

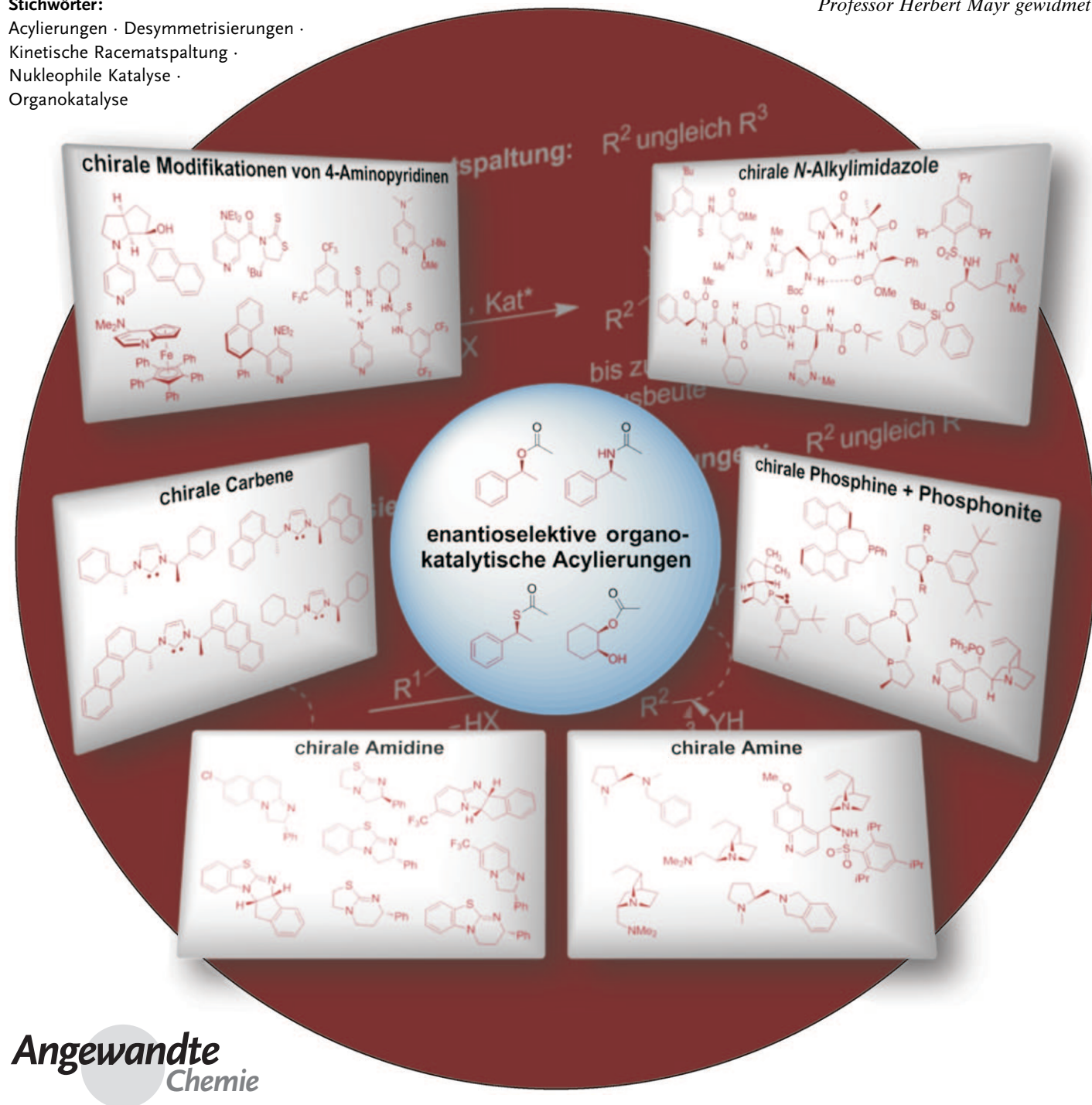
Organokatalytischer, enantioselektiver Acyltransfer auf racemische sowie *meso*-Alkohole, -Amine und -Thiole**

Christian E. Müller und Peter R. Schreiner*

Stichwörter:

Acylierungen · Desymmetrisierungen ·
Kinetische Racematspaltung ·
Nukleophile Katalyse ·
Organokatalyse

Professor Herbert Mayr gewidmet



Der Acyltransfer ist ein Paradebeispiel für den Transfer funktioneller Gruppen, sowohl in der Natur als auch im chemischen Labor. Acylierungen sind am Aufbau komplexer natürlicher Moleküle beteiligt und spielen eine entscheidende Rolle für den biologischen Energietransport. Die Charakterisierung kovalenter Acyl-Enzym-Intermediate trieb sowohl mechanistische Studien als auch die Entwicklung biomimetischer Verfahren an. Folglich verwendeten Chemiker zunächst die Werkzeuge der Natur in Form von Enzymen und natürlichen Alkaloiden als Katalysatoren, um schließlich eine Vielzahl kleiner, synthetischer Moleküle für den selektiven Acyltransfer zu entwickeln. Anders als die Natur nutzen Chemiker praktische Acylierungsreaktionen für die Stereoselektion und zum Schutz funktioneller Gruppen. Die Zahl der Studien zum Acyltransfer hat in den letzten 15 Jahren deutlich zugenommen. Dieser Aufsatz beschreibt diese Entwicklungen mit einem Schwerpunkt auf den im Titel genannten Substanzklassen.

1. Einleitung

Unter den sehr erfolgreichen und präparativ relevanten enantioselektiven organokatalytischen Transformationen^[1,2] ist der Acylgruppentransfer eine der häufigsten.^[3] Die Gründe hierfür sind vielfältig: Typische Acylierungsreagentien wie Anhydride, Carbonsäurehalogenide und Carbonsäuren sind kommerziell erhältlich und einfach in der Handhabung; Reaktionen können unter milden Bedingungen durchgeführt werden, und eine Vielzahl an Katalysatoren wurde bereits entwickelt. Die Identifizierung neuer Organokatalysatoren ist ein intensiv bearbeitetes Forschungsgebiet, und man ist dabei, im Zuge der Anwendung dieser Katalysatoren auf eine immer größere Zahl an Substraten viele mechanistische Details aufzuklären. Der vorliegende Aufsatz soll den Status quo organokatalytischer Acyltransferreaktionen präsentieren, um diese wichtige Transformation perspektivisch darzustellen und um Anreize zur Entwicklung neuer Katalysatoren zu setzen. Wo immer möglich, zeigen wir mechanistische Details zu den selektiven Acyltransfers. Zudem vergleichen wir die Mitglieder der einzelnen Katalysatorfamilien, wenn sie für ähnliche Reaktionen verwendet wurden. In diesem Aufsatz beschränken wir uns auf den Acyltransfer auf racemische Alkohole, Amine und Thiole sowie entsprechende *meso*-Derivate – die Öffnung von *meso*-Anhydriden^[1–4] und Umlagerungen^[1–3] (z. B. Steglich-Umlagerungen) werden nicht behandelt. Metall-^[5] und enzymkatalysierte Acylierungen^[6] werden bereits an anderer Stelle zusammenfassend beschrieben.

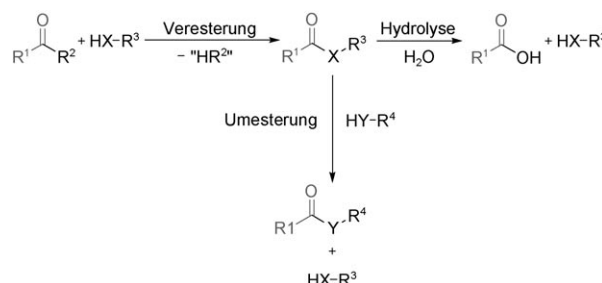
1.1. Vorbild Natur

Enantioselektive Synthesen faszinieren Chemiker seit der Entdeckung der Existenz von Enantiomeren. Viele enantioselektive Ansätze wurden durch Nachahmung der Natur geboren, weshalb auch der in der Natur häufig vorkommende

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6137
2. DMAP und seine Derivate	6138
3. Enantioselektiver Acyltransfer mit 4-Aminopyridinen als Katalysatoren	6140
4. N-Alkylimidazole	6146
5. Amidine	6153
6. Vicinale Diamine	6155
7. Phosphine und Phosphinite	6157
8. N-Heterocyclische Carbene	6161
9. Schlussfolgerungen und Ausblick	6162
10. Abkürzungen	6164

Acyltransfer eine der wichtigsten selektiven Reaktionen überhaupt ist. Die Natur nutzt Enzyme (Acy lasen oder Hydrolasen) für die selektive Übertragung (Umesterung), Addition (Veresterung) oder Entfernung (Hydrolyse) von Acylgruppen (Schema 1).



Schema 1. Varianten des Acyltransfers. X, Y = Het. = NH, NR, O, S.

Die Entdeckung und Isolierung solcher Enzyme führte zu ihrer Untersuchung als Katalysatoren für enantioselektive Acylierungen.^[6] Viele hochselektive Verfahren wurden ent-

[*] Dr. C. E. Müller, Prof. Dr. P. R. Schreiner
Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig-Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Gießen (Deutschland)
Fax: (+ 49) 641-9934-309
E-Mail: prs@org.chemie.uni-giessen.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-giessen.de/schreiner>

[**] Dieser Aufsatz ist Prof. Herbert Mayr für seine grundlegenden Beiträge zum Verständnis organischer Reaktivität gewidmet.

wickelt und auf enantioselektive Synthesen, wie kinetische Racematspaltungen racemischer Alkohole mit verschiedenartigen Acyldonoren (Enolester wie Isopropenylacetat oder Vinylacetat sind die meistverbreiteten), angewendet.^[6] Diese (oft teuren) enzymatischen Methoden sind jedoch manchmal nachteilig wegen sehr langer Reaktionszeiten (d.h. geringer Aktivität), stringenter Versuchsbedingungen, Nichtreproduzierbarkeit von Ansatz zu Ansatz, Substratspezifität und eingeschränkter Möglichkeiten zur systematischen Verbesserung des Katalysators.

Die bekannten chiralen Katalysatoren für die Titeltransformationen können (subjektiv) in sechs Gruppen unterteilt werden:

- 4-Aminopyridinderivate
- Kombination aus Thioharnstoffderivaten mit 4-Aminopyridinen
- *N*-Alkylimidazole
- Amidine
- Vicinale Diamine
- Phosphine und Phosphinite
- *N*-Heterocyclische Carbene

Alle Katalysatorfamilien sind in der Lage, Acylgruppen selektiv zu transferieren. Bevor wir die Katalysatoren und Reaktionsbedingungen in diesem Aufsatz diskutieren, geben wir eine kurze Einführung zu mechanistischen Untersuchungen mit DMAP und verwandten Katalysatoren, dem allgemeinen Acylierungsmechanismus und den wesentlichen Aspekten enantioselektiver Acylierungen.

2. DMAP und seine Derivate

2.1. DMAP, seine Derivate und der Acylierungsmechanismus

Nichtstereoselektive chemische Veresterungen hatte man schon lange vor der Entdeckung des hocheffizienten nukleophilen Katalysators **1** (DMAP) durch Steglich und Höfle^[7] sowie durch Litvinenko und Kirichenko^[8] gekannt; DMAP eröffnete allerdings neue Möglichkeiten für Acyltransferreaktionen mit Anhydriden und Carbonsäurehalogeniden als Elektrophilen. Hassner et al. verbesserten das ka-

talytisch hochaktive DMAP-Motiv und führten PPY (**2**) ein,^[9] während Steglich et al. das gespannte DMAP-Analogon **3**^[10] publizierten, das die Acylierung von tertiären Alkoholen sechsmal schneller katalysiert als **1**. Der praktische Nutzen dieser Katalysatoren führte zur intensiven Untersuchung des Reaktionsmechanismus.^[11–13] Der aktuelle Stand der Forschung für DMAP- und andere nukleophil katalysierte Acylierungen ist in Schema 2 zusammengefasst.^[12,14] Der Katalysator greift das Elektrophil unter Bildung eines Acyliumkation-Salzes mit dem entsprechenden Gegenion an (isolierte Ionenpaare sind beispielhaft in Schema 2 gezeigt).^[13] Dieser Komplex transferiert die Acylgruppe auf den Alkohol, und der Katalysator wird regeneriert. Die Rolle der Base wird zwar noch untersucht,^[15] jedoch betrachtet man die Reaktion als pseudo-erster Ordnung bezüglich der Base, die die während der Reaktion frei gewordene Säure neutralisiert und so eine Katalysatordesaktivierung durch Protonierung verhindert.^[12] In den Fällen, in denen nur schwache Säuren (z.B. Essigsäure) entstehen und die Basizität der katalytisch aktiven nukleophilen Einheit gering ist, kann die Reaktion auch ohne Base durchgeführt werden.^[16] Auch in diesen Fällen führt die Verwendung einer Base (möglicherweise durch Assistenz bei der Deprotonierung des Alkohols) allerdings häufig zu einer Beschleunigung der Reaktion.^[15]

Die sehr detaillierten Studien zu DMAP-katalysierten Acylierungen werden häufig als Prototyp für nukleophile Acylierungsmechanismen herangezogen. Während ein solcher Mechanismus für ähnlich nukleophile Katalysatoren wie 4-Aminopyridin- oder *N*-Methylimidazolderivate sinnvoll und wahrscheinlich ist, muss dieser nicht notwendigerweise für andere Katalysatortypen richtig sein – besonders dann nicht, wenn detaillierte Studien fehlen oder die Katalysatoren eine deutlich höhere Basizität aufweisen.

2.2. Enantioselektiver Acyltransfer auf Alkohole, Amine und Thiole

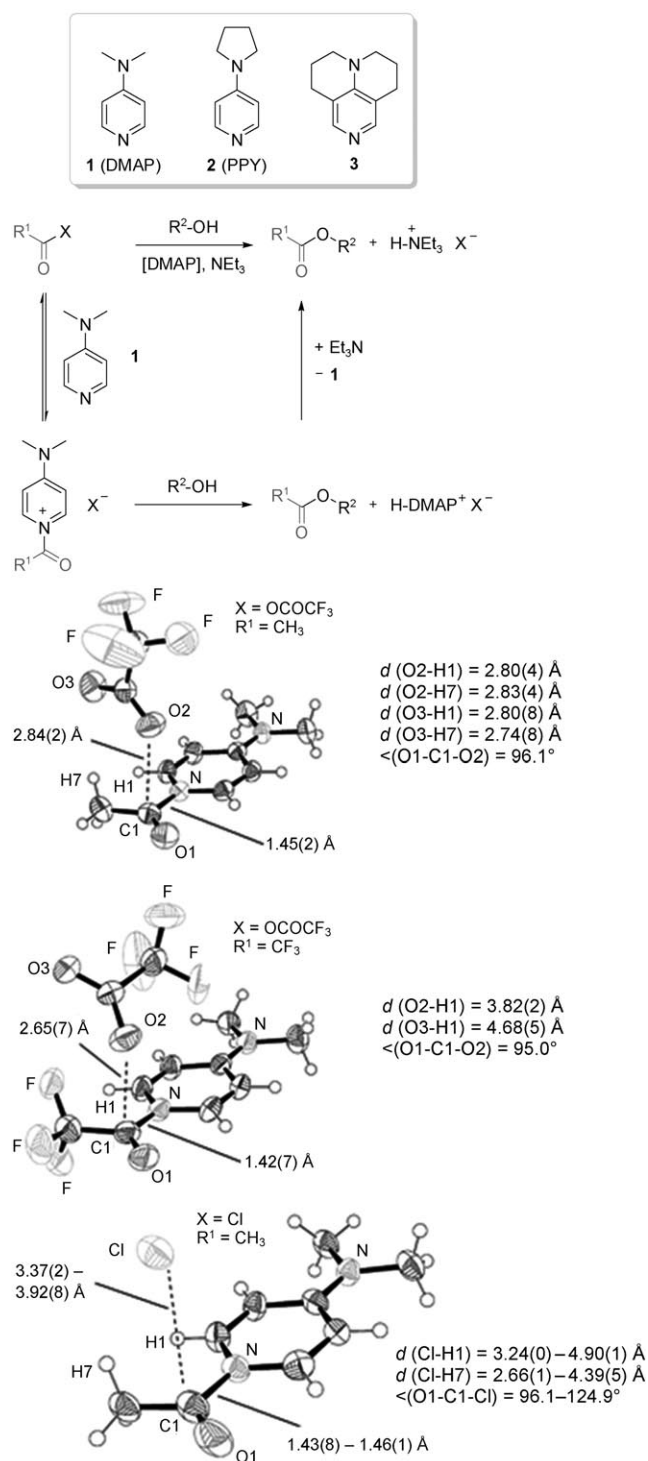
Enantioselektive Acyltransferreaktionen auf Alkohole, Amine oder Thiole können grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilt werden: kinetische Racematspaltungen^[17] und Desymmetrisierungen. Kinetische Spaltungen werden genutzt,



Christian E. Müller wurde 1981 in Limburg a. d. Lahn geboren. Er studierte Chemie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. 2006 erhielt er sein Diplom und promovierte im März 2011 unter Anleitung von P. R. Schreiner an der Justus-Liebig-Universität. In seiner Promotion befasste er sich mit organokatalytischen Acyltransferreaktionen und der Entwicklung von Multikatalysatoren. Zurzeit arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und beschäftigt sich mit der Identifizierung neuartiger organokatalytischer Multikatalysereaktionen.



Peter R. Schreiner (geb. 1965) studierte Chemie an der Universität Erlangen-Nürnberg, wo er 1994 bei P. von R. Schleyer in organischer Chemie promovierte. 1995 erhielt er einen PhD in Computerchemie an der University of Georgia (USA) bei H. F. Schaefer III. Er habilitierte 1999 an der Universität Göttingen im Umfeld von A. de Meijere. Nach einer weiteren Zeit in den USA, erst als Associate, dann als Full Professor of Chemistry an der University of Georgia (1999–2002), akzeptierte er den Ruf auf den Lehrstuhl für Organische Chemie in Gießen. P. R. Schreiner erhielt u. a. den Jahrespreis der ADUC und die Dirac-Medaille. Derzeit ist er u. a. Herausgeber der Wiley Interdisciplinary Reviews—Computational Molecular Sciences und im internationalen Beirat des European Journal of Organic Chemistry.



Schema 2. Katalysatoren 1–3, Reaktionsmechanismus DMAP-katalysierter Acylierungen und Kristallstrukturen von Acyliumionen; X^- beschreibt ein gängiges Gegenion.

um Racemate zu spalten, indem ein Enantiomer selektiv acyliert wird. Der große Nachteil dieses Ansatzes liegt darin, dass selbst unter idealen Bedingungen die Ausbeute des enantiomerenreinen Produkts bei maximal 50 % liegen kann; allerdings lässt sich in den meisten Fällen die enantiomerenreine Ausgangsverbindung zurückgewinnen.^[17]

Katalytische Effektivität in kinetischen Racematspaltungen wird typischerweise durch Kagans Gleichung beschrieben.^[18] Diese Formulierung ist gültig für Kinetiken erster Ordnung bezüglich des Substrats und in Abwesenheit nicht-linearer Effekte. Die Selektivität S (Geschwindigkeitskonstante des schnell reagierenden Enantiomers geteilt durch die Geschwindigkeitskonstante des langsam reagierenden Enantiomers) ist ein nützliches Hilfsmittel, um kinetische Racematspaltungen zu vergleichen; anderenfalls müsste man mindestens zwei Werte (den ee -Wert des Produkts oder der Ausgangsverbindung und den Umsatz) betrachten, und Vergleiche wären viel schwieriger. Mit den ee -Werten der nicht verbrauchten Ausgangsverbindung und des Produkts kann man den Umsatz und den entsprechenden S -Wert berechnen [Gl. (1)].^[18] Dies ist hilfreich, da die Bestimmung der ee -Werte in der Regel akkurater ist als die der Umsätze; die ee -Werte lassen sich leicht mithilfe von Gaschromatographie (GC) oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) an chiraler Phase ermitteln. Kinetische Racematspaltungen mit S -Werten > 10 können als präparativ nützlich erachtet werden: Lässt man die Reaktion bis zu einem Umsatz $> 50\%$ laufen, kann man die stark enantiomerenangereicherte unverbrauchte Ausgangsverbindung isolieren (der ee -Wert des Produkts ist gering und präparativ nicht nützlich). Kinetische Racematspaltungen mit S -Werten > 50 garantieren hohe ee -Werte für sowohl die Ausgangsverbindung als auch das Produkt bei einem Umsatz nahe 50 %. S -Werte > 50 sind häufig nicht verlässlich, da die logarithmische Gleichung sehr empfindlich ist und die Messungen der ee -Werte und Umsätze fehlerbehaftet sind.^[19] Wir haben uns allerdings entschieden, die publizierten S -Werte für die vorgestellten Reaktionen anzugeben, auch wenn sie > 50 sind. Wann immer möglich, präsentieren wir in diesem Aufsatz mit den S -Werten und Umsätzen wie auch mit den ee -Werten der zurückgewonnen Ausgangsverbindungen und der Produkte alle wichtigen Daten zur Beschreibung der entsprechenden kinetischen Racematspaltung.

$$C = \frac{ee}{ee + ee'} 100 \quad S = \frac{\ln[1 - C(1 + ee')]}{\ln[1 - C(1 - ee)]} = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee)]} \quad (1)$$

$$S = k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}}$$

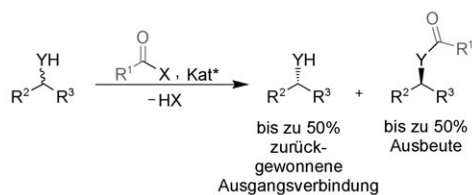
ee = Enantiomerenüberschuss gemessen für die Ausgangsverbindung

ee' = Enantiomerenüberschuss gemessen für das Produkt

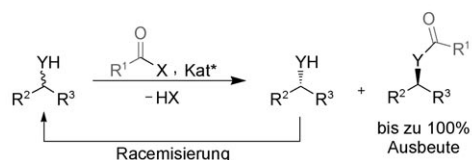
C = Umsatz

Dynamische kinetische Racematspaltungen sind kinetischen Racematspaltungen überlegen, da das enantiomerenreine Produkt theoretisch in quantitativer Ausbeute hergestellt werden kann. Diese Methode beruht auf der kontinuierlichen In-situ-Racemisierung der Ausgangsverbindung während des enantioselektiven Acyltransfers;^[20] der Racemisierungsschritt wird häufig mithilfe eines zusätzlichen Katalysators realisiert. Die Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen über Acyltransfer ist eine andere leistungsstarke Methode, um enantiomerenreine Produkte in quantitativer Ausbeute zu erhalten (Schema 3).^[21]

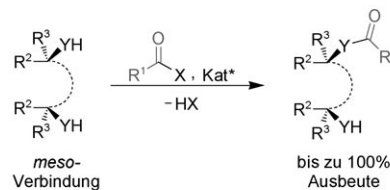
kinetische Racematspaltung: $R^2 \neq R^3$



dynamische kinetische Racematspaltung: $R^2 \neq R^3$



Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen: $R^2 \neq R^3$



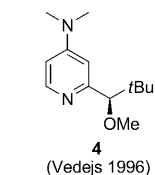
Schema 3. Prinzipien der kinetischen Racematspaltungen, dynamischen kinetischen Racematspaltungen und Desymmetrisierungen. Kat*: chiraler Katalysator; Y = NH, NR, O, S; X = OCOR¹, OCOR⁴, OCOOR¹, OH, Ha-logenid; auch Enolester und O-acylierte Azlactone werden als Acyldonoren verwendet.

