. Goto, K. Endo, Y. Ukai, S. Irle, S. Saito, *Chem. Commun.* **2008**, 2212.
- [49] Beispiele für die Verwendung von Allylcyaniden als Pränucleophile in racemischen Reaktionen: a) P. B. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 426; b) J. Aydin, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2881.
- [50] Aktuelle Übersichten: a) O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873; b) M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2853.
- [51] a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012; c) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759.
- [52] W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4476.
- [53] Eine Übersicht: S. M. Weinreb, R. K. Orr, *Synthesis* **2005**, 1205.
- [54] R. Yazaki, T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14477.
- [55] Ausgewählte Beispiele von katalytischen asymmetrischen C-C-Bindungsbildungen mit Cu-Alkoxiden: a) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837; b) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124; c) Y. Suto, R. Tsuji, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3757; d) R. Wada, T. Shibuguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7687; e) R. Motoki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2997; f) Y. Asano, K. Hara, H. Ito, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3901.
- [56] Ein teilweise erfolgreiches Beispiel (mäßige Ausbeute, lange Reaktionszeit) einer katalytischen asymmetrische Aza-Henry-Reaktion von Nitromethan und *N*-Tosylketoinen unter Protonentransferbedingungen: C. Tan, X. Liu, L. Wang, J. Wang, X. Feng, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5305. Nach Einreichung dieses Manuskripts wurde eine katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion von Trifluormethylketonen beschrieben: C. Palacio, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1298.
- [57] R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3195.
- [58] Übersichten zur katalytischen asymmetrischen Synthese von tertiären Alkoholen: a) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688; b) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis* **2008**, 1647; c) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963; d) S. Adachi, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3661; ein allgemeines und effizientes Protokoll für die Synthese von enantiomerenreichen tertiären Alkoholen: e) J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, 456, 778.
- [59] Beispiele für die katalytische asymmetrische Addition an Ketone mit anschließender Hydrierung: a) H. W. Lam, P. M. Jonsuu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4225; b) J.-R. Kong, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 718; c) J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292; d) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16448; e) T. Shiomi, H. Nishiyama, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1651; f) J. F. Bower, I. S. Kim,

- R. L. Patman, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 36; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34.
- [60] a) A. Chmura, G. M. van der Kraan, L. M. van Langen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1655; b) J. von Langermann, A. Mell, E. Paetzold, T. Daußmann, U. Kragl, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1418; c) S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872.
- [61] M. Hatano, E. Takagi, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4527.
- [62] R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5522.
- [63] Eine ausführliche Übersicht zur Lewis-Base-Katalyse: a) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560, zit. Lit.
- [64] a) Beispiele für direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktionen mit Aldoldonoren auf der Carbonsäure-Oxidationsstufe ohne elektronenziehende α -Substituenten: Alkylnitrile: Lit. [55c]; aktivierte Amide: b) S. Saito, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704; β,γ -ungesättigte Ester: c) A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10842; 5H-Oxazol-4-one: d) T. Misaki, G. Takimoto, T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286; direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion von Thiazolidinethionen, bei der eine stöchiometrische Menge des Silylierungsreagens erforderlich war: e) D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706.
- [65] T. S. Jagodzinski, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197, zit. Lit.
- [66] Ausgewählte Beispiele für die Verwendung eines Thioamids als Pränuclophil in diastereoselektiven C-C-Bindungsbildungen mit stöchiometrischen Reagensmengen: a) Y. Tamaru, T. Harada, S. Nishi, M. Mizutani, T. Hioki, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7806; b) C. Goasdoue, N. Goasdoue, M. Gaudemar, M. Mladenova, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 279.
- [67] N. Iwasawa, T. Yura, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1197.
- [68] Übersichten zu direkten Mannich-Reaktionen: a) M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356; *Angew. Chem. Int. Ed.*
- 2006**, *45*, 348; b) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; c) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29. Allgemeine Übersichten zu katalytischen asymmetrischen Mannich-Reaktionen: d) S. Kobayashi, M. Ueno in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2003**, Kap. 29.5, S. 143; e) G. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541.
- [69] N. Utsumi, S. Kitagaki, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3408.
- [70] Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026.
- [71] S. Kobayashi, H. Kiyohara, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708.
- [72] Es gibt unzählige Beispiele für direkte Aldolreaktionen von Aldoldonoren mit elektronenziehenden α -Substituenten, die unter milden basischen Bedingungen leicht enolisiert werden. Bahnbrechende Arbeiten für die Verwendung von α -Isocyanacetaten: H. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- [73] a) M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244; b) M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1688.
- [74] Übersichten: a) S. Masamune, W. Choy, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 47; b) T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635; c) C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9; d) C. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1375; e) S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557.
- [75] Ausgewählte Beispiele für die stereoselektive Synthese von 1,3-Polyolen durch katalytische asymmetrische C-C-Bindungsbildung: a) S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, S. S. Sultana, M. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9299; b) Z. Zhang, S. Aubry, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3077; c) Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5018; d) A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112.