3. Enantioselektiver Acyltransfer mit 4-Aminopyridinen als Katalysatoren

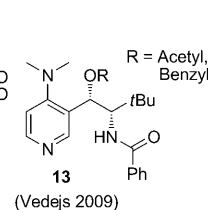
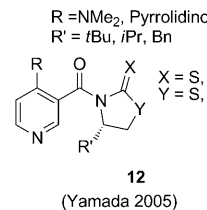
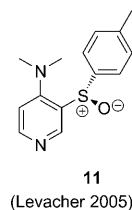
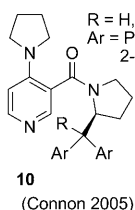
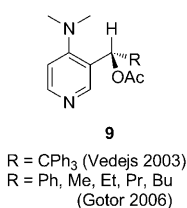
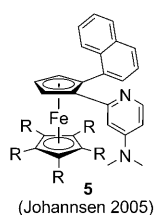
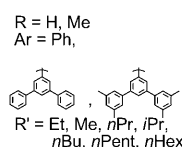
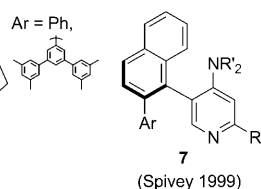
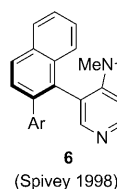
3.1. 4-Aminopyridinderivate

1996 führten Vedejs et al. **4** als das erste Mitglied der Familie der „chiralen DMAPs“^[22] ein (Schema 4).^[23] Kinetische Racematspaltungen von 1-Arylethanolderivaten mit stöchiometrischen Mengen an **4** funktionierten nur in Gegenwart von zwei Äqui-

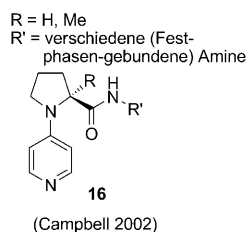
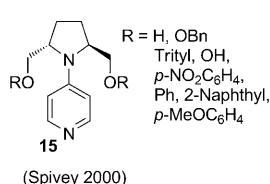
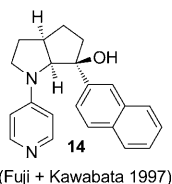
chirale Gruppe an 2-Position:



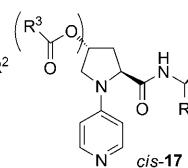
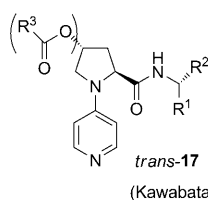
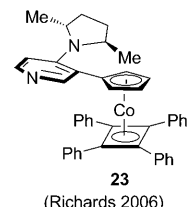
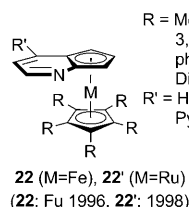
chirale Gruppe an 3-Position:



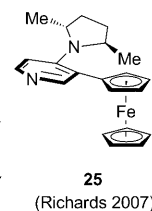
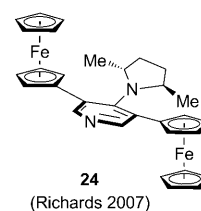
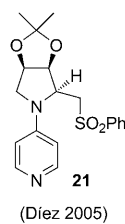
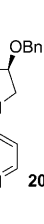
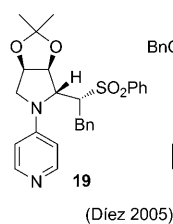
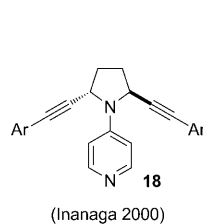
chirale Gruppe an 4-Position:



chirale Gruppen in mehreren Positionen:



R¹ = 1-Naphthyl, CH₂(2-Naphthyl), CH₂(3-Indol), *i*Pr
R² = Me, CO₂Me, H, CO₂*t*Bu, CONH*i*Pr
R³ = chirale Histidin-, Tryptophan- und Prolinreste



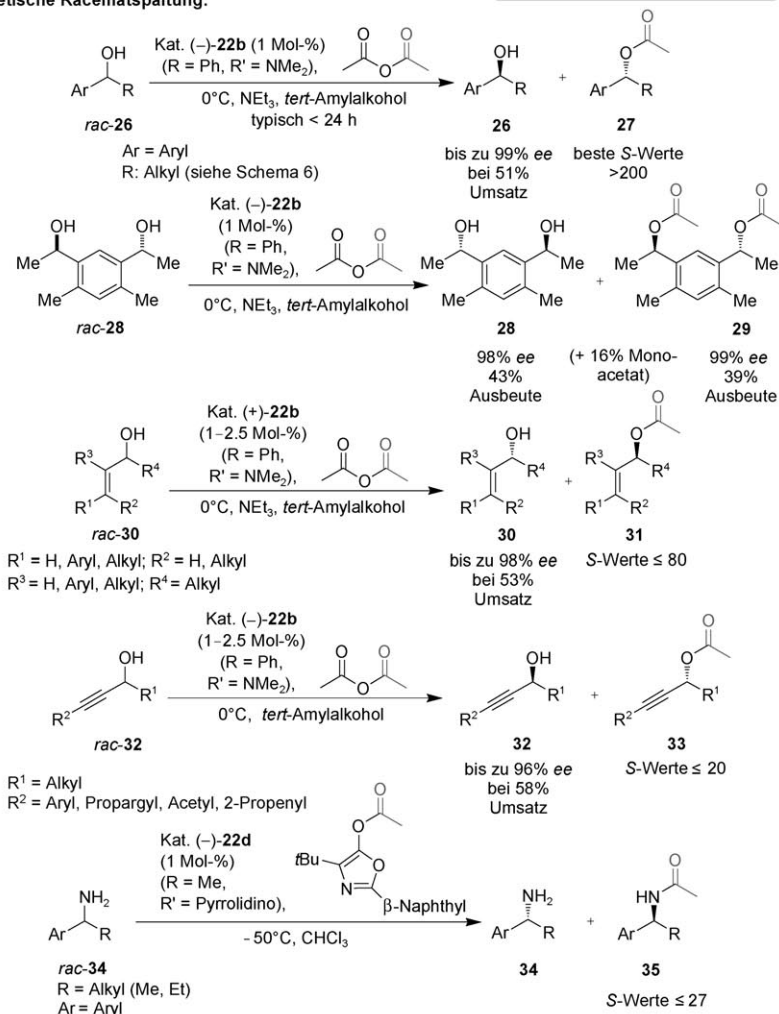
Schema 4. Chirale Katalysatoren auf Basis von DMAP und PPY.

valenten einer Lewis-Säure (ZnCl_2 oder MgBr_2) und drei Äquivalenten Base und lieferten enantiomerenangereicherte Produkte in Ausbeuten von 20–44 % mit einem *ee*-Wert von ca. 90 % (mit *S*-Werten von bis zu 45) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat als Elektrophil.^[23] Wenngleich bei diesem Verfahren stöchiometrische Mengen an **4** eingesetzt werden, war dies der Beginn für die Untersuchung chiraler DMAP-Analoga in stereoselektiven Acyltransferreaktionen.

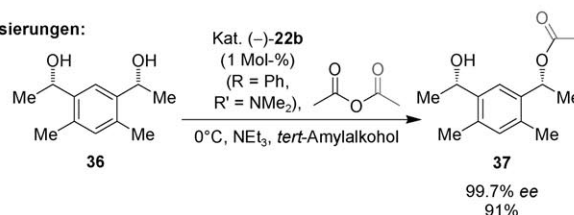
Unabhängig davon synthetisierten Fu et al. im gleichen Jahr ein planar-chirales Ferrocenyl-Pyrrrol (nicht gezeigt) und planar-chirale Ferrocenyl-DMAP-Analoga **22** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$ und $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$).^[24] 1998 wurde diese Verbindungsfamilie um die PPY-Analoga von **22** erweitert.^[25] Man kann sich fragen, ob solche Katalysatoren mit der Definition von Organokatalysatoren vereinbar sind, aber sie sollen hier mit einbezogen werden, da das Eisenatom der Katalysatoren offenbar nicht direkt katalytisch aktiv ist, sondern hauptsächlich als strukturgebende Einheit wirkt; trotz dieser Tatsache führt der Einbau des Eisenrests wohl zu einem signifikant nukleophileren Pyridinstickstoffatom und einer besseren Stabilisierung des Acyliumkations^[26,27] als in metallfreien Varianten. Diese Annahme ist weitverbreitet,^[2,28] aber zu unserer Überraschung und nach unserem Kenntnisstand wurden weder die Nukleophilien noch die Stabilisierungsenergien der Bildung der intermediären Acyliumkationen solcher Katalysatoren mit **1** (DMAP) direkt verglichen. Deshalb haben wir die Methylierungsaffinitäten (MCAs) von **22a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$) nach Zipse et al.^[29] bestimmt und mit der MCA von **1** verglichen. In Analogie zu Zipse et al. haben wir auf MP2(FC)/6-31+G-(2d,p)//B98/6-31G(d)-Niveau die MCAs für das Pyridinstickstoffatom von **1** zu $581.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ bestimmt (Zipse et al. publizierten^[29] eine MCA von $581.2 \text{ kJ mol}^{-1}$). Mit $624.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ist die MCA von **22a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$) deutlich größer als die von **1**, was tatsächlich für eine höhere Nukleophilie und eine bessere *N*-Acylierungs-Stabilisierung von **22** spricht.

Fus Katalysatoren wurden zunächst in der kinetischen Racematspaltung von Aryl- und Allylalkoholen getestet (Schema 5). Katalysator **22a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$) katalysiert die kinetische Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**38a**) mit einem *S*-Wert von 1.7; der Austausch von $\text{R}' = \text{Me}$ gegen $\text{R}' = \text{Ph}$ verbessert die Enantioselektivität signifikant (*S* = 14 unter vergleichbaren Bedingungen).^[30] Unter optimalen Bedingungen (Katalysator (1 Mol-%), *tert*-Amylalkohol, 0 °C)

kinetische Racematspaltung:

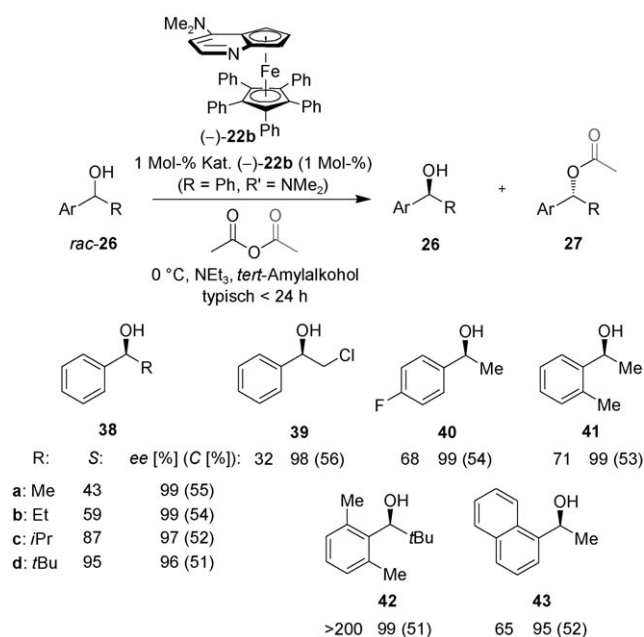


Desymmetrisierungen:



Schema 5. Effizienz und Anwendungen von Fus Katalysatoren **22**.

zeigt Fus Katalysator **22b** ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{NMe}_2$) die bis jetzt besten Ergebnisse für auf DMAP basierende Katalysatoren in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Arylalkylalkohole (für einen Vergleich mit den Katalysatoren **6–8**, **10**, **12**, **16**, **23** und **24** siehe Tabelle 1; für die Substratbandbreite siehe Schema 6).^[31,32] Derselbe Katalysator wurde effizient zur kinetischen Racematspaltung der *trans*-Diols **28** und zur Desymmetrisierung des *meso*-Diols **36** eingesetzt.^[31] Die Verwendung von Ruthenium anstelle von Eisen in der kineti-

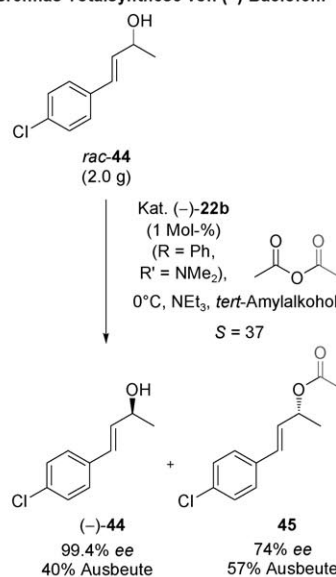


Schema 6. Von (–)-22 katalysierte kinetische Racematspaltung von Arylalkylalkoholen; die Konfiguration der langsamer reagierenden Alkoholenantiomere ist gezeigt.

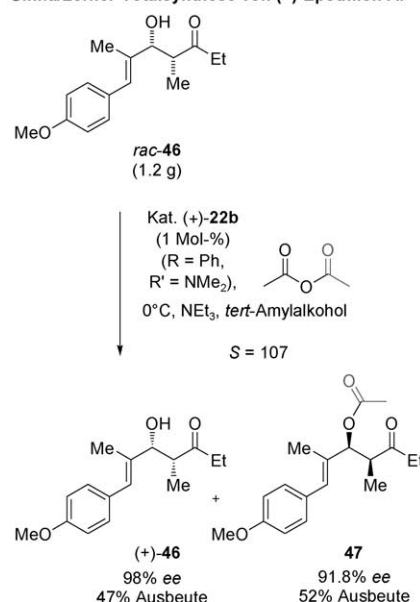
schen Racematspaltung von *rac*-38a mit Katalysator 22' (R = Ph, R' = NMe₂) führt zu einer Verschlechterung des *S*-Wertes von 43 auf 10.^[26]

Außerdem ermöglichte der Katalysator 22 von Fu et al. die erste organokatalytische kinetische Racematspaltung von Propargylalkoholen 32; in einer orientierenden Studie mit 4-Phenyl-3-buten-2-ol als Substrat erzielte 22b (R = Ph, R' = NMe₂) mit einem *S*-Wert von 6.4 eine geringfügig bessere Selektivität als 22c (R = Ph, R' = Pyrrolidino) mit einem *S*-Wert von 4.5. Unter optimierten Bedingungen (in diesem Fall ohne Base; Et₃N katalysiert die unselektive Hintergrundreaktion) konnten *S*-Werte von bis zu 20 realisiert werden.^[33,34] DMAP-Analogon 22b (R = Ph, R' = NMe₂) war auch der erste Organokatalysator, der erfolgreich in der kinetischen Racematspaltung von Allylalkoholen 30 eingesetzt wurde; dabei konnten Selektivitäten bis zu *S* = 80 erzielt werden (Schema 5).^[35a] Die Stärke dieses Katalysekonzepts konnten Fu et al. durch die Synthese wichtiger Schlüsselintermediate für die Totalsynthese von Naturstoffen demonstrieren: Das Schlüsselintermediat (–)-44 aus der Totalsynthese von (–)-Baclofen von Brenna et al. konnte durch kinetische Racematspaltung von 44 zugänglich gemacht werden (Schema 7, oben).^[35a,b] Außerdem realisierte die Gruppe um Fu die hocheffiziente kinetische Racematspaltung von 46, die mit 98 % *ee* nahezu enantiomerenreines (+)-46 ergab. Dies entspricht einem *S*-Wert von 107 (die enzymatische Synthese von (+)-46, ebenfalls durch kinetische Racematspaltung von 46 mit einem Aldolaseantikörper, führte nur zu 96 % *ee* und einem *S*-Wert von 17); (+)-46 ist ein Schlüsselintermediat der Totalsynthese von Epothilon A nach Sinha, Lerner et al. (Schema 7, unten).^[35a,c] Diese beiden Beispiele gehören zu den ersten Anwendungen der Organokatalyse in Totalsynthesen.

Synthese eines Schlüsselintermediats in Brennas Totalsynthese von (–)-Baclofen:



Synthese eines Schlüsselintermediats in der Sinha/Lerner-Totalsynthese von (+)-Epothilon A:



Schema 7. Verwendung von (–)-22 zur Synthese von Schlüsselintermediaten in den Totalsynthesen von Brenna sowie von Sinha und Lerner.

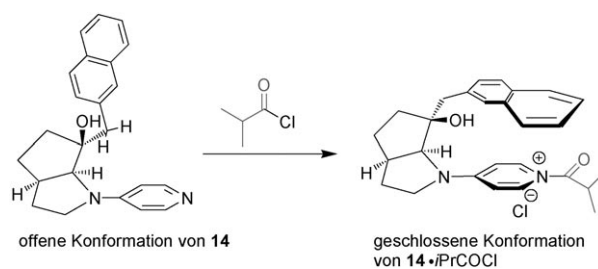
Die acylierende kinetische Racematspaltung von Aminen ist viel schwieriger als die von Alkoholen. Dies liegt wohl an der höheren Nukleophilie der Amine, die zu einer starken Hintergrundreaktion führt. Im Jahr 2000 präsentierten Fu und Ie ein stöchiometrisches Verfahren zur Acylierung von Arylalkylaminen *rac*-34 mit einem auf 22c (R = Ph, R' = Pyrrolidino) basierenden *N*-Acetyliumchlorid, mit dem *ee*-Werte bis zu 91 % für die Amide erreicht wurden.^[36] Ein entsprechendes katalytisches Verfahren konnte unter Verwendung der O-acylierten Enolform eines Azlactons als Acylierungsmittel realisiert werden und lieferte *S*-Werte von bis zu 27 (Schema 5). Diese guten Ergebnisse konnten nur wegen der sehr viel schnelleren Reaktion des Acylierungs-

mittels mit dem Katalysator **22d** ($R = \text{Me}$, $R' = \text{Pyrrolidino}$) als mit dem Amin erzielt werden.^[37] Dieses Verfahren wurde auf die kinetische Racematspaltung von Indolinen mit **22e** ($R = 3,5\text{-Dimethylphenyl}$, $R' = \text{Pyrrolidino}$) unter Verwendung der zusätzlichen Additive LiBr und [18]Krone-6 mit S -Werten bis zu 26 erweitert.^[38]

Die von Johannsen und Richard eingeführten planar-chiralen DMAP-Metalloccene waren weniger effektiv als Fus Katalysator **22**. So zeigte der Katalysator **5** (im Jahr 2005) von Johannsen et al. nur moderate Selektivitäten in der asymmetrischen Steglich-Umlagerung; keine Selektivitäten konnten für die kinetische Racematspaltung von 2-Phenylethanol (**38a**) beobachtet werden.^[39] Katalysator **23** (Richards et al., 2006) wurde in der kinetischen Racematspaltung von **43** (S -Werte bis zu 3; Tabelle 1, Nr. 8) und in der asymmetrischen Steglich-Umlagerung (76% ee bei vollem Umsatz) getestet.^[40] 2007 präsentierte die gleiche Gruppe den C_2 -symmetrischen Katalysator **24** und den unsymmetrischen Katalysator **25**; mit **24** konnten moderate Selektivitäten (bis zu $S = 6$) in der kinetischen Racematspaltung von **38a** über Acyltransfer erreicht werden, wogegen **25** nahezu unselektiv war ($S = 1.3$).^[41] Katalysator **24** katalysierte die kinetische Racematspaltung von *rac*-**43** mit einem S -Wert von 3 (Tabelle 1, Nr. 14).^[41]

Neben den planar-chiralen PPY-Metallkomplexen kennt man auch eine Reihe chiraler, auf PPY basierender Katalysatoren mit chiralen Modifikationen am PPY-Pyrrolidinring. Das erste Beispiel wurde 1997 von Kawabata et al. mit dem Katalysator **14** vorgestellt; **14** wurde zunächst in der kinetischen Racematspaltung von monobenzoylierten *meso*-(Cyclo)alkan-1,2-diolen untersucht und lieferte S -Werte von etwas größer als 10 (Tabelle 2, Nr. 4).^[42] **14** und das PPY-Derivat **17** (2003 eingeführt von Kawabata et al.)^[43,44] wurden als Katalysatoren in der kinetischen Racematspaltung von N -acylierten Aminoalkoholen getestet; bei Raumtemperatur und mit S -Werten zwischen 10 und 20 für **14**^[45] und maximal 11 für **17**^[43] waren beide relativ effizient (Tabelle 2, Nr. 1 bzw. 3). Die besten Resultate konnten mit Katalysator **14** in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**48** bei -40°C und einem S -Wert von 54 realisiert werden (Tabelle 2, Nr. 2).^[43,45] **17** wurde zusätzlich in der Desymmetrisierung von *meso*-Cycloalkan-1,2- und *meso*-Cycloalkan-1,3-diolen untersucht.^[44] Mit 5 Mol-% des Katalysators **17**, Isobuttersäureanhydrid als Elektrophil und Collidin als zusätzlicher Base konnten nur moderate Selektivitäten erzielt werden (bis zu 65% ee bei 61% Ausbeute, Tabelle 3, Nr. 3).^[44]

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus untersuchten Kawabata et al. den neutralen und den acylierten Katalysator **14** NMR-spektroskopisch und schlugen eine offene Konformation für den nichtacylierten Katalysator **14** und eine geschlossene π - π - und Kation- π -Bindungs-dominierte Konformation für acyliertes **14** vor (Schema 8). Die besten Ergebnisse mit diesem Katalysator wurden mit arylierten Substraten erzielt, was darauf schließen lässt, dass hier π - π -Wechselwirkungen zwischen Substrat und Katalysator eine wichtige Rolle spielen.^[42] Katalysator **14** ist ein beeindruckendes Beispiel für einen konformativ flexiblen Katalysator, bei dem die aktive Konformation während des stereodifferenzierenden Schritts gebildet wird.



Schema 8. Konformationsänderung des Katalysators **14** während der Bildung des N -Acyliumkations.

Das chirale PPY-Derivat **16** (2002/2003) von Campbell et al. basiert auf Prolin und lässt sich durch Austausch des Aminteils leicht variieren. Durch diese Variation konnte eine Vielzahl an (teilweise Festphasen-gebundenen) Katalysatoren synthetisiert und in der kinetischen Racematspaltung von monobenzoylierten *cis*-Cyclohexan-1,2-diolderivaten **48** mit Isobuttersäureanhydrid getestet werden; dabei fand man S -Werte von bis zu 13 (Tabelle 2, Nr. 8). Während die von **16** katalysierte, kinetische Racematspaltung von sekundären Monoalkoholen nicht selektiv verläuft (S -Werte von maximal 1.4; Tabelle 1 Nr. 13), ist **16** ein effektiver Katalysator in der kinetischen Racematspaltung von einfach geschützten Aminoalkoholen (S -Werte bis zu 19; Tabelle 2, Nr. 9). Die Festphasen-gebundenen Katalysatoren konnten quantitativ zurückgewonnen werden und blieben aktiv und selektiv.^[46]

Mit der Synthese der Katalysatorklasse **10** folgten Connon et al. 2005 sowohl dem konformationsinduzierenden Konzept von Kawabata et al. (Schema 8). Die Katalysatoren **10** wurden in der kinetischen Racematspaltung von 1-(1-Naphthyl)ethanol (**43**; S -Werte bis zu 9; Tabelle 1, Nr. 9) und von monobenzoylierten *cis*-Cyclohexan-1,2-diolderivaten **48** (S -Werte bis zu 9; Tabelle 2, Nr. 6 und 7) getestet.^[47]

Das erste C_2 -symmetrische PPY-Analogon **18** (mit der chiralen Modifikation am Pyrrolidinring) wurde 2000 von Inanaga et al. publiziert; die Verwendung von **18** in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole führte zu S -Werten bis 14.^[48] Im gleichen Jahr veröffentlichten Spivey et al. die Synthese der C_2 -symmetrischen 4-Pyrrolidinopyridinderivate **15**, die jedoch keine guten Selektivitäten in der kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**38a**) zeigten (bestes Ergebnis für $R = \text{OBn}$ mit $S = 2$).^[49] Díez et al. folgten 2005 dieser Strategie und synthetisierten den C_2 -symmetrischen Katalysator **20** und die Katalysatoren **19** und **21** (alle Katalysatoren basieren auf PPY), jedoch führten diese nur zu geringen Enantioselektivitäten in der kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**38a**), mit S -Werten von maximal 2.^[50]

Während alle Katalysatoren auf PPY-Basis die chirale Modifikation am Pyrrolidingerüst tragen, sind die chiralen nichtmetallischen DMAP-Analoga direkt am Pyridinring modifiziert. Die Untersuchung solcher nukleophilen Katalysatoren durch Spivey et al. resultierte in der Entwicklung der axial-chiralen Katalysatoren **6**^[51] und **7**.^[52] Im Jahr 2000 wurden diese Katalysatoren in der enantioselektiven kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole mit moderaten bis guten Ergebnissen eingesetzt (Tabelle 1, Nr. 1–6).^[53] Variationen von **7** ($\text{Ar} = \text{Ph}$, $R' = \text{Et}$) mit $R = \text{Me}$ anstelle von

Tabelle 1: Kinetische Racematspaltung von 1-(1-Naphthyl)ethanol (**43**) mit verschiedenen Katalysatoren.

Nr.	Kat.	R	T [°C]	C [%]	ee(43) [%]	ee(50) [%]	S-Wert
1	(+)- 6 (Ar = Ph)	<i>i</i> Pr	−78	65	−88	−48	8
2	(+)- 7a (Ar = Ph, R = H, R' = Et)	<i>i</i> Pr	−78	22	−26	−91	29
3	(−)- 7a (Ar = Ph, R = H, R' = Et)	<i>i</i> Pr	−78	45	69	84	24
4	(−)- 7b (Ar = Ph, R = H, R' = <i>n</i> Bu)	<i>i</i> Pr	−78	59	99.9	69	31
5	(−)- 7b (Ar = Ph, R = H, R' = <i>n</i> Bu)	Me	−78	34	41	79	13
6	(−)- 7c (Ar = [a], R = H, R' = Et)	Me	−78	15	17	94	39
7	(−)- 22a (R = Ph, R' = NEt ₂)	Me	RT	52	89	95	65
8	23	<i>i</i> Pr	−78	50	32	n.a. ^[d]	3
9	10a (R = OH, Ar = 2-Naphthyl)	<i>i</i> Pr	−78	43	−51	−63	9
10	12a (R = NMe ₂ , R' = <i>t</i> Bu, X, Y = S, in TBME)	<i>i</i> Pr	0	57	95	n.a. ^[d]	24
11	12a (R = NMe ₂ , R' = <i>t</i> Bu, X, Y = S, in TBME)	<i>i</i> Pr	−30	56	97	n.a. ^[d]	30
12	8	Me	0	72	98	38	8
13	16a (R = Me, R' = [b])	<i>i</i> Pr	RT	74	22	n.a. ^[d]	1.4
14	24	Me	−40	79	−71	n.a. ^[d]	3

[a] [b] [c] Ein negativer *ee*-Wert zeigt die Bildung des anderen Enantiomers. [d] n.a.: nicht angegeben.

Tabelle 2: Kinetische Racematspaltung von *rac*-**48** mit den Katalysatoren von Fuji, Kawabata, Spivey, Connon und Cambell.

Nr.	Kat.	X	T [°C]	Umsatz [%]	ee(48) [%]	ee(49) [%]	S-Wert
1	14 (0.17 M)	NH	20	68	> −99	−48	> 14
2	14 (0.01 M)	NH	−40	30	−40	−95	54
3	<i>trans</i> - 17a (0.1 M) (ohne CO ₂ R ³ , R ¹ = CH ₂ (2-Naphthyl), R ² = CO ₂ Me)	NH	20	70	99	42	11
4	14	O	20	72	> 99	n.a.	> 10
5	(−)- 7a (Ar = Ph, R = H, R' = Et)	O	−40	18	−18	−86	16
6	10b (R = OH, Ar = Ph)	O	25	78	−93	n.a.	5
7	10b (R = OH, Ar = Ph)	O	−78	69	−97	n.a.	9
8	16a (R = Me, R' = [a])	O	RT	62	95	n.a.	13
9	16a (R = Me, R' = [a])	NH	RT	59	96	n.a.	19

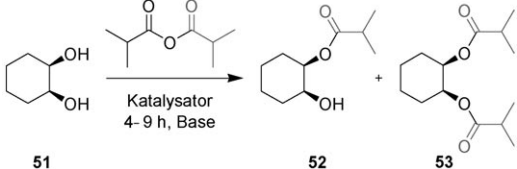
[a] [b] Ein negativer *ee*-Wert zeigt die Bildung des anderen Enantiomers.

R = H führten zu geringeren Enantioselektivitäten in der gleichen Reaktion.^[54] Eine Verbesserung von **7** konnte durch andere Reste R' erreicht werden (R' = *n*-Butyl lieferte die besten Ergebnisse; Tabelle 1, Nr. 4);^[55] die Variation der Arylgruppe führte ebenfalls zu besseren Selektivitäten (Tabelle 1, Nr. 6).^[56] Katalysator (−)-**7** wurde zusätzlich in der kinetischen Racematspaltung von monobenzylierten *meso*-(Cyclo)alkan-1,2-diolen wie **48** (Tabelle 2, Nr. 5) und in der Desymmetrisierung von *meso*-(Cyclo)alkan-1,2-diolen wie **51** verwendet (Tabelle 3, Nr. 4).^[57] Auch Strukturuntersuchungen (Rotationsbarrieren und Racemisierungsenergien) der

axial-chiralen Katalysatoren **6** und **7** wurden durchgeführt.^[51,52,58] Dabei konnte gezeigt werden, dass die Rotation um die chirale Achse für die Biaryle **6** und **7** bei Raumtemperatur ausreichend langsam ist, um die Enantiomerentrennung der Katalysatoren zu ermöglichen; auf diese Weise wurde ihre Racemisierungsstabilität belegt.

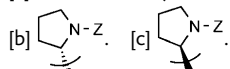
Der 2005 von Yamada et al. eingeführte DMAP-Katalysator **12** zeigt ebenfalls einen Konformationswechsel während der Bildung des Acyliumkations (Schema 9). Katalysator **12a** (R = NMe₂, R' = *t*Bu, X, Y = S) ist effektiv in der kinetischen Racematspaltung von 1-Arylethanol mit bis zu 97 % *ee* für

Tabelle 3: Desymmetrisierung von *meso*-**51** mit den Katalysatoren **7** und **17**.

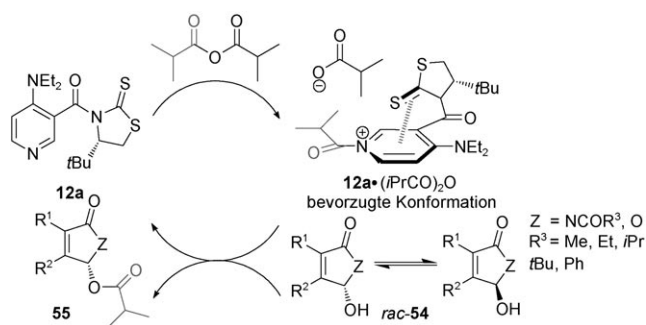


Nr.	Kat.	Ausb. 52 [%]	<i>ee</i> (52) [%]	Ausb. 53 [%]
1	<i>trans</i> - 17b ^[a] (ohne CO ₂ R ³ , R ¹ = CH ₂ (3-Indol), R ² = CO ₂ Me)	59	60	26
2	<i>trans</i> - 17c ^[a] (mit CO ₂ R ³ , R ³ = [b], R ¹ = CH ₂ (3-Indol), R ² = CO ₂ Me)	64	63	28
3	<i>trans</i> - 17d ^[a] (mit CO ₂ R ³ , R ³ = [c], R ¹ = CH ₂ (3-Indol), R ² = CO ₂ Me)	61	65	27
4	(-)- 7a (Ar = Ph, R = H, R' = Et) ^[d]	20	78	n.a.

[a] 5 Mol-% Katalysator, 1.3 Äquiv. (iPrCO)₂O, 20 °C, Collidin als Base.



[d] 1 Mol-% Katalysator, 2.0 Äquiv. (iPrCO)₂O, -78 °C, NEt₃ als Base.



Schema 9. Katalysezyklus für die dynamische kinetische Racematspaltung der Halbaminalen **54** (R¹, R² = -CH=CH-CH=CH- oder R¹ = H; R² = Et, Ph) mit **12a** (R = NMe₂, R' = *t*Bu, X, Y = S).

die zurückgewonnene Ausgangsverbindung bei einem Umsatz von 56 % und *S*-Werten von bis zu 30 (Tabelle 1, Nr. 10 und 11).^[59,60] Der gleiche Katalysator war weniger effizient in der kinetischen Racematspaltung von Allylalkyl-, Propargylalkyl- und Alkylalkylalkoholen (*S*-Werte zwischen 2.3 und 10).^[59,60] Katalysator **12** (R = NMe₂, R' = *t*Bu, X = S, Y = O oder S) wurde auch in der kinetischen Racematspaltung von racemischen Benzylidiolen und der Desymmetrisierung von *meso*-Benzylidiolen mit moderaten bis exzellenten Selektivitäten eingesetzt.^[60] Die dynamische kinetische Racematspaltung einer Reihe von Halbaminalen **54** mit **12a** (R = NMe₂, R' = *t*Bu, X, Y = S) ergab *ee*-Werte von bis zu 88 mit Ausbeuten typischerweise größer als 90 % (Schema 9).^[61]

Katalysator **8** von Jeong et al. besteht aus drei Elementen: DMAP als katalytisch aktiver Komponente, Binaphthyl als chiraler Einheit und der Kempschen Trisäure als Verbindungselement; wieder befindet sich die chirale Modifikation

am Pyridinring. Der Katalysator wurde in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole mit *S*-Werten von bis zu 21 getestet (zur Effizienz von **8** in der kinetischen Racematspaltung von **43** siehe Tabelle 1, Nr. 12).^[62] DMAP-Analogon **11**, eingeführt 2005 von Levacher et al., weist am Pyridinring eine Sulfoxideinheit als chiralen Baustein auf; die kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole mit **11** lieferte nur moderate Enantioselektivitäten (*S*-Werte von maximal 4.5).^[63]

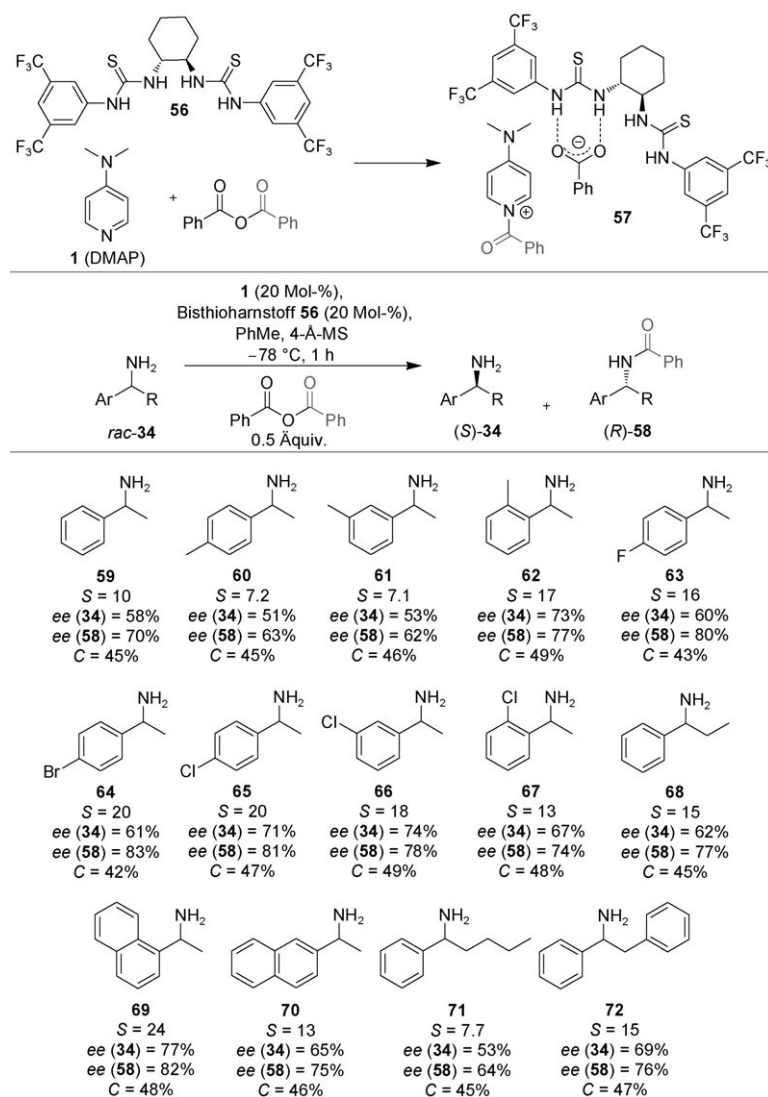
2006 publizierten Gotor et al. die biokatalytische Synthese der Katalysatorfamilie **9** (R = Ph, Me, Et, Pr, Bu).^[64,65] Diese Katalysatoren wurden in der kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**38a**) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat als Elektrophil, Et₃N als Base und ZnCl₂ als zusätzlicher Lewis-Säure eingesetzt. Die besten Ergebnisse wurden mit **9a** (R = Bu) erreicht, der einen *S*-Wert von 10 ergab (38 % *ee* für die zurückgewonnene Ausgangsverbindung und 75 % *ee* für das Produkt bei einem Umsatz von 34 %). Katalysator **9** (R = Ph, Me, Bu) wurde zusätzlich in der Steglich-Umlagerung prochiraler Enolcarbonate getestet.^[65]

Kinetische Racematspaltungen mit dem Katalysator **9** (R = CPh₃) von Vedejs et al., eingeführt 2003, erwiesen sich als ineffektiv^[66] (als bestes Ergebnis konnte ein *S*-Wert von 4.4 in der Isobutyrolierung von 1-(1-Naphthyl)ethanol (**43**) erzielt werden); dieser Katalysator war jedoch hocheffektiv für den enantioselektiven Carboxytransfer in der Steglich-Umlagerung prochiraler Enolcarbonate zu chiralen Azlactonen.^[67] Zusätzlich konnte dieses Verfahren auf Oxazolenolcarbonate, Furanenolcarbonate, von Benzofuran abgeleitete Enolcarbonate und von Indol abgeleitete Carbonate übertragen werden.^[66,67] 2009 führten Vedejs und Mitarbeiter Katalysator **13** für die enantioselektive Umlagerung von Indolylacetaten und Carbonaten ein.^[68]

Außer den oben präsentierten Katalysatoren gibt es noch eine Reihe weiterer, auf 4-Aminopyridin basierender chiraler Katalysatoren, die unseres Wissens bisher noch nicht in enantioselektiven Acyltransferreaktion getestet wurden und deshalb lediglich in einer Fußnote gezeigt werden.^[69]

3.2. Kombination von Thioharnstoffderivaten mit DMAP

2009 präsentierten Seidel et al. ein Katalysatorsystem aus einem chiralen, Wasserstoffbrücken bildenden Thioharnstoff (**56**) und **1** für die kinetische Racematspaltung sekundärer Amine **34**.^[70] Die Kombination aus 20 Mol-% Bisthioharnstoff **56** (chirale Monothioharnstoffe waren weniger effektiv) und 20 Mol-% DMAP lieferte gute Selektivitäten (*S*-Werte bis zu 24, was einem *ee*-Wert von 77 % für das zurückgewonnene Amin und 82 % für das Produkt entspricht). Der Mechanismus der Reaktion wird noch nicht vollständig verstanden, jedoch scheint die Komplexierung des Acyliumgenions durch **56** zu einem ternären Komplex **57** zu führen, der in der Lage ist, die stereochemische Information zu übertragen (Schema 10).^[70] Dieses Konzept der Anionkomplexierung^[71] wurde von der gleichen Gruppe auf die kinetische Racematspaltung von Propargylaminen **74** übertragen.^[72] Es konnte gezeigt werden, dass für Propargylamine **74**



Schema 10. Ternärer Komplex und Effizienz der Katalysatorkombination DMAP + **56** in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkylaminen.

und in den meisten Fällen auch für Arylalkylamine **34** das Thioharnstoffamid **73** effizienter ist als Bisthioharnstoff **56** (S-Werte bis zu 56 für Propargylamine und bis zu 38 für Arylalkylamine; Schema 11).^[72]

4. N-Alkylimidazole

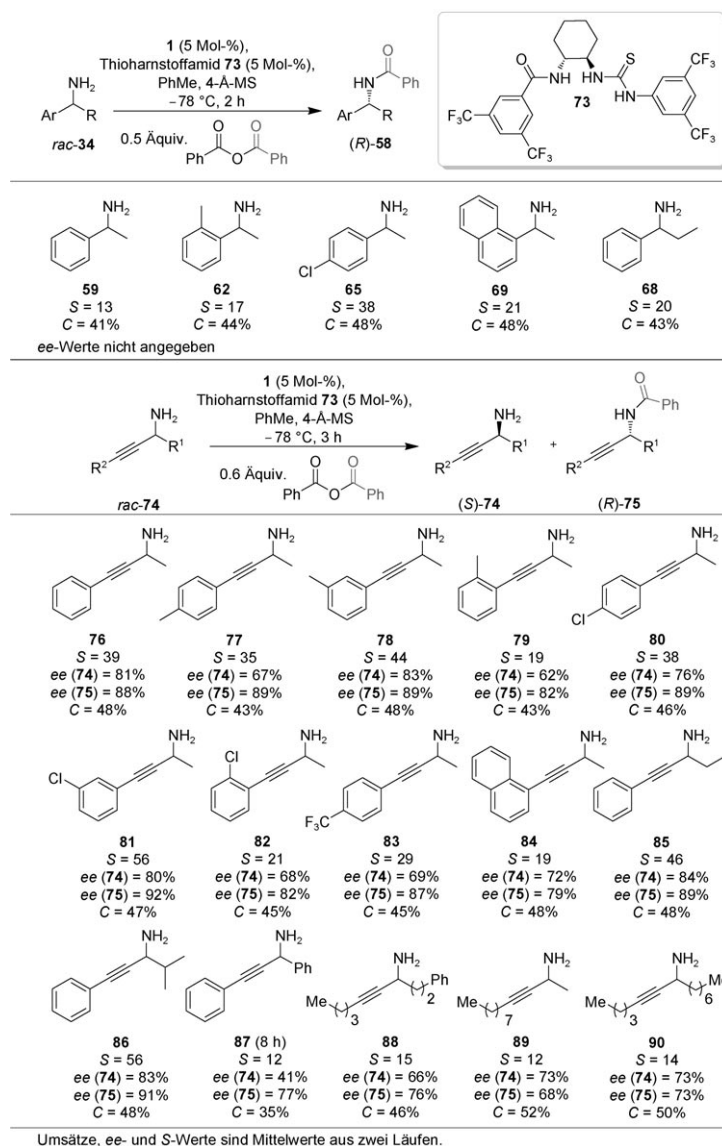
Wie in der Einleitung beschrieben, vollführt die Natur hocheffiziente und sehr spezifische enzymatische Acyltransfers. Können entsprechende Enzyme (typischerweise mit Molekulargewichten von mehreren tausend Dalton) ohne Verlust an Effizienz und Spezifität zu kleinen Organokatalysatoren reduziert werden? Tatsächlich konnte diese Frage 1998 von Miller und Mitarbeitern bei Acyltransferstudien durch die Einführung kleiner Peptidkatalysatoren mit nukleophiler Einheit positiv beantwortet werden.^[73,74] Inspiriert von einer Esterhydrolyse (Imidazol, Carboxylat und β -CD als für die katalytische Aktivierung und selektive Umwandlung

verantwortliche Einheiten),^[75] entwickelte die Gruppe um Miller die auf Histidin basierenden, enzymähnlichen Katalysatoren **91–93** (Schema 12).

Für die ersten Peptidkatalysatoren (z. B. **91**)^[73] verwendeten Miller et al. das Alaninderivat **98** und wechselten anschließend zu π -Methylhistidin **99** als der katalytisch aktiven Einheit (Schema 13).^[74] Nur die Einbindung der N-Alkylimidazolderivate **98** und **99** erwies sich als effizient für katalytischen Acyltransfer, da **98** und **99** nukleophiler und weniger basisch sind; für **97** und **100** ist es genau umgekehrt, was zu einer geringeren katalytischen Aktivität oder unter Umständen totalen Ineffizienz führt.^[76,77]

Die Selektivitäten und Reaktivitäten von **91–94** wurden in der kinetischen Racematspaltung monoacylierter Aminoalkohole wie **95** bei 25 °C getestet. Während der Katalysator **94** keine Enantiomerenpräferenz zeigt, katalysiert das Peptid **91** die Acylierung mit einem S-Wert von 17.^[75,78] Dies kann als Beleg für die Wichtigkeit des Peptidrückgrats und der entsprechenden Sekundärstruktur für den selektiven Acyltransfer betrachtet werden. Für Alkohole ohne zusätzliche Wasserstoffbrückenakzeptoren in direkter Nachbarschaft (Acetylgruppe), wie 1-(1-Naphthyl)ethanol (**43**), konnte kein selektives Verhalten von **91** beobachtet werden. Selbst die durch Peptid **91** katalysierte Acetylierung von *trans*-1-Acetoxycyclohexan-2-ol (**149**) führt nur zu einem S-Wert von 1.4, was die hohe Substratspezifität solcher Peptide unterstreicht.^[73] Die Peptide **92** und **93** (der einzige Unterschied liegt in der Konfiguration des Prolins) weisen eine signifikant unterschiedliche Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**95** auf, mit einem S-Wert von 3 für **92** (L-Prolin) und 28 für **93** (D-Prolin), und acylieren sogar bevorzugt das jeweils andere Enantiomer (Schema 12). Im Unterschied zu **92** nimmt **93** eine β -Haarnadelkonformation ein, was zur Bildung von zwei internen Wasserstoffbrücken sowie einer invertierten und höheren Enantioselektivität führt (Schemata 12 und 14).^[74,75,78]

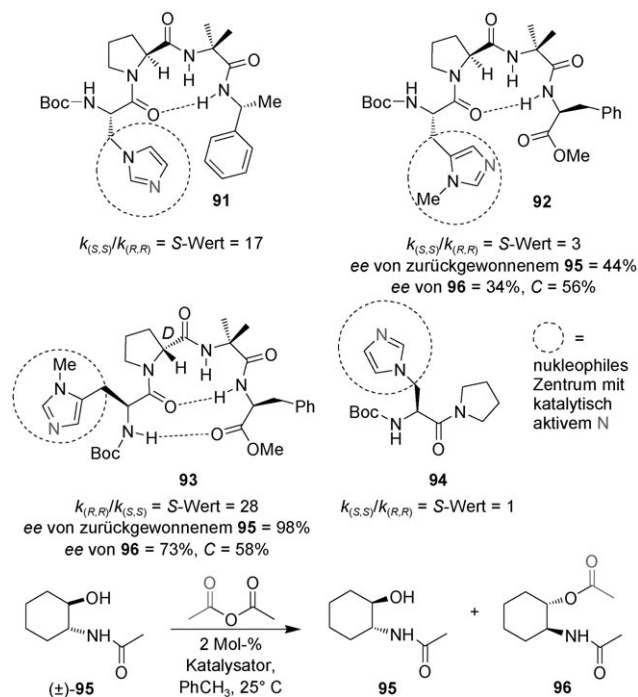
Diese mechanistischen Überlegungen werden durch die Untersuchung der katalytischen Effizienz der in Schema 14 gezeigten Peptide **101–106** gestützt.^[75,78–80] Die Verwandtschaft dieser Peptide zueinander soll zunächst aufgezeigt werden, bevor ihre katalytische Effizienz diskutiert wird: **101** und **102** unterscheiden sich nur in der Konfiguration des Prolins. Die Peptide **103** und **104** sind Peptid **101** sehr ähnlich; **103** ist die Vorstufe von **104**, das anschließend über eine Metathese synthetisiert wurde, um ein rigides Analogon von **101** herzustellen. Peptid **105** ist eng verwandt mit **101** und **106** mit **93**; in beiden Fällen ist die Prolin(Pro)-Aminoisobuttersäure(AiB)-Amidfunktion gegen eine nicht als Wasserstoffbrückendonor oder -akzeptor fungierende Doppelbindung ausgetauscht. Die verwandten Peptide **101–105** und Peptid **106** wurden alle als Katalysatoren in der kinetischen Race-



Schema 11. Effizienz der Katalysatorkombination DMAP + **73** in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkylaminen **34** und Propargylaminen **74**.

matspaltung von **95** getestet und lieferten sehr unterschiedliche Ergebnisse. **101** und **105** zeigen die höchsten Selektivitäten ($S = 51$ bzw. 50), gefolgt von Peptid **103** ($S = 20$) und **104** ($S = 12$). Schlechte Selektivitäten werden für die Katalysatoren **102** ($S = 7$) und **106** ($S < 1.5$) beobachtet, was zu folgenden Merkmalen für einen erfolgreichen Peptidkatalysator für die kinetische Racematspaltung von N-acylierten 2-Aminocycloalkan-1-alkoholen führt:^[75,78,79]

1. Das Peptid sollte in der Lage sein, eine stabile β -Haar-nadel-ähnliche Sekundärstruktur zu bilden (**101** (D-Pro) ist selektiver als **102** (L-Pro)).
2. Das Peptid sollte ein gewisses Maß an Flexibilität aufweisen (**101**, **103** und **105** sind selektiver als **104**).
3. Für Tetrapeptide ist die Amidfunktion zwischen Pro und AiB für den selektiven Acetyltransfer wegen der Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung des Substrats mit dieser

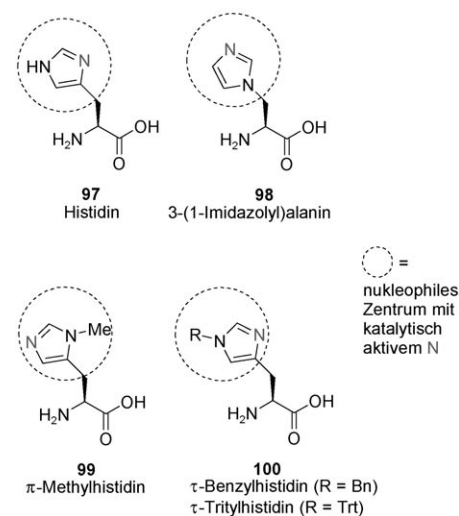


Schema 12. Katalysatoren **91–94** von Miller et al. in der kinetischen Racematspaltung von **rac-95**.

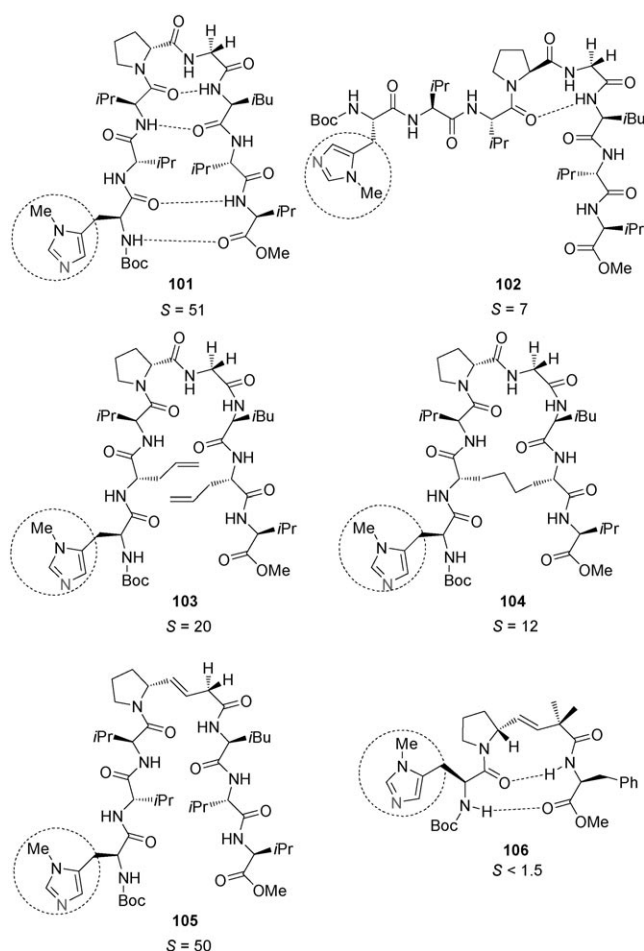
Einheit wichtig (**106** zeigt im Unterschied zu **93** keine Selektivität).

4. Für Octapeptide ist die Amidfunktion zwischen Pro und AiB unwichtig, da diese Pro-AiB-Bindung weit vom Reaktionszentrum entfernt ist und deshalb in diesem Fall nicht für die Selektivität verantwortlich ist (**101** und **105** zeigen die gleiche Selektivität).

2004 versuchten Toniolo et al., die Effizienz des Tetrapeptids **93** durch Stabilisierung der Turn-Struktur und der in Schema 12 gezeigten Wechselwirkungen zu verbessern. Sie variierten **93** durch den Aus-



Schema 13. Histidinderivate **97**, **99**, **100** und substituiertes Alanin **98**.

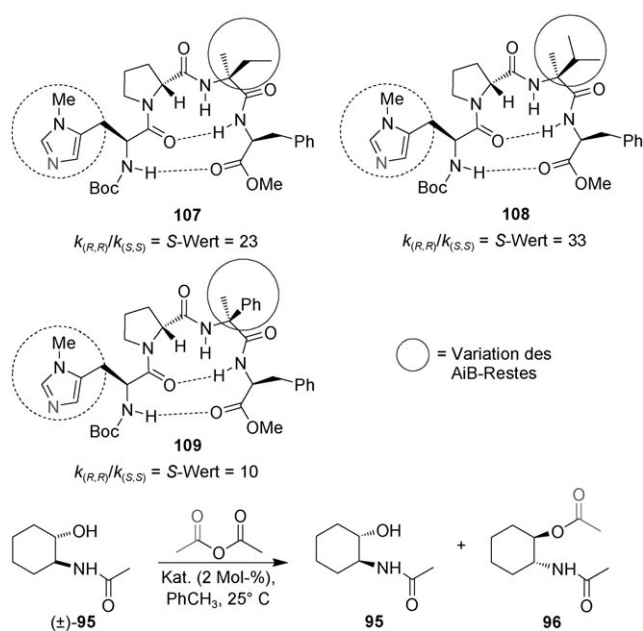


Schema 14. Katalysatoren **101–106** von Miller et al. und ihre Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**95**.

tausch der Aminosäure AiB gegen andere nichtnatürliche Aminosäuren (Peptide **107–109**; Schema 15). Die Verwendung von (α -Me)-Valin (**108**) führte zu einer verbesserten Selektivität in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**95** (*S*-Wert von 33; zum Vergleich: *S*(**93**) = 28).^[81]

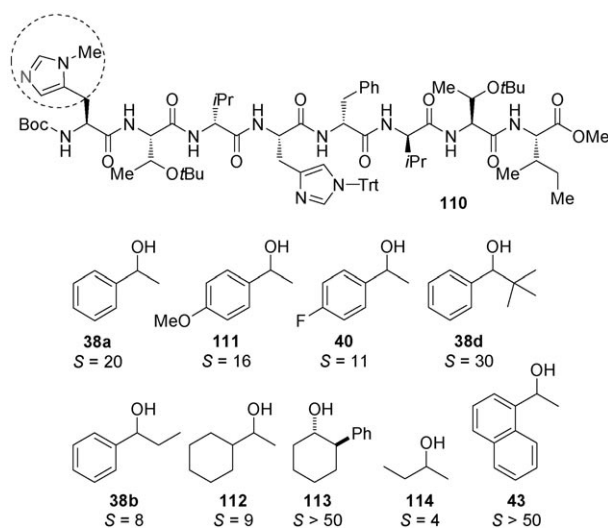
Die hocheffizienten Peptide **93** und **101** in der kinetischen Racematspaltung von **95** liefern auch gute Ergebnisse in der kinetischen Racematspaltung der entsprechenden Fünf- und Siebenringsubstrate. Im Unterschied dazu konnten mit *cis*-konfigurierten N-acylierten 3-Amino-1-alkoholen (z. B. *cis*-4-Acetamidocyclopent-2-en-1-ol) als racemischen Substraten und den Katalysatoren **93** und **101** nur geringe Selektivitäten erzielt werden (*S*(**93**) = 4, *S*(**101**) = 1).^[78] Dies spiegelt erneut die hohe Substratspezifität dieser Peptidkatalysatoren wider; deshalb ist es typischerweise notwendig, für eine gegebene Reaktion eine große Auswahl an Peptidbibliotheken zu synthetisieren und zu testen. Aus diesem Grund entwickelten Miller et al. zur Identifizierung aktiver Katalysatoren in ausgewählten Reaktionen fluoreszenzbasierte Hochdurchsatz-Screenings.^[82–84]

Mithilfe dieses Ansatzes führten Miller und Mitarbeiter Katalysator-Screenings zur Identifizierung aktiver Spezies für die kinetische Racematspaltung sekundärer und tertiärer Alkohole durch. Für sekundäre Alkohole wurden 1-Phenyl-



Schema 15. Variationen des Peptids **93** nach Toniolo et al. und Effizienz der daraus resultierenden Peptide **107–109** in der kinetischen Racematspaltung von **95**.

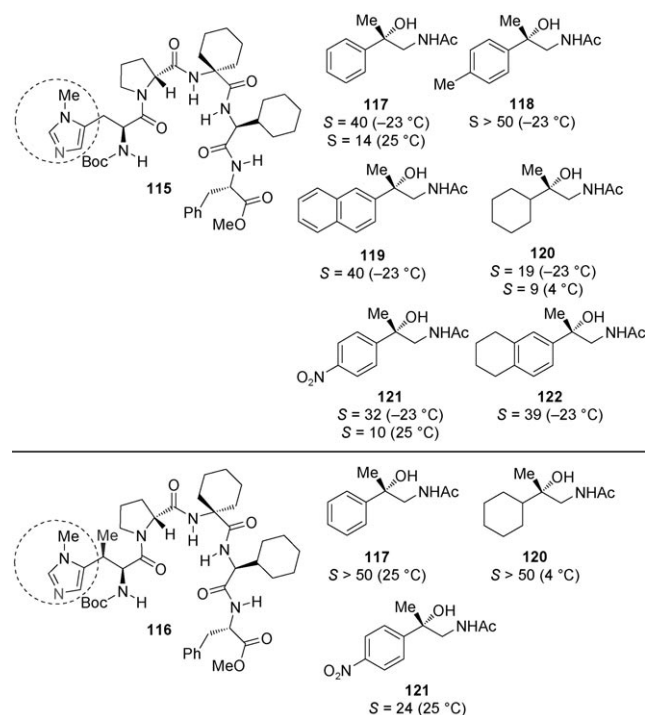
ethanol (**38a**) als Testsubstrat und Essigsäureanhydrid als Elektrophil verwendet. So konnte Octapeptid **110** aus einer großen Zahl (ca. 10^5) an Peptiden identifiziert werden (Schema 16). Peptid **110** katalysiert die kinetische Racematspaltung von aromatischen Alkoholen sehr selektiv (*S*-Werte zwischen 11 und > 50), mit der Ausnahme von **38** (*R* = Et; *S* = 8). Nichtaromatische Alkohole führen zu geringen *S*-Werten von 9 für **112** und 4 für **114**.^[83] Mechanistische Studien zu den Struktur-Selektivitäts-Beziehungen dieser Octapeptide wurden mit einem so genannten Alaninscan durchgeführt;^[85] ein solcher Scan wird typischerweise angewendet, um die Rolle wichtiger Aminosäuren zu beleuchten. Die einzelnen



Schema 16. Effizienz des Peptids **110** in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole.

Aminosäuren des zu untersuchenden Peptids werden dabei systematisch gegen Alanin ausgetauscht, um die Rolle der ausgetauschten Aminosäure zu bestimmen. Der Scan belegt die Wichtigkeit des π -Methylhistidins als nukleophile und des τ -Tritylhistidins als basische Einheit des Peptids.^[76]

Mit einer ähnlichen Screening-Strategie wurde **115** als Katalysator für die kinetische Racematspaltung der tertiären Alkohole **117–122** identifiziert; *S*-Werte bis zu > 50 wurden bei einer Katalysatorbeladung von 10 Mol-% realisiert (Schema 17).^[84] Der Austausch des π -Methylhistidins von **115**

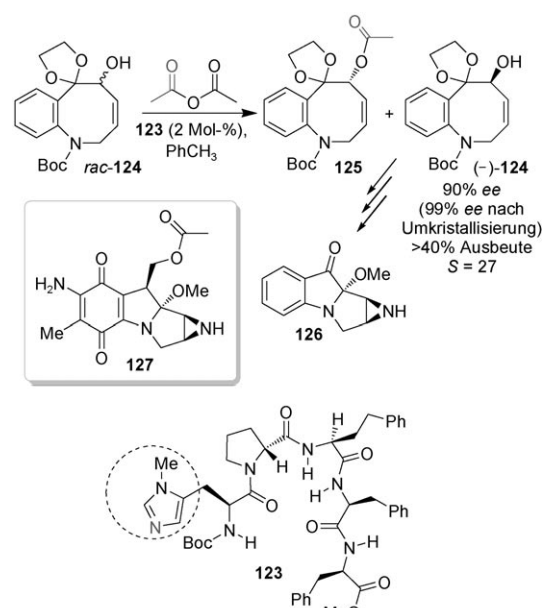


Schema 17. Effizienz der Katalysatoren **115** und **116** in der kinetischen Racematspaltung tertiärer Alkohole.

gegen methyliertes β -Methyl- π -methylhistidin (Peptid **116**) verbessert die katalytische Effektivität deutlich (Schema 17).^[86]

Bei einem auf Diversität basierenden Katalysator-Screening erkannten Miller et al. **123** als das beste aus 152 Peptiden für die Enantiomerentrennung von **124** durch Acylierung zur Gewinnung von (–)-**124**, einem Schlüsselintermediat in der Totalsynthese von Mitosan (**126**), der Kernstruktur von Mitomycin C (**127**). Die kinetische Racematspaltung von **124** mit Essigsäureanhydrid und 2 Mol-% **123** ergab 90 % *ee* für das zurückgewonnene (–)-**124** in > 40 % Ausbeute (*S* = 27). Einmaliges Umkristallisieren lieferte (–)-**124** in > 99 % *ee* (Schema 18).^[87]

2010 untersuchten Miller et al. das Peptid **128** in der kinetischen Racematspaltung von Formamiden und Thioformamiden mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O).^[88] Da die Formamide nur moderate Reaktivitäten zeigten, konzentrierten sich die Autoren auf Thioformamide, die *S*-Werte von bis zu 44 bei einem Umsatz von 52 % (für **133**) liefern (Schema 19). Die enantiomerenangereicherten, *N*-Boc-ge-



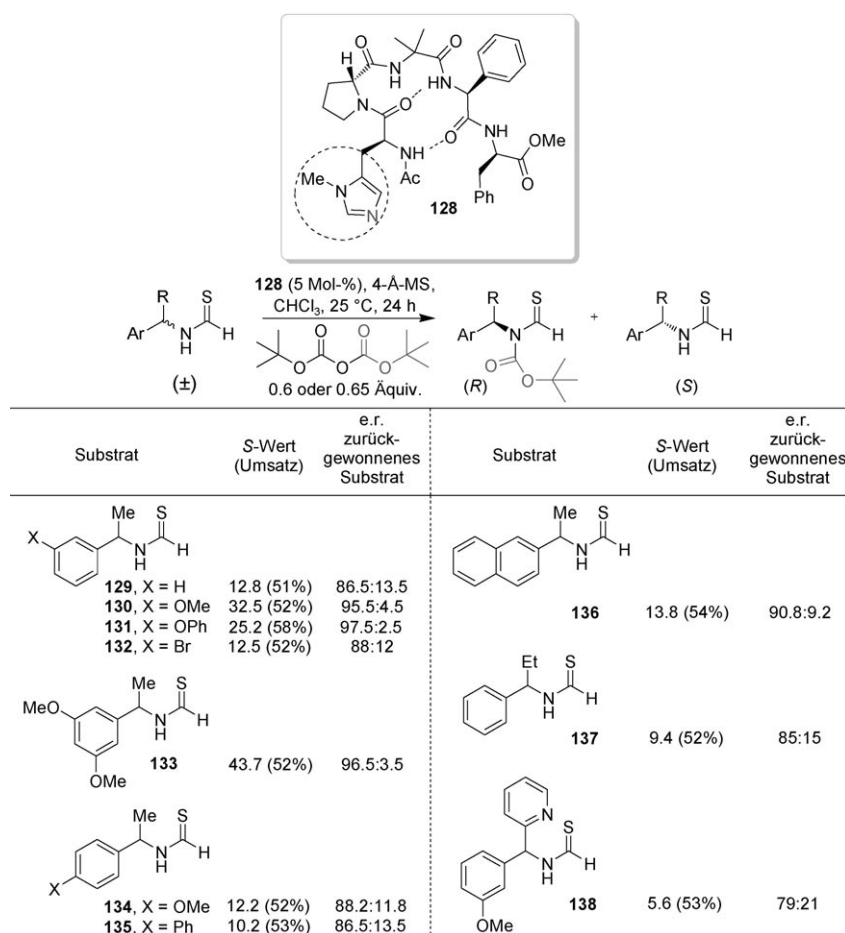
Schema 18. Effizienz von **123** in der kinetischen Racematspaltung von **124** als Schlüsselschritt in der Synthese der Kernstruktur **126** von Mitomycin C (**127**).

schützten Produkte können leicht in die entsprechenden Formamide oder *N*-Boc-geschützten Amine umgewandelt werden (leider wurden keine *ee*-Werte für die entsprechenden Produkte publiziert).

Miller und Mitarbeiter wendeten Peptidkatalysatoren auch auf Desymmetrisierungen von Alkoholen per Acylierung an. 2005 konnten bis zu 97 % *ee* in der Desymmetrisierung von *meso*-Glycerinderivaten **140** mit 10 Mol-% des Pentapeptidkatalysators **139** realisiert werden (Schema 20).^[89]

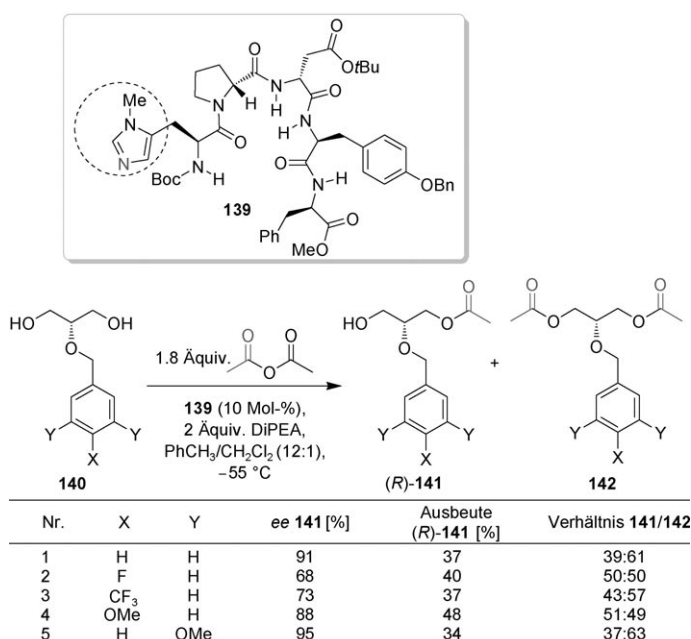
Ein beeindruckendes Beispiel für die Stärke nukleophiler Peptidkatalysatoren lieferten Miller et al. 2006: Die Desymmetrisierung des *meso*-Substrats **146** ist äußerst anspruchsvoll, weil der Abstand zwischen den beiden OH-Gruppen (9.79 Å; O–O) sowie zwischen den OH-Gruppen und dem prochiralen stereogenen Zentrum (5.75 Å; O–C(sp³)) sehr groß ist. Enzymatische Varianten über eine Hydrolyse der *meso*-Verbindung **144** zeigten mit *ee*-Werten von maximal 55 % nur moderate Selektivitäten bei geringen Umsätzen. Peptid **143**, ebenfalls per Peptidbibliotheken-Screening identifiziert, katalysiert die Monoacylierung von **146** mit einer hohen Enantioselektivität für **145** von 95 % *ee* bei 80 % Ausbeute an isoliertem Produkt (Schema 21).^[90] Weiterführende mechanistische Untersuchungen führten zum Vorschlag zweier Szenarien: Außer dem nukleophilen Reaktionspfad kommt wegen des niedrigen $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wertes der Phenol-OH-Gruppen auch ein allgemeiner Basenkatalyse-Mechanismus infrage (Schema 22).^[91]

Moderate bis gute Chemoselektivitäten konnten mit Peptidkatalysatoren in der Acylierung von Carbohydraten erzielt werden.^[92,93] Mit einem Peptidkatalysator mit Pro-AiB-Turn gelang Miller und Lewis die seitenselektive Derivatisierung von Erythromycin A.^[93] Der katalytische Thionoformiattransfer (Thionoformiatgruppen können unter Barton-McCombie-Bedingungen leicht desoxygeniert wer-

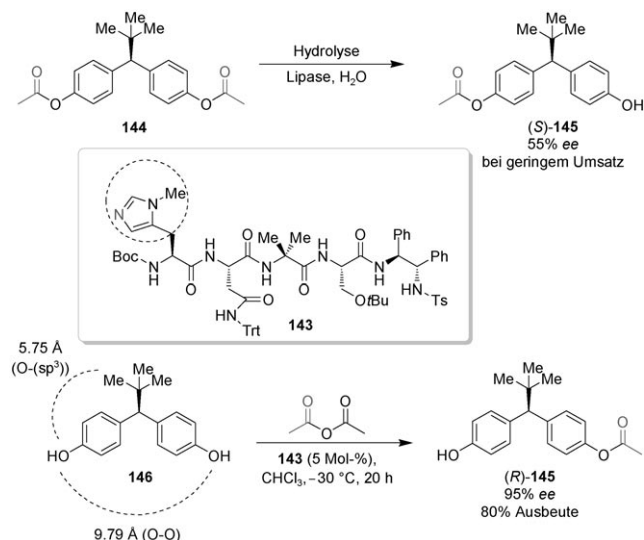


Für das racemische Substrat **129** wurde (R)-**129** als schnell reagierendes Enantiomer identifiziert und (S)-**129** als das zurückgewonnene Substrat. Die anderen Fälle wurden nicht ermittelt.

Schema 19. Katalysator **128** von Miller et al. in der kinetischen Racematspaltung von Thioformamiden.



Schema 20. Effizienz von **139** in der Desymmetrisierung von **140**.



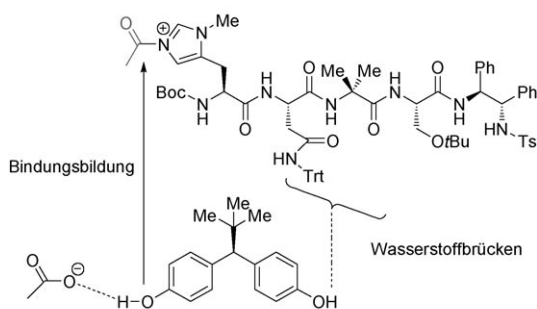
Schema 21. Effizienz von **143** in der Desymmetrisierung von **146**.

den) gestaltete sich schwieriger und erforderte Zusätze, z. B. FeCl₃.^[94]

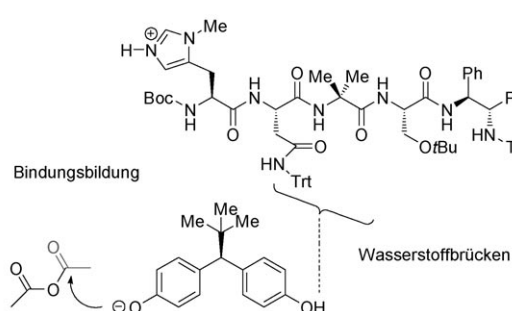
2008 führten Schreiner et al. den Peptidkatalysator **147** für die kinetische Racematspaltung racemischer *trans*-Cycloalkan-1,2-diole **148** ein. Dieser Ansatz folgte nicht dem Beispiel von Müller et al., dem die Bildung einer für die Katalyse wichtigen Sekundärstruktur zugrunde liegt, die durch interne Wasserstoffbrücken gebildet wird (siehe Schemata 12, 14 und 15). Der Einbau der starren, nichtnatürlichen γ -Aminoadamantancarbonsäure (die Abkürzung ^AGly betont die Verwandtschaft zu den entsprechenden α -Aminosäuren)^[95] führt zu einem lipophileren und strukturell weniger flexiblen Oligopeptid, das in nichtpolaren organischen Lösungsmitteln gut löslich ist. *ee*-Werte von typischerweise > 99 % (für das verbleibende Diol) und *S*-Werte > 50 konnten in der kinetischen Racematspaltung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen **148** erzielt werden (Schema 23).^[16]

Mit dem Katalysator **147** und Carbonsäuren als Elektrophilen gelang die erste enantioselektive Steglich-Veresterung für die kinetische Racematspaltung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen.^[96] Die Reaktion verläuft über die unkatalysierte In-situ-Bildung eines Anhydrids aus einem *O*-Acylisoharnstoff (oder dessen Vorstufe) und einer Carbonsäure. Die Verwendung der Säure anstelle des Anhydrids ist ein klarer Vorteil, wenn ein bestimmtes Anhydrid nicht stabil (z. B. das der Ameisensäure) oder schwer zugänglich ist (z. B. jenes der Phenyllessigsäure). Beim Einsatz von Essigsäure konnten für

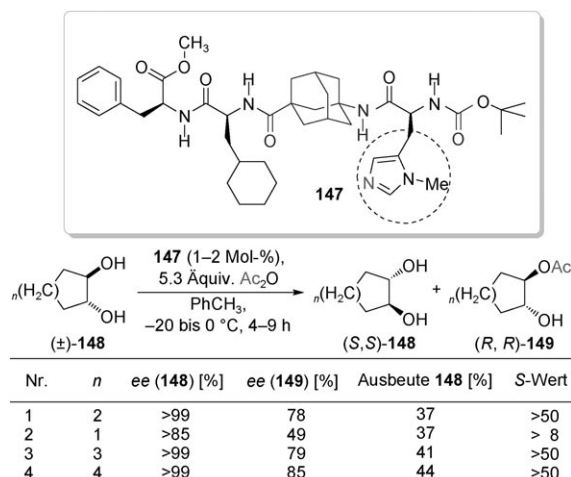
Pfad 1: nukleophile Katalyse



Pfad 2: allgemeine Basenkatalyse



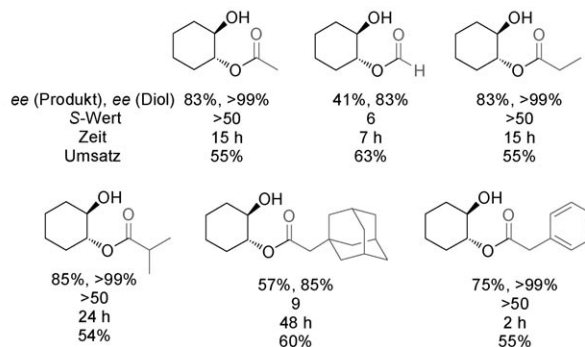
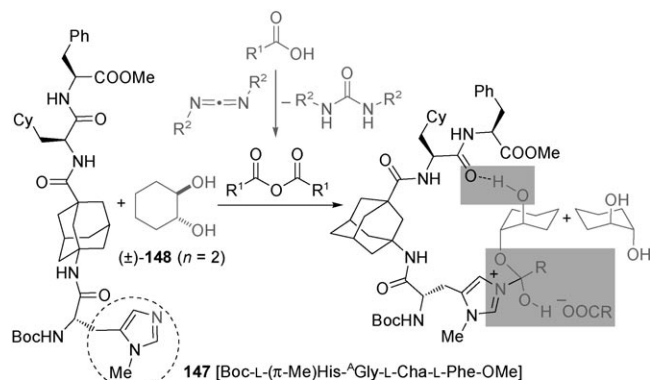
Schema 22. Mechanistisches Modell für die Desymmetrisierung von **146**.



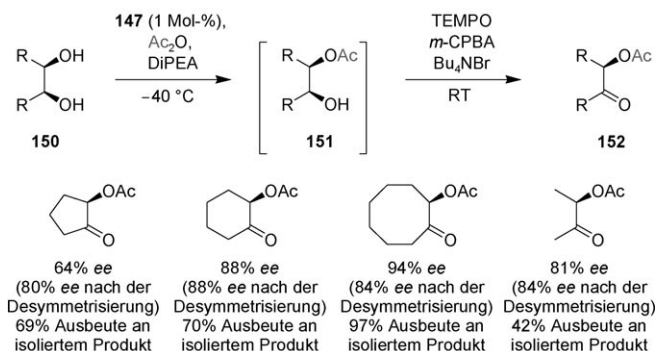
Schema 23. Enantioselective kinetische Racematspaltung von *trans*-Cycloalkan-1,2-diolen **148** mit Peptidkatalysator **147**.

trans-Cycloalkan-1,2-diole **148** vergleichbare Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden wie bei der Verwendung von Acetanhydrid. Darüber hinaus lieferte die kinetische Racematspaltung von *trans*-Cyclohexan-1,2-diol (**148**; *n* = 2) mit Propionsäure, Phenyllessigsäure oder Isobuttersäure und Katalysator **147** *S*-Werte > 50 (Schema 24). Nimmt man etwas geringere *S*-Werte hin, so kann dieses Verfahren auch auf sterisch anspruchsvolle Carbonsäuren sowie Ameisensäure übertragen werden.

Peptid **147** wurde außerdem in der Desymmetrisierung von *meso*-(Cyclo)alkan-1,2-diolen **150** getestet. Diese Umsetzung erwies sich wegen der Racemisierung des monoacy-



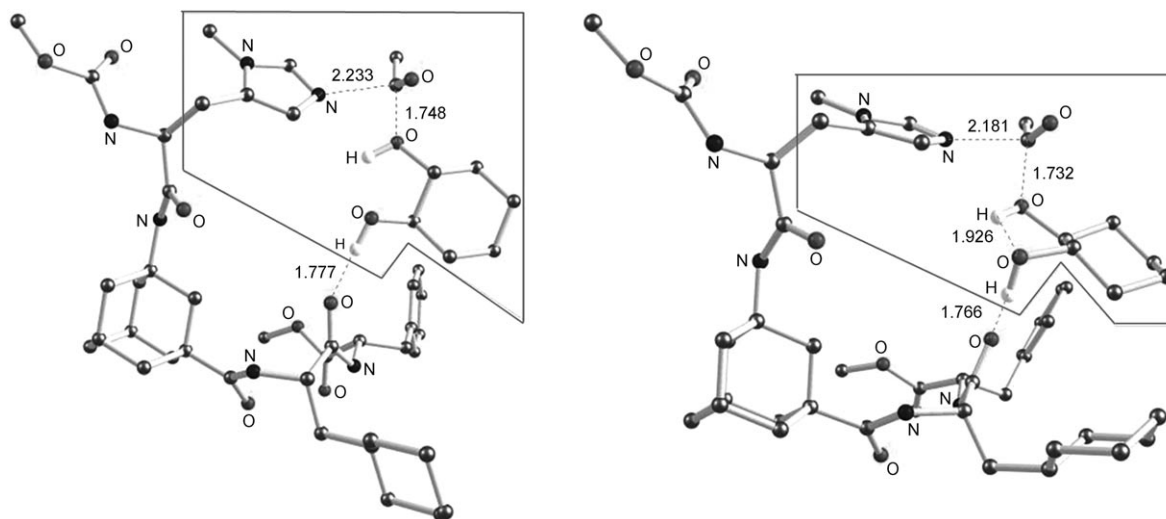
Schema 24. Die von **147** katalysierte Steglich-Veresterung, exemplarisch gezeigt für racemisches **148** (*n* = 2) als Substrat (oberer Teil); unten: Substratbandbreite.



Schema 25. Desymmetrisierung von **150** mit Peptidkatalysator **147** und In-situ-Oxidation.

lierten Produkts **151** als schwierig. Schreiner et al. zeigten, dass man diese Racemisierung durch In-situ-TEMPO-Oxidation zu α -Acetoxyketonen **152** verhindern kann (Schema 25).^[97]

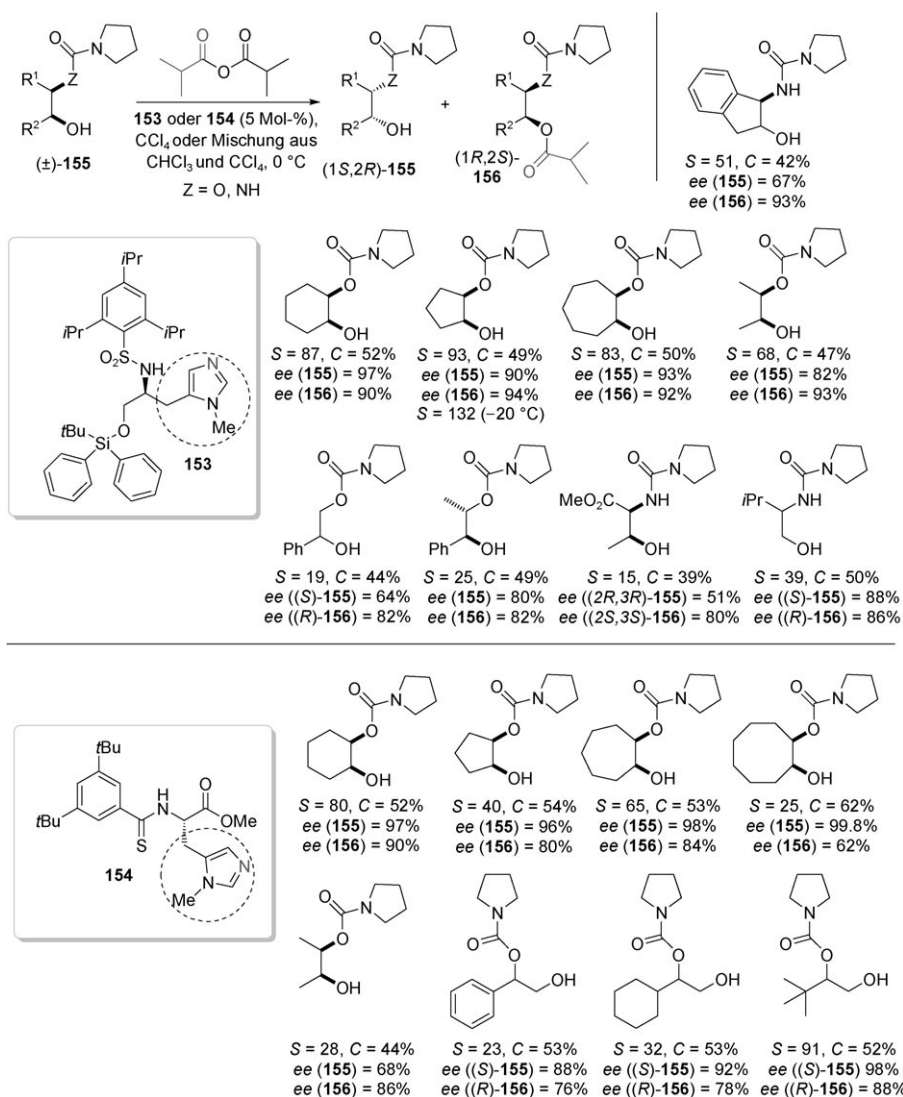
Sunoy und Shinisha konnten mithilfe von ONIOM-Rechnungen Aufschluss über den Mechanismus dieser selektiven Acylierungen geben.^[98] Die Autoren bestätigten die Hypothese von Schreiner et al., dass das Peptid **147** keine stabile Sekundärstruktur bildet. Weder die berechneten Peptid-Alkohol-Komplexe noch die niedrig liegenden Übergangszustände für den Acyltransfer zeigen intramolekulare Wasserstoffbrücken des Peptids (Schema 26). Zusätzlich bestätigten die Autoren den stereochemischen Ausgang der kinetischen Racematspaltung von racemischen *trans*-Cyclo-



Schema 26. Energetisch günstigste Übergangsstrukturen für den durch **147** (Moc anstelle von Boc) katalysierten Acyltransfer zu $(1R,2R)$ -**148** ($n=2$) (oben) und zu $(1S,2S)$ -**148** ($n=2$) (unten) auf ONIOM2(B3LYP/6-31G(d):PM3)-Niveau. Nur ausgewählte Wasserstoffatome sind gezeigt. Der umrandete Teil zeigt das höhere B3LYP- und der nichtmarkierte Teil das niedrigere PM3-Niveau in der ONIOM2-Aufteilung. Die Abstände sind in Å angegeben. Die obere Struktur ist um 4.5 kcal mol⁻¹ stabiler.

exan-1,2-diol **148** ($n=2$) rechnerisch. Der energetisch günstigste Übergangszustand für die Acylierung von (R,R) -**148** ($n=2$) mit Katalysator **147** hat eine um 4.6 kcal mol⁻¹ (4.5 kcal mol⁻¹ für **147** mit einer Moc- anstelle der Boc-Schutzgruppe) niedrigere relative Aktivierungsbarriere als der energetisch günstigste Übergangszustand für (S,S) -**148** ($n=2$) (Schema 26).^[98]

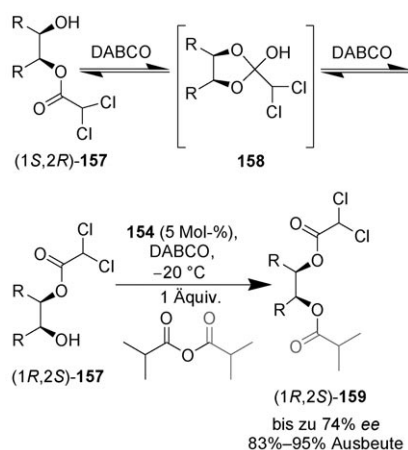
Einen nichtpeptidischen biometischen Acylierungsansatz wählten 2004 Ishihara et al. Katalysator **153** erwies sich als hocheffizient in der kinetischen Racematspaltung von monoacylierten 1,2-Diolen und Aminoalkoholen **155** (S -Werte von bis zu 93; Schema 27). Die Autoren formulierten einen Übergangszustand, in dem das Sulfonsäuramid-Proton vorzugsweise über eine Wasserstoffbrücke an die Carbamoylgruppe des $(1R,2S)$ -Enantiomers gebunden ist. Die Immobilisierung des Katalysators führte zu einer Abnahme der Selektivität, der Polymer-gebundene Katalysator konnte dafür aber bis zu sechsmal ohne Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden. Variationen des Katalysators **153** identifizierten die R-SO₂-NH-R-Gruppe als die wichtige Einheit für den enantioselektiven



Schema 27. Effizienz von **153** und **154** in der kinetischen Racematspaltung von (\pm) -**155**.

Acyltransfer.^[99] Zusätzlich konnte **153** effizient in der kinetischen Racematspaltung von Carbonsäuren eingesetzt werden (dies ist nicht der Hauptaspekt dieses Aufsatzes).^[100] Ein ähnlicher, auf π -Methylhistidin basierender Ansatz wurde von Qu et al. 2008 mit der Einführung des Katalysators **154** gewählt; mit **154** konnten gute Selektivitäten in der kinetischen Racematspaltung von (\pm)-**155** erzielt werden (*S*-Werte bis zu 91; Schema 27).^[101]

154 wurde auch in der dynamischen kinetischen Racematspaltung monoacylierter Dichloracetate (basierend auf *meso*-1,2-Diolen) **157** verwendet (Schema 28).^[102] DABCO



Schema 28. Dynamische kinetische Racematspaltung von **157** mit Imidazolkatalysator **154**. R = Cyclopentan–Cyclooctan, Swissan, Cyclohexen, Cycloocten, Me, Pr.

als zusätzliche Base vollzieht die Racemisierung über das cyclische *meso*-Intermediat **158** (Schema 28). Mit Isobuttersäureanhydrid als Elektrophil konnten *ee*-Werte von bis zu 74 % bei einer Ausbeute von 90 % für das diacylierte Produkt **159** realisiert werden.^[102]

5. Amidine

Die ersten Mitglieder dieser Klasse chiraler, cyclischer Amidin(Dihydroimidazol)-Katalysatoren wurden 2004 von Birman et al. eingeführt. Die Katalysatoren **160** (a: X = H, b: Br, c: NO₂, d: CF₃) wurden in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole untersucht (Schema 29); **160d** war dabei der effektivste Katalysator.^[103] Der Austausch der Pyridineinheit von **160** gegen eine Chinolineinheit (**161**) führte zu einer deutlichen Verbesserung der katalytischen Effektivität in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Arylalkyl- und Cinnamylalkohole (Schemata 29 und 30). Dies kann durch die zusätzliche π - π -Wechselwirkung erklärt werden (Schema 30, unter der Tabelle).^[103, 104]

Der für den Acyltransfer vorgeschlagene, durch π - π -Wechselwirkungen dominierte Übergangszustand von **160d** wurde von Houk et al. durch Untersuchungen der Übergangszustände für den Acyltransfer auf (*R*)-1-Phenylethanol (**38a**) rechnerisch bestätigt.^[105] Im Fall von (*S*)-1-Phenylethanol ist die gestaffelte Übergangszustandsgeometrie ener-

getisch ungünstiger als die offene Konformation, wogegen im Fall von (*R*)-1-Phenylethanol die gestaffelte Geometrie begünstigt ist.^[105] Der relative Energieunterschied zwischen dem günstigsten Übergangszustand der beiden Enantiomere (gestaffelte TS-Geometrie für (*R*)-1-Phenylethanol und nichtgestaffelte für (*S*)-1-Phenylethanol) von 1.9 kcal mol⁻¹ (auf B3LYP/6-31G(d)-Niveau) ist in guter Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert von 1.5 kcal mol⁻¹ (Schema 31).^[105] Der Austausch der Phenylgruppe von **160d** gegen eine Alkyl- oder Benzylgruppe (Katalysatoren **162**) führt zu signifikant niedrigeren Selektivitäten in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkylalkoholen.^[106] Dies lässt stark vermuten, dass die Phenylgruppe des Katalysators, aufgrund von zusätzlichen π - π - oder π -Kation-Wechselwirkungen mit dem Substrat, essenziell für dessen katalytische Effizienz ist. Ergänzende Studien zu Variationen der Katalysatoren **160** und **161** führten zu den Katalysatoren **163–165**.^[106] Alle drei Katalysatoren oder Katalysatorfamilien sind weniger selektiv in der ausgewählten kinetischen Racematspaltung (*rac*-**38b**) als **160** und **161**.^[106]

2006 testeten Birman et al. kommerziell erhältliches Tetramisol **166** und das benzanellierte Analogon BTM (**167**) als Katalysatoren in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkyl- und Propargylalkoholen (Schema 29, Tabelle 4).^[107, 108] Dabei macht man für **166** und **167** die gleiche Beobachtung wie für **160** und **161** (die TS von **166** und **167** sind ähnlich zu denen von **160** und **161**; Schema 30): Die zusätzliche aromatische Einheit führt zu stärkeren π - π - oder π -Kation-Wechselwirkungen und höheren Selektivitäten. BTM (**167**) ist bis heute der effizienteste Amidinkatalysator für die kinetische Racematspaltung von Arylalkyl- und Propargylalkoholen (genau wie beim Verfahren von Fu et al.^[33] wurde für Propargylalkohole keine Base verwendet; Tabelle 4).^[107]

Exzellente Selektivitäten konnten mit Katalysator **167** in der kinetischen Racematspaltung von 2-Oxazolidinonen über N-Acylierung erzielt werden. Diese Transformation wurde bei Raumtemperatur mit verschiedenen Modifikationen des Oxazolidinon-Gerüsts (**191**, **193–204**) durchgeführt und führte zu *S*-Werten zwischen 50 und 520 (Schema 32).^[109] Katalysator (*S*)-**167** zeichnete sich ebenfalls als besonders aktiv in der Desymmetrisierung von Lobelanidin (**205**) durch Acylierung mit Propionsäureanhydrid als Elektrophil aus. Mit 20 Mol-% des Katalysators (*S*)-**167** konnte ein *ee*-Wert > 99 % bei 92 % Ausbeute an isoliertem **206** erzielt werden. Die Jones-Oxidation von **206** und anschließende Hydrolyse des Propionsäureesters **207** ergab den enantiomerenreinen Naturstoff (–)-Lobelin (**208**; Schema 33). Auf dem gleichen Weg konnte unter Verwendung von (*R*)-**167** auch das nichtnatürliche Enantiomer (+)-Lobelin synthetisiert werden.^[110] Chen et al. verwendeten Katalysator (*R*)-**167** ((*R*)-BTM) in der kinetischen Racematspaltung von 2,2-Difluor-3-hydroxy-3-arylpropionaten. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in Ethylacetat mit einer Reaktionsdauer von 0.5 bis 5.5 h durchgeführt; *S*-Werte zwischen 1 und 47 konnten mit diesem Verfahren realisiert werden.^[111]

Homotetramisol (**168**) und Homobenzotetramisol (**169**), 2008 von Birman und Mitarbeitern eingeführt, katalysieren die kinetische Racematspaltung von Arylalkylalkoholen mit guten Selektivitäten (Schema 29). Die Verwendung von **169**

a: X = H, b: X = Br, c: X = NO₂, d: X = CF₃

R = α -Benzyl
 α -iPr,
 β -tBu

160 Ph
X-PIP
(Birman 2004)

161 Ph
Cl-PIQ
(Birman 2005)

162 R
CF₃-PIP-Analoga
(Birman 2006)

163
CF₃-PIP-Analoga
(Birman 2006)

164 Ph
X-PIP-Analoga
(Birman 2006)

165 Ph
DHIQs
(Birman 2006)

166 Ph
Tetramisol
(Birman 2006)

167 Ph
BTM
(Birman 2006)

168
Homotetramisol
(Birman 2008)

169
HBTM
(Birman 2008)

170 Me
HBTM-Analoga
(Birman 2009)

171 Me
HBTM-Analoga
(Birman 2009)

172 Me
HBTM-Analoga
(Birman 2009)

173 Me
HBTM-Analoga
(Birman 2009)

174
HBTM-Analoga
(Smith 2009)

175
HBTM-Analoga
(Smith 2009)

176
BTM-Analoga
(Gröger 2009)

177
BTM-Analoga
(Shiina 2010)

178
BTM-Analoga
(Shiina 2010)

179
BTM-Analoga
(Shiina 2010)

*invertierte Konfiguration

R = iPr, Benzyl,
 β -NaphthylCH₂*,
 α -Naphthyl,
 β -Naphthyl

Schema 29. Chirale Amidinkatalysatoren (oberer Teil) und deren Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**38b** (unterer Teil).

rac-**38b** $\xrightarrow[\text{R-O-C(=O)-O-R}]{\text{Katalysator, DiPEA, CDCl}_3 \text{ oder } \text{CHCl}_3}$ (S)-**38b** + (R)-**180**

Kat.	Mol-%	t [h]	T [°C]	R	C [%] ^[a]	ee (38) [%] ^[a]	ee (180) [%] ^[a]	S-Wert ^[a]
160a	20	1	RT	Me	21	13	49	3.3
160b	20	1	RT	Me	25	25	74	8.6
160c	20	1	RT	Me	14	13	82	11
160d	20	1	RT	Me	38	49	79	14
160d	2	8	0	Me	43	60	81	17
160d	2	8	0	Et	39	59	91	36
161	2	8	0	Et	53	95	84	41
166	10	6	0	Et	53	92	81	31 ^[b]
167	4	24	0	Et	47	95	86	109
166	10	3	RT	Et	31	41	90	28 ^[b]
167	4	2.2	RT	Et	49	88	92	72
168	1	1.7	RT	Et	47	77	85	30
169	1	1.5	RT	Et	48	77	84	26

[a] Umsätze, ee-Werte und S-Werte sind Mittelwerte aus zwei Läufen.
[b] Invertierte Konfiguration.

Schema 29. Chirale Amidinkatalysatoren (oberer Teil) und deren Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**38b** (unterer Teil).

in der kinetischen Racematspaltung von Arylcycloalkanolen führt zu S-Werten von bis zu 107 (Tabelle 5).^[108]

Mit der Synthese der Katalysatoren **170–173** versuchten Birman et al. durch Einführung eines zusätzlichen stereogenen Zentrums die Effizienz des HBTM-Stammsystems zu verbessern. Die Katalysatoren **170**, **172** und **173** zeigten vergleichbare oder bessere Selektivitäten in der kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylpropanol (**38b**) als HBTM (**169**). Außerdem waren die Amidine **170** und **172** effizienter

als **169** in der kinetischen Racematspaltung von **113**. Unter Berücksichtigung der leichteren Zugänglichkeit wählten die Autoren Katalysator **170**, um diesen mit den vorher synthetisierten Amidinkatalysatoren in den oben gezeigten Acylierungen zu vergleichen. Die Verwendung von **170** führte lediglich in den kinetischen Racematspaltungen von **113**, **209** und **212** zu verbesserten Selektivitäten.^[112] 2009 publizierten Smith et al. eine Amidinkatalysierte enantioselektive Steglich-Umlagerung über Carboxygruppentransfer und testeten **174** und **175** zusammen mit **169** in der Umlagerung von Oxazolylcarbonaten.^[113] Im selben Jahr führten Gröger und Dietz das BTM-Analoga **176** mit mäßigem Erfolg in einer Steglich-Umlagerung als Testreaktion ein.^[114]


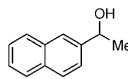

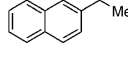

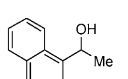

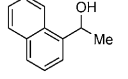

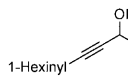

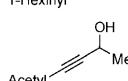
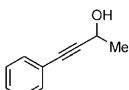
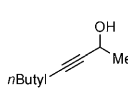
2007 präsentierten Shiina et al. ein Verfahren für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen durch Katalysatoren auf Tetramisobasis unter Verwendung der freien Carbonsäuren als Acylierungsreagentien.^[115] Unreaktive Anhydride wie *para*-Methoxybenzoesäureanhydrid (PMBA) oder Pivalinsäureanhydrid fungieren dabei als Kondensationsreagentien für die vom Tetramisol **167** katalysierte In-situ-Bildung des entsprechenden gemischten Anhydrids, das anschließend katalytisch von **167** aktiviert wird und mit dem bevorzugten Alkoholenantiomer zum gewünschten Produkt-ester reagiert (für den vorgeschlagenen Mechanismus siehe Schema 34). Die Bildung des unerwünschten Ester-Nebenprodukts (resultierend aus der katalytischen Acylierung des Alkohols durch das unreaktive Anhydrid) kann durch geschickte Wahl des Anhydrids unterdrückt werden. Die besten Ergebnisse wurden in der kinetischen Racematspaltung sekundärer Arylalkylalkohole mit 5 Mol-% BTM (**167**) als Katalysator, PMBA als Anhydrid und verschiedenen Carbonsäuren als Elektrophilen erzielt (S-Werte von bis zu 88; Tabelle 6).

2009 wurde dieses Verfahren auf die BTM-katalysierte kinetische Racematspaltung verschiedener 2-Hydroxyalkanoate **215** mit Pivalinsäureanhydrid und Diphenyllessigsäure übertragen und führte zu guten Enantioselektivitäten für den zurückgewonnenen Alkohol (bis zu 94% ee) und für den Produkt-ester (bis zu 97% ee) bei guten Umsätzen und S-Werten zwischen 47 und 202 (Schema 34).^[116] Zusätzlich präsentierten Shiina und Mitarbeiter 2008^[117] und 2010^[118] Verfahren für

die kinetische Racematspaltung racemischer Carbonsäuren (dies ist nicht der Hauptaspekt dieses Aufsatzes) mit verschiedenen BTM-Analoga als Katalysatoren; die bekannten Katalysatoren (R)- und (S)-**167** sowie (S)-**176** wurden getestet, und eine Serie neuer BTM-Analoga **177–179** wurde eingeführt und als Katalysatoren eingesetzt.^[117,118]







Erst 2010 und während der Begutachtung dieses Aufsatzes publizierten Fossey et al. die Synthese von planar-chiralen, auf Ferrocen basierenden PIP-Analoga als Acylierungs-

Tabelle 4: Effizienz von **167** in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkyl- und Propargylalkoholen.^[a]

$ \begin{array}{c} \text{167 (4 Mol-\%)} \\ \text{DiPEA, CHCl}_3, 0^\circ\text{C,} \\ \text{Na}_2\text{SO}_4 \\ \text{R}^3 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^3 \\ \text{R}^1\text{---CH(OH)---R}^2 \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{R}^1\text{---CH(OH)---R}^2 + \text{R}^1\text{---CH(OH)---R}^2 \\ (\pm) \hspace{10em} (S) \hspace{1em} (R) \end{array} $							
Nr.	Substrat	R ³	S-Wert ee(Alkohol)/ee(Produkt) (C/t)	Nr.	Substrat	R ³	S-Wert ee(Alkohol)/ee(Produkt) (C/t)
1		38 a	Et 80 88%/93 % (49%/33 h)	8		181	Et 108 92%/94 % (50%/10.5 h)
2		38 a	iPr 104 ^[b] 80%/95 % (46%/33 h)	9		181	iPr 226 84%/98 % (46%/10.5 h)
3		38 b	Et 109 86%/95 % (47%/24 h)	10		43	Et 128 93%/95 % (49%/8.5 h)
4		38 b	iPr 145 80%/97 % (45%/36 h)	11		43	iPr 184 93%/96 % (49%/8.75 h)
5		186	Et 209 96%/96 % (50%/33 h)	12		188	Et 32 ^[c] 89%/83 % (52%/2 h)
6		186	iPr 355 89%/98 % (48%/33 h)	13		189	Et 26 ^[c] 93%/78 % (55%/1.5 h)
7		187	Et 31 ^[c] 99.6%/69 % (59%/10.5 h)	14		190	Et 13 ^[c,d] 54%/76 % (42%/25 h)

[a] Umsätze, ee-Werte und S-Werte sind Mittelwerte aus zwei Läufen. [b] Mittelwerte aus drei Läufen. [c] Es wurden keine Base und kein Na₂SO₄ verwendet. [d] 10 Mol-% Katalysator.

Tabelle 5: Effizienz des Katalysators **169** in der kinetischen Racematspaltung von Arylcycloalkanolen.^[a]



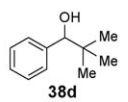
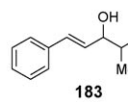
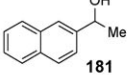

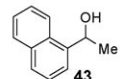

$ \begin{array}{c} \text{169 (4 Mol-\%)} \\ \text{0.55 Äquiv. DiPEA} \\ \text{-40 }^\circ\text{C, Na}_2\text{SO}_4 \\ \text{R}^3 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^3 \\ \text{n} \text{---} (\text{H}_2\text{C})_n \text{---} \text{CH(OH)---R} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{n} \text{---} (\text{H}_2\text{C})_n \text{---} \text{CH(OH)---R} + \text{n} \text{---} (\text{H}_2\text{C})_n \text{---} \text{CH(OH)---R} \\ (\pm) \hspace{10em} (1S,2R) \hspace{1em} (1R,2S) \end{array} $					
Nr.	Substrat	S-Wert ee(Alkohol)/ee(Produkt) (C/t)	Nr.	Substrat	S-Wert ee(Alkohol)/ee(Produkt) (C/t)
1		113 107 95%/93 % (51%/10 h)	4		211 28 72%/86 % (46%/12 h)
2		209 44 71%/91 % (44%/10 h)	5		212 5.6 25%/63 % (28%/10 h)
3		210 66 95%/89 % (51%/7 h)	6		213 10 26%/77 % (26%/10 h)

[a] Die absolute Konfiguration des schnell reagierenden Enantiomers ist gezeigt. Umsätze, ee-Werte und S-Werte sind Mittelwerte aus zwei Läufen.

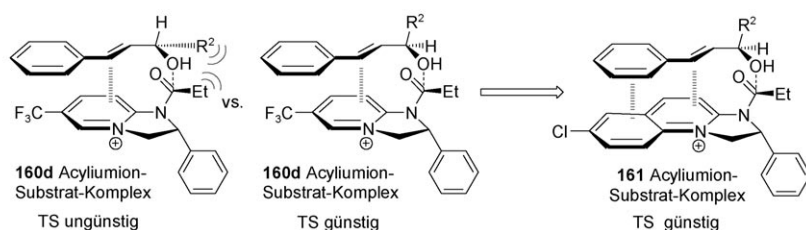
katalysatoren.^[119] Exzellente S-Werte von bis zu 1892 (99.8% ee für das Produkt und 62.0% ee für die zurückgewonnene Ausgangsverbindung bei einem Umsatz von 38.3%) konnten so in der durch Acylierung kinetischen Racematspaltung von Arylalkylalkoholen realisiert werden.^[119]

6. Vicinale Diamine

Die Anwendung chiraler tertiärer Aminkatalysatoren auf enantioselektive Acyltransferreaktionen begann bereits 1932.^[120] Wegler verwendete natürlich vorkommende, auf Alkaloiden basierende tertiäre Amine (z. B. Brucin) für die

$\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2 \xrightarrow[\text{0.75 \u00c4quiv.}]{\text{Kat. (2 Mol-\%), 0.75 \u00c4quiv. DiPEA, CHCl}_3, 0^\circ\text{C}}$ $\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2 \text{ (S)} + \text{R}^1\text{CH}(\text{O}^-\text{R}')\text{R}^2 \text{ (R)}$					
Substrat	160d S-Wert ee (Alkohol)/ ee (Produkt) (C / Zeit)	161 S-Wert ee (Alkohol)/ ee (Produkt) (C / Zeit)	Substrat	160d S-Wert ee (Alkohol)/ ee (Produkt) (C / Zeit)	161 S-Wert ee (Alkohol)/ ee (Produkt) (C / Zeit)
	26 42% / 89% (32% / 8 h)	33 96% / 78% (55% / 8 h)		11 13% / 81% (14% / 8 h)	27 67% / 86% (44% / 8 h)
	85 86% / 94% (48% / 52 h)	117 71% / 96% (42% / 8 h)		21 38% / 87% (30% / 8 h)	24 88% / 79% (53% / 8 h)
	42 88% / 87% (50% / 8 h)	74 95% / 91% (51% / 2 h)		6 24% / 67% (27% / 8 h)	31 97% / 77% (56% / 8 h)
	56 92% / 89% (51% / 8 h)	55 99.7% / 80% (56% / 8 h)		26 83% / 82% (50% / 8 h)	57 99.7% / 81% (55% / 4 h)

Ums\u00e4tze, ee-Werte und S-Werte sind Mittelwerte aus zwei L\u00e4ufen.



Schema 30. Effizienz der Katalysatoren **160d** und **161** in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkyl- und Cinnamylalkoholen und vorgeschlagene \u00dcbergangszustandsmodelle samt wichtiger π - π -Wechselwirkungen.

kinetische Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**38a**); zwar konnten nur moderate Selektivit\u00e4ten erzielt werden, jedoch war dies ein erster Nachweis f\u00fcr die Realisierbarkeit solcher enantioselektiven Katalysen.^[120] 1998 ver\u00f6ffentlichten Oriyama und Mitarbeiter mit den chiralen, auf Prolin basierenden Di(*tert*-amin)-Katalysatoren **217** und **218** die ersten hocheffizienten Aminkatalysatoren f\u00fcr den Acyltransfer. Bemerkenswerterweise war Katalysator **217** der erste Organokatalysator mit einem S-Wert >100. Eigentlich war Diamin **217** als Ligand f\u00fcr Sn^{II}-Komplexe synthetisiert worden.^[121] Anfangs nutzten Oriyama et al. solche Sn^{II}-**217**-Komplexe als Katalysatoren in der acylierenden kinetischen Racematspaltung sekund\u00e4rer Alkohole,^[122] bevor sie erkannten, dass die Sn^{II}-Salze \u00fcberfl\u00fcssig sind. Die Katalysatoren **217** und **218** erwiesen sich auch ohne Metallsalze als hochselektiv in der Desymmetrisierung von *meso*-Alkoholen **221**–**225** (Tabelle 7).^[123] **217** war zus\u00e4tzlich hocheffizient in der kinetischen Racematspaltung racemischer sekund\u00e4rer Alkohole (wie *rac*-**113**) mit S-Werten bis zu 160 (Schema 35).^[124] **218** (0.3 Mol-% Katalysatorbeladung) wurde in der kinetischen Racematspaltung prim\u00e4rer Alkohole, z.B. Glycerinderivate, mit S-Werten bis zu 16 eingesetzt.^[125] Eine Polymer-

gebundene Version von **218** wurde 2001 von Janda et al. eingef\u00fchrt und in der kinetischen Racematspaltung einer Vielzahl sekund\u00e4rer Alkohole getestet. Die besten Ergebnisse konnten f\u00fcr *rac*-**113** mit 96 % ee (44 % Ausbeute) f\u00fcr den Ester **219** und 85 % ee (45 % Ausbeute) f\u00fcr die zur\u00fcckgewonnene Ausgangsverbindung (S = 134) erzielt werden.^[126]

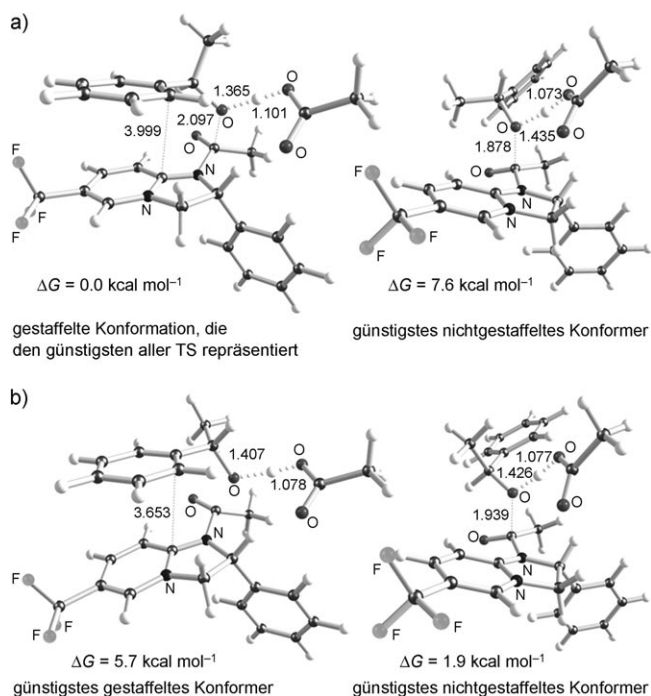
Katalysator **217** wurde auch in der kinetischen Racematspaltung cyclischer β -Hydroxysulfide **226** eingesetzt (Oriyama und Kawamata, 2010). F\u00fcr die Mehrzahl der Substrate konnten gute bis exzellente Selektivit\u00e4ten mit S-Werten >50 erreicht werden; nur im Fall der F\u00fcnftringsubstrate waren die Selektivit\u00e4ten moderat (Schema 36).^[127]

2004 untersuchten K\u00fcndig et al. chirale Diaminkatalysatoren in der Desymmetrisierung von *meso*-Cr⁰-Komplexen (**230**) und nutzten **218** sowie die neuen, auf Cinchona-Alkaloiden basierenden Diaminkatalysatoren **228** und **229** was zu exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivit\u00e4ten f\u00fchrte (Schema 37).^[128] 2008 wurden **228** und **229** in der Desymmetrisierung von *meso*-1,2-Diolen **150** eingesetzt (Tabelle 8). Die besten Ergebnisse (bis zu 97 % ee bei 92 % Ausbeute; Tabelle 8, Nr. 1) konnten mit Katalysator **229** (2 Mol-% Katalysatorbeladung) erzielt werden.^[129]

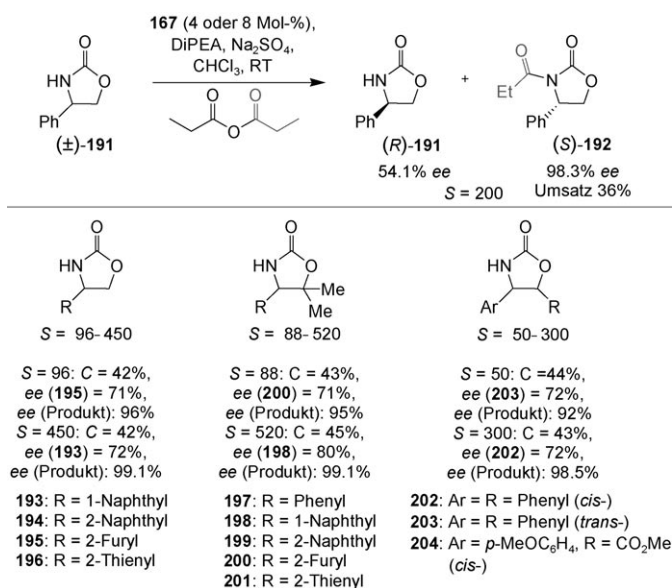
Das erste Beispiel einer organokatalytischen, kinetischen Racematspaltung von Thiolen konnte k\u00fcrzlich von der Gruppe um Connon mit dem Cinchona-Sulfonamid-Katalysator **236** und racemischen se-

Tabelle 6: Kinetische Racematspaltung von **38** mit Carbons\u00e4uren als Elektrophilen und BTM (**167**) als Katalysator.

$\text{rac-38} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT, 12 h}]{\text{0.75 \u00c4quiv. HO-C(=O)-R', 167 (5 Mol-\%), 0.9 \u00c4quiv. PMBA, 1.8 \u00c4quiv. DiPEA}}$ $\text{(S)-38} + \text{(R)-214}$					
Nr.	R	R'	ee(38) (Ausb.) [%]	ee(214) (Ausb.) [%]	S-Wert
1	Et	Et	76 (40)	89 (40)	39
2	Et	Ph(CH ₂) ₂	75 (46)	90 (41)	43
3	Et	Ph(CH ₂) ₃	69 (45)	90 (39)	39
4	Et	Me ₂ CH(CH ₂) ₂	71 (38)	83 (43)	23
5	Et	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	91 (38)	86 (47)	42
6	Et	MeOCH ₂	38 (51)	82 (32)	15
7	Et	Cy	51 (40)	76 (53)	12
8	<i>i</i> Pr	Et	81 (43)	90 (39)	47
9	<i>i</i> Pr	Ph(CH ₂) ₂	64 (53)	92 (38)	46
10	<i>t</i> Bu	Et	44 (67)	93 (32)	42
11	<i>t</i> Bu	Ph(CH ₂) ₂	58 (54)	96 (36)	88

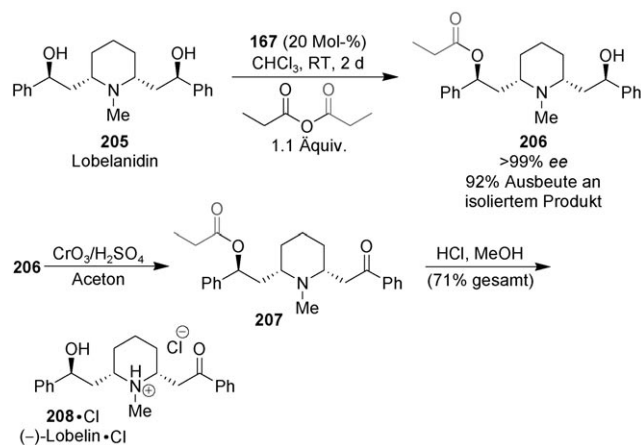


Schema 31. a) Günstigste TS-Strukturen für den Acetyltransfer von acetyliertem **160d** auf (R)-1-Phenylethanol. b) Günstigste TS-Strukturen für den Acetyltransfer von acetyliertem **160d** auf (S)-1-Phenylethanol. Die Abstände sind in Å angegeben.

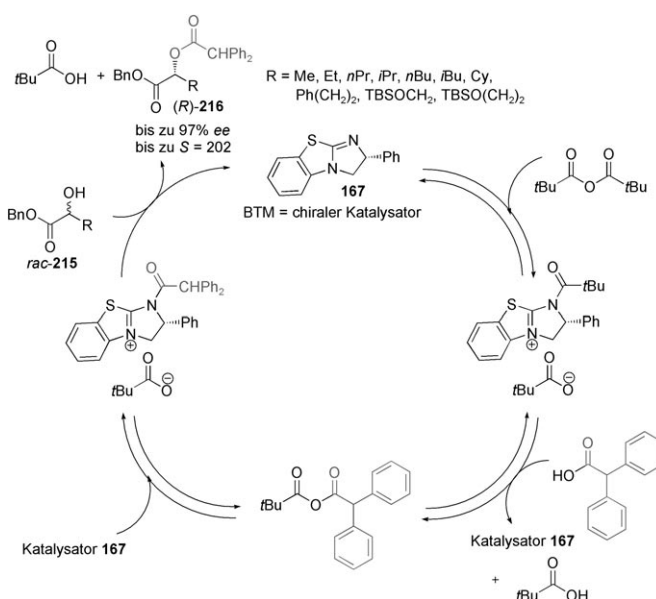


Schema 32. Effizienz des Katalysators **167** in der kinetischen Racematspaltung von 2-Oxazolidinonen.

kundären Arylalkylthiolen **237** als Substraten realisiert werden.^[130] Die Verwendung von *meso*-Anhydriden als Elektrophilen führte zur gleichzeitigen Desymmetrisierung des Anhydrids. Die Ergebnisse für die kinetische Racematspaltung von *rac*-**237** sind in Schema 38 zusammengefasst. Die Effizienz von **236** in der kinetischen Racematspaltung wurde durch Umsetzung der vereinigten Thioester-Diastereomere



Schema 33. Effizienz des Katalysators **167** in der Desymmetrisierung von **205** als Teil der Totalsynthese von (–)-Lobelin.



Schema 34. Mechanismus der kinetischen Racematspaltung von **215** mit Diphenyllessigsäure als Elektrophil und BTM (**167**) als Katalysator.

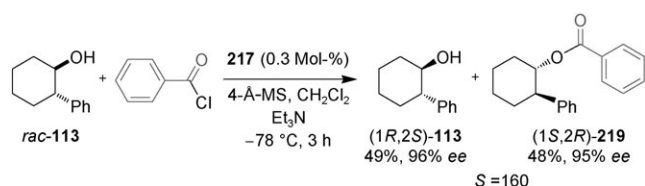
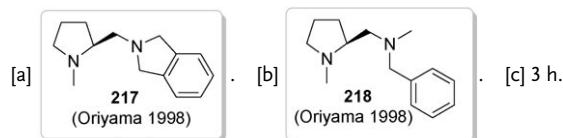
zum Produkt **239** bestimmt. Die *ee*-Werte von **239** entsprechen dem Produkt-*ee*-Wert der kinetischen Racematspaltung mit einem achiralen und nicht-*meso*-Elektrophil. Vornehmlich *ortho*-substituierte Arylgruppen führen zu hohen *S*-Werten von bis zu 265 (Schema 38). Die Effizienz von **236** für die Desymmetrisierung der *meso*-Anhydride (nicht der Fokus dieses Aufsatzes) kann durch die *ee*-Analyse des Halbamids **240** bestimmt werden; im Fall des racemischen Thiols **248** konnte ein *ee*-Wert von 93% *ee* für das isolierte Halbamid erzielt werden.^[130]

7. Phosphine und Phosphinite

1993 berichteten Vedejs und Diver, dass achirale Tributylphosphine in der Acylierung von Alkoholen mit Anhydriden katalytisch ähnlich effizient wie DMAP sind.^[131] All-

Tabelle 7: Aminkatalysatoren von Oriyama et al. und Effizienz in der Desymmetrisierung von *meso*-Alkoholen **221**–**225**.

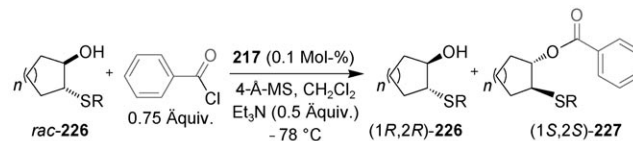
217 ^[a]			218 ^[b]		
Nr.	Produkt	ee [%] (Ausb. [%])	Nr.	Produkt	ee [%] (Ausb. [%])
1		221 95 (62)	6		221 96 ^[c] (83)
2		222 96 (78)	7		222 90 ^[c] (81)
3		223 48 (89)	8		223 66 ^[c] (89)
4		224 64 (68)	9		224 60 (80)
5		225 91 (80)	10		225 94 ^[c] (85)



Schema 35. Effizienz des Katalysators **217** in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**113**.

gemein waren Trialkylphosphine bei weitem die aktivsten Phosphinderivate, gefolgt von Aryldialkylphosphinen und Diarylalkylphosphinen. Als die Autoren Hinweise auf die Bildung von *P*-Acylphosphoniumsalzen aus Phosphinen und geeigneten Acyldonoren fanden, wurde die Analogie zu DMAP-Acyliumsalzen (Schema 2) immer offensichtlicher.^[131] Folgerichtig führten Vedejs et al. 1996 chirale Phosphine als nukleophile Acylierungskatalysatoren ein. Die Katalysatoren **251**–**254** wurden in der Desymmetrisierung von *meso*-Diolen getestet und lieferten nur moderate Selektivitäten. Katalysator **253a** (R = Me, X = H) zeigte die beste Effektivität und wurde zusätzlich als Katalysator in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**26** mit Ar = Ph, R = *t*Bu (\equiv *rac*-**38d**) verwendet, was zu einem *ee*-Wert von 81 % für das Produkt bei 25 % Umsatz führte (siehe Tabelle in Schema 39; Ar = Ph, R¹ = *t*Bu, R² = *m*-ClC₆H₄). Diese Werte entsprechen einem *S*-Wert von 12, wenn man den Produkt-*ee*-Wert zugrunde legt, und einem *S*-Wert von 15, wenn man den *ee*-Wert der Ausgangsverbindung berücksichtigt.^[132]

Die bicyclischen Katalysatoren **255a,b** (Ar = 3,5-*t*Bu₂C₆H₃ bzw. Ph; Vedejs 1999) waren die ersten hochselek-

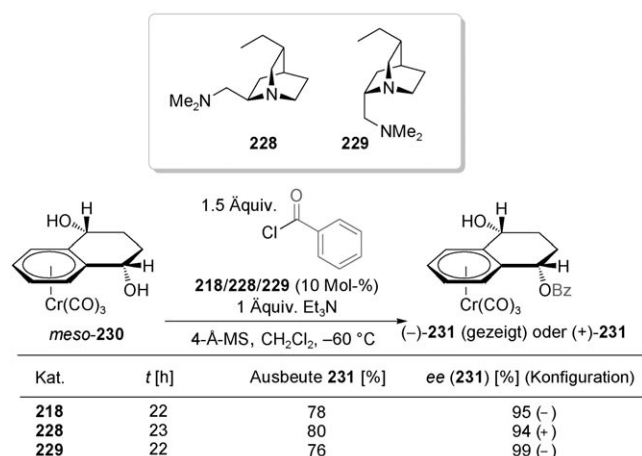


S = 280, 12 h ee (226) = 96% Ausbeute (Ausb.) 226 = 49% ee (227) = 97% Ausbeute (Ausb.) 227 = 50%	S = 160, 13 h ee (226) = 97% Ausb. 226 = 47% ee (227) = 96% Ausb. 227 = 49%	S = 360, 13 h ee (226) = 94% Ausb. 226 = 49% ee (227) = 98% Ausb. 227 = 49%	
S = 160, 12 h ee (226) = 99% Ausb. 226 = 48% ee (227) = 96% Ausb. 227 = 49%	S = 57, 12 h ee (226) = 93% Ausb. 226 = 43% ee (227) = 92% Ausb. 227 = 46%	S = 210, 48 h ^[a] ee (226) = 73% Ausb. 226 = 44% ee (227) = 98% Ausb. 227 = 42%	S = 10, 12 h ee (226) = 69% Ausb. 226 = 48% ee (227) = 68% Ausb. 227 = 48%
S = 200, 5 h ^[b] ee (226) = 97% Ausb. 226 = 47% ee (227) = 97% Ausb. 227 = 48%	S = 160, 5 h ^[b] ee (226) = 99% Ausb. 226 = 48% ee (227) = 95% Ausb. 227 = 49%	S = 120, 16 h ee (226) = 93% Ausb. 226 = 47% ee (227) = 94% Ausb. 227 = 50%	S = 34, 3 h ^[b] ee (226) = 81% Ausb. 226 = 49% ee (227) = 86% Ausb. 227 = 49%

[a] 3 Mol-% des Katalysators **217** verwendet. [b] 0.5 Mol-% des Katalysators **217** verwendet.

Schema 36. Effizienz des Katalysators **217** in der kinetischen Racematspaltung von **226**.

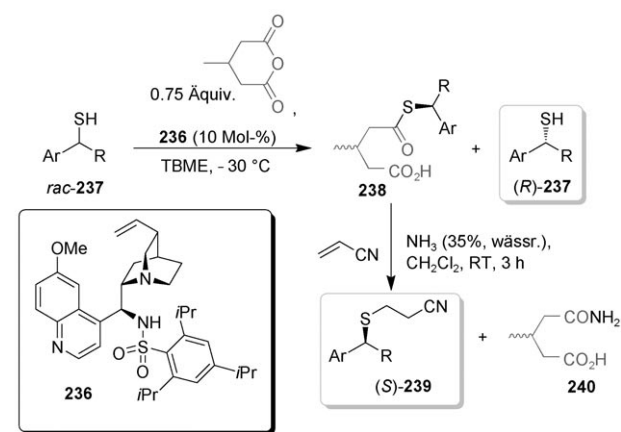
tiven Phosphinkatalysatoren und zeigen exzellente Ergebnisse in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**26** mit *S*-



Schema 37. Desymmetrisierung von *meso*-230 mit den Katalysatoren 218, 228 und 229.

Werten bis zu 369 (Schema 39).^[133,134] Im gleichen Jahr testeten Vedejs et al. die Katalysatoren **256** (eingeführt von Zhang et al.),^[135] **257** und **258** in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-38d mit Chlorbenzoesäureanhydrid als Elektrophil; die Katalysatoren zeigten keine oder nur geringe Reaktivitäten.^[136] Die Katalysatoren **255c** (Ar = 3,5-Me₂C₆H₃) und **259–261** wurden 2003 für mechanistische Studien eingeführt, erwiesen sich jedoch als weniger effizient als **255a**.^[134,137] Katalysator **255a** wurde ferner in der kinetischen Racematspaltung von Allylalkoholen mit *S*-Werten von bis zu 82 (Tabelle 9, Nr. 8) verwendet.^[133,138]

Die Katalysatoren **253** und **255** wurden zusätzlich in der Desymmetrisierung von *meso*-Hydrobenzoin (*meso*-275) mit Benzoessäure- oder Isobuttersäureanhydrid als Elektrophilen verwendet. Die monocyclischen Katalysatoren **253** zeigten dabei zwar höhere Selektivitäten, aber dafür sehr viel geringere Aktivitäten, was hohe Katalysatorbeladungen von 35–

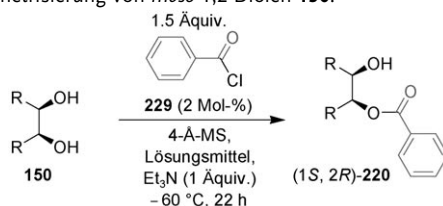


Substrat	<i>S</i> -Wert ee(237) / ee(239) (C / t)	Substrat	<i>S</i> -Wert ee(237) / ee(239) (C / t)
241	15 97% / 57% (63% / 68 h)	246	15 ^[a] 87% / 69% (56% / 120 h)
242	19 91% / 72% (56% / 74 h)	247	10 82% / 60% (58% / 74 h)
243	26 90% / – (54% / 68 h)	248	37 90% / 85% (51% / 96 h)
244	52 94% / 87% (52% / 96 h)	249	126 95% / 94% (50% / 48 h)
245	11 95% / 51% (65% / 72 h)	250	265 98% / 96% (50% / 48 h)

[a] 0.9 Äquiv. an *meso*-Anhydrid verwendet.

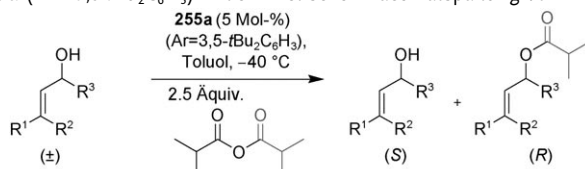
Schema 38. Kinetische Racematspaltung der Thiole **237** bei gleichzeitiger Desymmetrisierung eines *meso*-Anhydrids mit Katalysator **236**.

Tabelle 8: Diaminkatalysator **229** in der Desymmetrisierung von *meso*-1,2-Diolen **150**.



Nr.	Produkt	THF: ee [%] (Ausb. [%]) EtOAc: ee [%] (Ausb. [%])	Nr.	Produkt	THF: ee [%] (Ausb. [%]) EtOAc: ee [%] (Ausb. [%])
1	221	93 (95) 97 (92)	6	232	82 (83) 78 (87)
2	222	66 (76) 84 (79)	7	233	75 (77) 77 (84)
3	223	45 (70) 83 (65)	8	234	72 (87) 77 (86)
4	224	34 (68) 13 (82)	9	235	89 (64) 93 (51)
5	225	92 (77) 90 (82)			

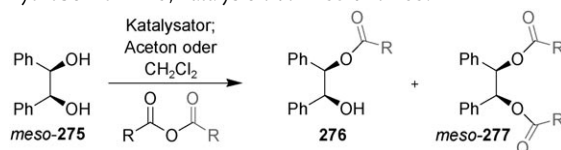
Tabelle 9: Effizienz des Katalysators **255a** (Ar = 3,5-*t*Bu₂C₆H₃) in der kinetischen Racematspaltung von Allylalkoholen.



Nr.	Substrat	<i>ee</i> (Alkohol) [%]	<i>ee</i> (Produkt) [%]	S-Wert (C/t)	Nr.	Substrat	<i>ee</i> (Alkohol) [%]	<i>ee</i> (Produkt) [%]	S-Wert (C/t)
1		265 78	63	10 (55%/12 h)	6		270 90	81	34 ^[a] (53%/7 h)
2		266 67	82	21 (45%/27 h)	7		271 96	87	55 (53%/72 h)
3		267 42	45	4 (48%/41 h)	8		272 64	95	82 ^[a] (40%/25 h)
4		268 46	74	11 (38%/19 h)	9		273 > 99	49	25 ^[a] (67%/46 h)
5		269 90	88	49 ^[a] (50%/14 h)	10		274 56	94	52 (38%/46 h)

[a] Reaktion in Heptan.

Tabelle 10: Desymmetrisierung von *meso*-Hydrobenzoin **275**, katalysiert von **253** und **255**.



Nr.	Kat.	Mol-%	<i>t</i>	<i>T</i> [°C]	R	Lösungsmittel	C [%]	Verhältnis 276/277	<i>ee</i> [%] 276
1	253b (R = Me, X = Me)	38	4 h	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	20	> 20:1	78
2	253c (R = Me, X = <i>t</i> Bu)	41	1.5 h	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	20	> 20:1	87
3	253d (R = Me, X = Ph)	35	17 h	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	32	> 20:1	87
4	255c (3,5-Me ₂ C ₆ H ₃)	5.5	10 min	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	61	9:1	65 ^[a]
5	255a (3,5- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃)	6	9.5 h	RT	<i>i</i> Pr	Aceton	43	> 20:1	73 ^[a]
6	255a (3,5- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃)	4.1	5 min	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	64	5:1	61 ^[a]
7	255b (Ph)	12.4	2.2 h	RT	<i>i</i> Pr	Aceton	40	n.a.	81 ^[a]
8	255b (Ph)	12	17 min	RT	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	58	33:1	69 ^[a]
9	255b (Ph)	12	26 h	−78	<i>i</i> Pr	Aceton	8	> 20:1	88 ^[a]
10	255b (Ph)	9	72 h	RT	C ₆ H ₅	Aceton	98	1.1:1	93 ^[a]
11	255b (Ph)	10	22 h	−30	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	97	2.6:1	94 ^[a]

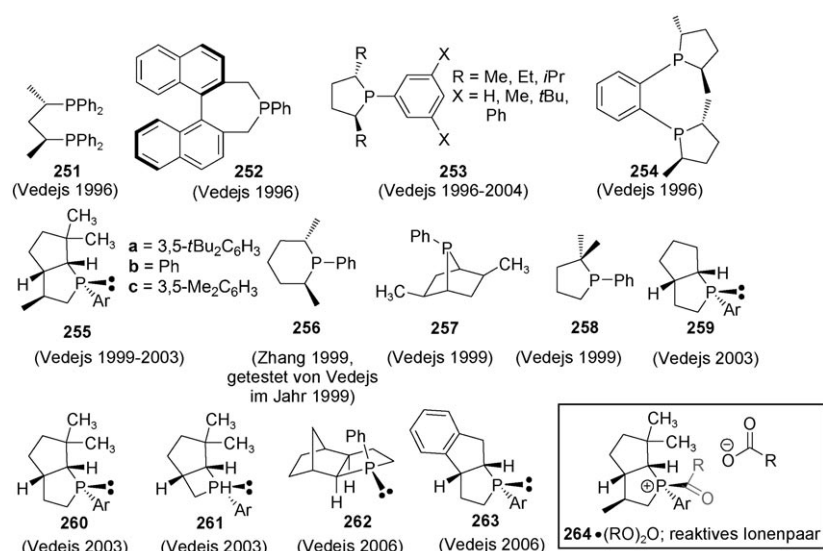
[a] Umgekehrte Konfiguration.

41 Mol-% erforderte (Tabelle 10, Nr. 1–3). Aus diesem Grund scheinen die bicyclischen Katalysatoren **255** präparativ nützlicher zu sein.^[139]

2006 führten Vedejs und MacKay die Phosphinkatalysatoren **262** und **263** ein,^[140] deren Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkylalkoholen **26** geringer war als die der Katalysatorfamilie **255**.^[140] Katalysatoren des Typs **255** sind bis heute die effektivsten Phosphinkatalysatoren für enantioselektiven Acyltransfer. Vedejs und Mitarbeiter nutzten die entsprechenden BH₃-Phosphin-Komplexe als Katalysatorvorstufen; die freien Phosphine werden durch

Erwärmen des Komplexes in Gegenwart von Pyrrolidin freigesetzt.^[133,134,137,140,141] 2004 zeigten Vedejs und MacKay, dass sich auch die Tetrafluoroborsäuresalze dieser Katalysatoren eignen; In-situ-Deprotonierung mit Et₃N setzt den Katalysator dann frei.^[142] Mechanistische und Konformationsstudien^[137] sowie parallele kinetische Racematspaltungen^[143] wurden ebenfalls durchgeführt.^[141]

2003 berichteten Fujimoto et al. von der Synthese eines auf einem Cinchona-Alkaloid basierenden, chiralen Phosphinit **278**. Die Kombination eines Lewis-basischen, dreiwertigen Phosphorzentrums und einer tertiären, Brønsted-

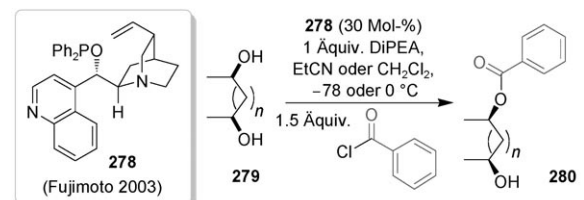


Kat.	Mol-%	t [h]	T [°C]	R ²	Ar	R ¹	C [%]	ee (26) [%]	ee (27) [%]	S
253a (R=Me, X=H)	—	—	RT	Me	Ph	Me	44	—	34	2.7
253a (R=Me, X=H)	—	—	RT	m-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	51	—	34	2.8
253a (R=Me, X=H)	—	—	RT	Me	Ph	tBu	27	19	—	3.8
253a (R=Me, X=H)	16	421	RT	m-ClC ₆ H ₄	Ph	tBu	25	—	81	12–15
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	4	1	RT	iPr	Ph	Me	42	62	84	22
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	2.5	4	–20	iPr	Ph	Me	29	38	93	42
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	2.8	42	–40	iPr	Ph	iPr	47	84	95	100
255b (Ph)	4.9	65	–40	iPr	Ph	tBu	46	79	93	67
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	3.9	7	–40	iPr	1-Naphthyl	Me	30	41	97	99
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	12.1	16	–40	iPr	Mesityl	Me	44	79	99	369
255a (3,5-tBu ₂ C ₆ H ₃)	3.5	4	–40	iPr	2-Tolyl	Me	50	95	95	145
253b (R=Me, X=Me)	20	96	RT	m-ClC ₆ H ₄	Ph	tBu	20	—	—	17 ^[a]
253c (R=Me, X=tBu)	20	144	RT	m-ClC ₆ H ₄	Ph	tBu	27	—	—	4.5 ^[a]

[a] umgekehrte Konfiguration.^[139]

Schema 39. Chirale Phosphinkatalysatoren und ihre Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-26.

basischen Aminogruppe führte zu einem effizienten, bifunktionalen Acylierungskatalysator, der das Acylierungsreagens aktiviert (über die Phosphiniteinheit) und das Proton vom Alkohol abfängt (mittels tertiärem Amin); deshalb haben wir uns entschieden, **278** als einen Phosphinitkatalysator zu klassifizieren. Dieser wurde zuerst in der Desymmetrisierung von *meso*-1,2-Diolen verwendet; die guten Selektivitäten und Ausbeuten erforderten sehr hohe Katalysatorbeladungen von 30 Mol-% (Schema 40).^[144] Dieses hochselektive Verfahren wurde auf die Desymmetrisierungen von *meso*-1,3- und 1,4-Diolen mit moderaten bis sehr guten Enantioselektivitäten von bis zu > 99% übertragen (Schema 40).^[145] Katalysator **281** zeigte eine hohe Effizienz in der kinetischen Racematspaltung von *trans*-1,2-Diolen speziell für Hydrobenzoin (*S* = 525; Schema 41). Die Verwendung von **282** unter ansonsten gleichen Bedingungen führte zu schlechten Enantioselektivitäten, ein überzeugender Beleg für die Wichtigkeit der Phosphiniteinheit (Schema 41).^[146]



T = –78 °C, EtCN

Ph-CH(OH)-CH(OH)-Ph	ee = 91% ^[a] Ausb. = 98% (t = 1.5 h)	ee = 86% Ausb. = 99% (t = 4 h)	ee = 93% Ausb. = 80% (t = 3.5 h)	ee = 94% Ausb. = 85% (t = 6 h)	ee = 76% ^[b] Ausb. = 80% (t = 4.5 h)
---------------------	---	--------------------------------------	--	--------------------------------------	---

[a] umgekehrte Konfiguration, [b] Konfiguration nicht bestimmt.

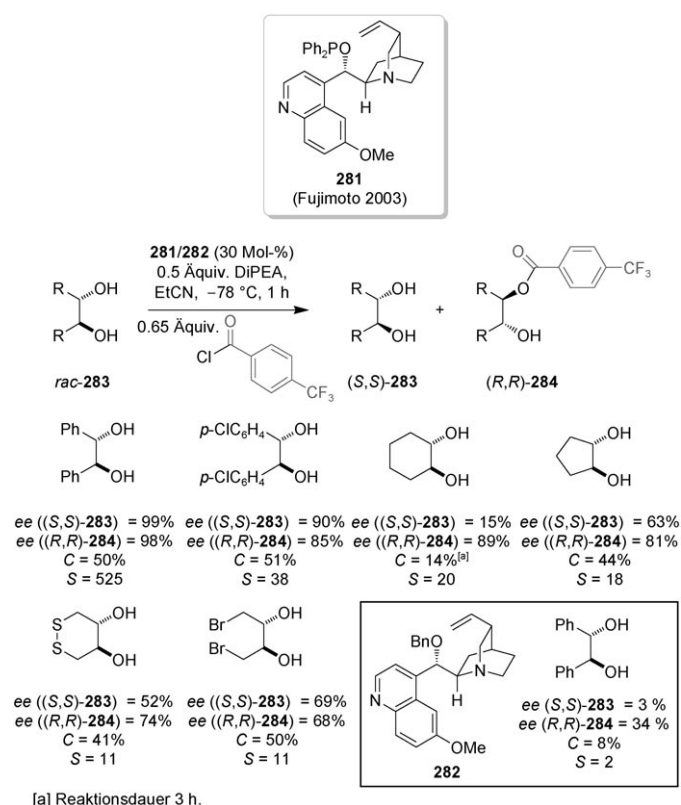
T = 0 °C, CH₂Cl₂

ee = 81% Ausb. = 82% (t = 4 h)	ee > 99% Ausb. = 72% (t = 7 h)	ee = 82% Ausb. = 55% (t = 4 h)	ee = 70% Ausb. = 73% (t = 6 h)
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Schema 40. Effizienz des Katalysators **278** in der Desymmetrisierung des *meso*-Diols **279**.

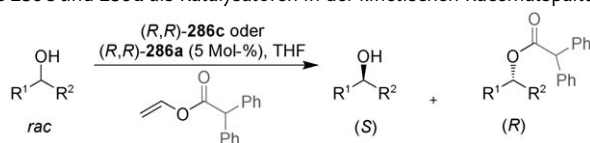
8. N-Heterocyclische Carbene

Achirale Acyltransferreaktionen mit stöchiometrischen Mengen an Carbenen sind seit 1994 bekannt (Smith und Bakhtiar).^[147,148] Nahezu gleichzeitig publizierten Nolan, Hedrick et al. die ersten Carben-katalysierten Umesterungen.^[147,149] 2004 zeigten Suzuki und Mitarbeiter das erste Beispiel eines N-heterocyclischen Carbens als Katalysator für eine enantioselektive kinetische Racematspaltung durch Acylierung.^[150] Die Carbene **286** katalysieren die kinetische Racematspaltung sekundärer Arylalkylalkohole **26** (mit Vinylacetat als Elektrophil) mit moderaten Selektivitäten (*ee*-Werte von maximal 58% für das Produkt und 37% für die Ausgangsverbindung bei Umsätzen zwischen 36 und 85%; *S* ≤ 4); die Carbene wurden mit *t*BuOK aus den Vorstufenverbindungen **285** freigesetzt.^[150] 2005 untersuchten Maruoka et al. Essigsäureanhydrid und verschiedene Vinylacetate als Elektrophile in der (*R,R*)-**286a**- und (*R,R*)-**286c**-katalysierten kinetischen Racematspaltung von Arylalkylalkoholen. Die Verwendung von Vinyldiphenylacetat als Elektrophil führte zu deutlich verbesserten Selektivitäten. Maruoka und Mitarbeiter nutzten diesen Ansatz, um Arylalkyl- und Allylalkylalkohole mit den Katalysatoren (*R,R*)-**286a** und (*R,R*)-**286c** zu spalten (*S*-Werte bis 80; Tabelle 11, Nr. 2).^[151] Neben dem in



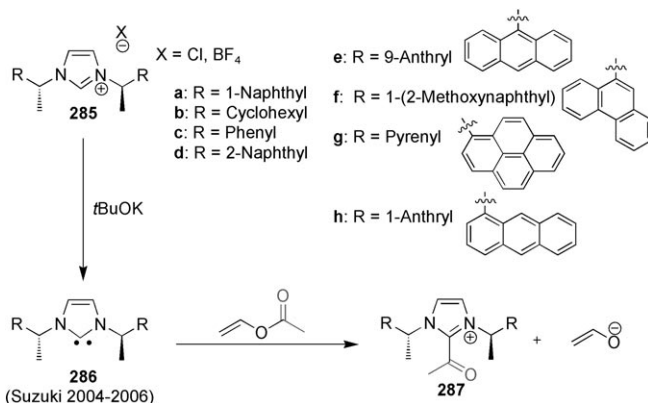
Schema 41. Effizienz der Katalysatoren **281** und **282** in der kinetischen Racematspaltung von **rac-283**.

Tabelle 11: Effizienz der chiralen Carbene **286c** und **286a** als Katalysatoren in der kinetischen Racematspaltung von Arylalkyl- oder Allylalkylalkoholen.



Nr.	Substrat	Katalysator	Bedingungen: T [°C], t [h]	Ester: ee [%] (Ausb. [%])	S-Wert
1		(R,R)-286c	-78, 3	93 (33)	46
2		(R,R)-286a	-78, 3	96 (32)	80
3		(R,R)-286a	-78, 0.5; -20, 3.5	92 (33)	38
4		(R,R)-286c	-78, 3	90 (35)	33
5		(R,R)-286a	-78, 4	91 (39)	42
6		(R,R)-286a	-78, 2; -40, 3	94 (30)	48
7		(R,R)-286c	-78, 1.5	93 (35)	46
8		(R,R)-286a	-78, 6	95 (27)	56
9		(R,R)-286a	-78, 4; -40, 0.5	94 (29)	47
10		(R,R)-286c	-78, 3.5	84 (27)	16
11		(R,R)-286c	-78, 1; -40, 2	87 (33)	22

Schema 42 zeigten, nukleophilen Mechanismus wurde von Movassaghi und Schmidt auch ein alternativer Reaktionspfad über eine allgemeine Basenkatalyse vorgeschlagen.^[152]



Schema 42. In-situ-Bildung der chiralen Carbene **286** aus der Vorstufe **285** und vorgeschlagene Bildung des katalytisch aktiven Ionenpaares **287**.

9. Schlussfolgerungen und Ausblick

Alle sechs präsentierten Organokatalysatorklassen umfassen Katalysatoren oder Katalysatorkombinationen (z.B. DMAP + chiraler Thioharnstoff), die hocheffizient Acyl-

gruppen enantioselektiv auf Nukleophile übertragen. Viele der gezeigten Reaktionen können mit enzymatischen oder metallkatalysierten Ansätzen konkurrieren.

Die Gruppe der chiralen, auf DMAP/PPY basierenden Katalysatoren wird vom planar-chiralen Katalysator **22** von Fu et al. dominiert; **22** liefert exzellente Selektivitäten für eine Vielzahl von Acylierungen. Die Verbindungsfamilien **7** (Spivey et al.), **12** (Yamada et al.) und **14** (Fuji, Kawabata et al.) sind ebenfalls hochselektiv in ausgewählten Transformationen. Es ist auffallend, dass hohe Selektivitäten in allen Fällen nur mit aromatischen Substraten erreicht werden können, ein Hinweis auf die große Bedeutung von π - π -Wechselwirkungen. Mit der Kombination aus DMAP und einem chiralen Thioharnstoff für den selektiven Acyltransfer erschlossen Seidel et al. neue Möglichkeiten für die Verwendung der hochaktiven, aber achiralen DMAP-Einheit durch Einführung der Enantioselektivität über eine Komplexierung des Acyliumgegenions mit einem chiralen Thioharnstoffderivat.

Die von Miller et al. eingeführten, biomimetischen Acyltransfersysteme unterscheiden sich deutlich von allen anderen Katalysatorgruppen. Peptide oder Peptid-ähnliche Katalysatoren (mit Molekulargewichten typischerweise zwischen 500 und 1000 g mol⁻¹) sind präparativ über gut etablierte Methoden zugänglich und können leicht variiert werden. Schnell konfektionierte, kleine Peptidkatalysator-Screenings für selektive Acyltransferreaktionen machen diesen Katalysatortyp besonders vielversprechend und stellen eine Verbindung zu biochemischen Umsetzungen dar. Ein Beispiel hierfür ist die häufig beobachtete, hohe Substratspezifität der Oligopeptidkatalysatoren. Die Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen dieser Katalysatoren werden hauptsächlich von Wasserstoffbrücken dominiert, und folglich müssen Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren im Katalysator und Substrat vorhanden sein. Die Katalysatoren von Miller, Ishihara, Qu und Schreiner erfüllen viele dieser Anforderungen und sind, häufig ohne die Verwendung einer zusätzlichen Base, hocheffizient in den präsentierten Reaktionen. Der Bereich der selektiven biomimetischen Katalyse ist sowohl allgemein als auch speziell für selektive Acyltransferreaktionen im Wachsen und zeigt großes Potenzial.

Die hochselektiven Desymmetrisierungen von *meso*-1,2-Diolen mit den Di(*tert*-amin)-Katalysatoren von Oriyama et al. (**217** und **218**) sowie Kündig et al. (**228** und **229**) gehören zu den seltenen Fällen, bei denen eine Benzoylgruppe übertragen und ein Carbonsäurechlorid als Elektrophil genutzt wird. Für die meisten anderen Katalysatoren werden Anhydride gesättigter Carbonsäuren als Elektrophile bevorzugt. Während chirale Aminokatalysatoren nur selten für Acyltransfers herangezogen werden, sind chirale Amidine seit ihrer Einführung im Jahr 2004 von Birman et al. intensiv untersucht worden. Besonders BTM (**167**) und HBTM (**169**) erwiesen sich als hoch effizient in kinetischen Racematspaltungen und Desymmetrisierungen von Alkoholen. Die Substratbreite und die vorgeschlagenen Übergangszustände dieser Katalysen (Schema 30) sowie die computerchemischen Studien (Schema 31) sprechen für eine große Bedeutung von π - π -Wechselwirkungen beim selektiven Acyltransfer. Neben der chiralen Steglich-Veresterung von Schreiner et al.

(Schema 24) ist die Anwendung von Katalysator **167** (Shiina et al.) auf die acylierende kinetische Racematspaltung racemischer Alkohole eines der seltenen Beispiele für die direkte Nutzung von Carbonsäuren als Elektrophilen. Die kinetische Racematspaltung sekundärer Arylalkylthiole bei gleichzeitiger Desymmetrisierung eines *meso*-Anhydrids von Connon et al. ist der erste organokatalytische Ansatz für die Spaltung von Thiolen.

Die Gruppe der Phosphinkatalysatoren wird von der Katalysatorklasse **255** von Vedejs et al. dominiert und zeigt eine hohe Effizienz in kinetischen Racematspaltungen und Desymmetrisierungen. Wiederum konnten hohe Selektivitäten nur mit ungesättigten Alkoholsubstraten erzielt werden, was auch hier die Bildung von Katalysator-Substrat- π - π -Wechselwirkungen betont. Oft sind die freien Phosphinkatalysatoren nicht luftbeständig und werden in situ aus ihren Vorstufen generiert, sodass die Reaktionen unter inerten Bedingungen durchgeführt werden müssen. Dies ist möglicherweise der Grund für die kleine Zahl an Publikationen in diesem Bereich in den letzten Jahren. Die Phosphinitkatalysatoren **278** und **281** (hocheffizient in der Desymmetrisierung und kinetischen Racematspaltung von Diolen) von Fujimoto et al. nutzen Benzoyl- oder *para*-Trifluormethylbenzoylchloride als Elektrophile und erfordern eine hohe Katalysatorbeladung von 30 Mol-%.

Die kleine Familie der von chiralen Carbenen katalysierten Acylierungen (nach unserem Kenntnisstand gibt es derzeit hierzu nur drei Publikationen) wurde 2004 von Suzuki und Mitarbeitern eingeführt. Die besten Ergebnisse wurden mit aromatischen Carbenen zusammen mit aromatischen Substraten (π - π -Wechselwirkungen) realisiert. Die Carbene werden dabei in situ durch Deprotonierung der Vorstufen-salze gebildet.

Eines der Ziele im Bereich der organokatalytischen Acylierungen liegt in der Identifizierung und Anwendung neuer aktiver und selektiver Katalysatoren. Für die Enantiomerentrennung von racemischen Alkoholen, Aminen und Thiolen oder die Desymmetrisierung der jeweiligen *meso*-Verbindungen ist der enantioselektive organokatalytische Acyltransfer ein leistungsfähiges Hilfsmittel, besonders in Fällen, in denen die Organokatalyse den auf Metallen basierenden oder enzymatischen Ansätzen überlegen ist. Während man für sekundäre Alkohole viele Methoden kennt, mangelt es an organokatalytischen Varianten für tertiäre Alkohole, Amine und Thiole. Im Unterschied zu den organokatalytischen Transferacylierungen sind organokatalytische Phosphorylierungen,^[153] Silylierungen^[154] und Sulfonylierungen^[155] weitgehend unerforscht.

Die selektive und direkte Adressierung verschiedener OH-Gruppen wichtiger Moleküle, wie Kohlenhydrate oder Glycopeptid-Antibiotika (z. B. Vancomycin), ist ein aktuelles Ziel der nukleophilen Organokatalyse. Bis jetzt gibt es nur eine geringe Zahl an (teilweise in diesem Aufsatz erwähnten) Beispielen für chemo- und regioselektive Acylierungen von Monosacchariden und Kohlenhydraten.^[92-94,156] Diese Beispiele und die beeindruckende Desymmetrisierung von Miller et al.^[90,91] (Schemata 21 und 22) geben Anlass zur Hoffnung für die direkte, selektive Adressierung z. B. der verschiedenen OH-Gruppen von Vancomycin.

Die Identifizierung neuer Katalysatoren (für eine beliebige Reaktion) ist generell schwierig. Die meisten neuen Katalysatoren werden durch Ausprobieren oder zeitaufwändige Katalysator-Screenings identifiziert. Ein effektiver Katalysator für eine bestimmte Umsetzung ist häufig in sehr hohem Maße substratspezifisch und unbrauchbar für andere Substratklassen. Natürlich impliziert dies hohe Chemoselektivität, die jedoch häufig in der Entwicklung robuster und breit anwendbarer präparativer Labormethoden unerwünscht ist. Ein besseres Verständnis der Mechanismen katalysierter Acyltransferreaktionen ist deshalb wünschenswert. Neue mechanistische Erkenntnisse, die durch Anwendung computerchemischer oder analytischer Methoden erhalten werden, können zum rationalen Design neuer Katalysatoren führen.

10. Abkürzungen

Aib	α -Aminoisobuttersäure (α -Methylalanin)
B3LYP	Becke-3-Parameter (Austausch), Lee, Yang und Parr (Korrelation); Hybridfunktional; Dichtefunktionaltheorie
B98	Beckes Revision der B97-Hybridfunktional-Dichtefunktionalimplementierung (1998)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BTM	Benzotetramisol
Bu = <i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
<i>t</i> BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butylat
C	Umsatz
Cha	Cyclohexylalanin
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorbenzoesäure
β -CD	β -Cyclodextrin
Cy	Cyclohexyl
d	Tag
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DHIQ	1,2-Dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]chinolin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DiPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
GC	Gaschromatographie
^A Gly	Adamantylglycin, 3-Aminoadamantan-carbonsäure
HBTM	Homobenzotetramisol
Hex = <i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
MCA	Methylkationen-Affinität
Moc	Methyloxycarbonyl
MP2(FC)	Møller-Plesset-Störungstheorie 2. Ordnung (ohne Hinzunahme der Kernorbitale)
MS	Molekularsieb
ONIOM	Our own <i>n</i> -layered integrated molecular orbital and molecular mechanics
<i>n</i> Pent	<i>n</i> -Pentyl
PIP	2-Phenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin
PIQ	2-Phenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]chinolin

PMBA	<i>para</i> -Methoxybenzoesäureanhydrid
PPY	4-Pyrrolidinopyridin
Pr = <i>n</i> Pr	<i>n</i> -Propyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
Pro	Prolin
<i>rac</i>	racemisch
<i>S</i>	Kagans <i>S</i> -Wert
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether.
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Trt	Trityl (Triphenylmethyl)
Ts	Tosyl
TS	Übergangszustand
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Trityl	Triphenylmethyl
Z	Benzyloxycarbonyl

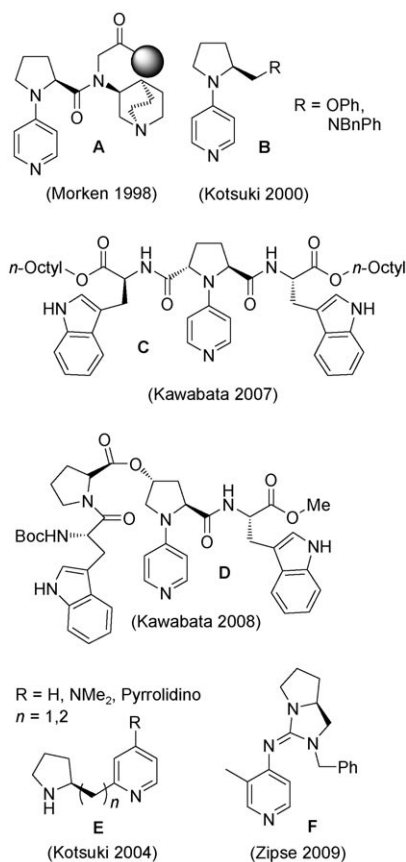
Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP1179) unterstützt.

Eingegangen am 30. September 2010,
veränderte Fassung am 14. Dezember 2010

- [1] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5883; A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [3] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 233–280.
- [4] I. Atodiresei, I. Schiffrs, C. Bolm, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683–5712.
- [5] D. E. J. E. Robinson, S. D. Bull, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1407–1446, zit. Lit.; Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami, O. Onumura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052–2053; A. Gissibl, M. G. Finn, O. Reiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2325–2328; C. Mazet, V. Köhler, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4966–4969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4888–4891; C. Mazet, S. Roseblade, V. Köhler, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1879–1882; D. Nakamura, K. Kakiuchi, K. Koga, R. Shirai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6139–6142; Y. Demizu, K. Matsumoto, O. Onomura, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7605–7609.
- [6] E. Schoffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769–3826; U. Hanefeld, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2405–2415; A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3331–3351.
- [7] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981; G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619–621.
- [8] L. M. Litvinenko, A. I. Kirichenko, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, *176*, 197–200.
- [9] A. Hassner, L. R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069–2076.
- [10] M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4975–4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4826–4828.
- [11] E. Guibé-Jampel, G. Le Corre, M. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1157–1160; G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen

- gen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583; E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2554–2557; M. Wakselman, E. Guibé-Jampel, A. Raoult, W. D. Busse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 21–22; M. Wakselman, E. Guibé-Jampel, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4715–4718.
- [12] S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757.
- [13] V. Lutz, J. Glatthaar, C. Würtele, M. Serafin, H. Hausmann, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8548–8557.
- [14] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5552–5557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [15] I. Held, E. Larionov, C. Bolzer, F. Wagner, H. Zipse, *Synthesis* **2009**, 2267–2277.
- [16] C. E. Müller, L. Wanka, K. Jewell, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6275–6278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6180–6183.
- [17] J. Keith, J. Larrow, E. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26; E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001.
- [18] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *J. C. Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [19] J. M. Goodman, A.-K. Köhler, S. C. M. Alderton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8715–8718; H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9496–9499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335–9338.
- [20] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
- [21] M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [22] R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595.
- [23] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809–1810; E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584–2585; E. Vedejs, X. Chen, United States Patent 1997/5646287, **1997**.
- [24] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231; M. Sugimoto, G. C. Fu, *Chirality* **2000**, *12*, 318–324.
- [25] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532–11533.
- [26] C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7479–7483; C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10276–10276.
- [27] E. A. Hill, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3840–3846; T. D. Turbitt, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 185–189.
- [28] R. P. Wurz, E. C. Lee, J. C. Ruble, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2345–2352.
- [29] Y. Wei, G. N. Sastry, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3473–3477.
- [30] J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493.
- [31] J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795.
- [32] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
- [33] B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092.
- [34] B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10452–10452.
- [35] a) S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010; b) E. Brenna, N. Caraccia, C. Fuganti, D. Fuganti, P. Grasselli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3801–3805; c) S. C. Sinha, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 14603–14608.
- [36] Y. Ie, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119–120.
- [37] S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240–242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236.
- [38] F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14264–14265.
- [39] J. G. Seitzberger, C. Dissing, I. Sötofte, P.-O. Norrby, M. Johansson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332–8337.
- [40] H. V. Nguyen, D. C. D. Butler, C. J. Richards, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 769–772.
- [41] H. V. Nguyen, M. Motevalli, C. J. Richards, *Synlett* **2007**, 725–728.
- [42] T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169–3170.
- [43] T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fuji, *Chirality* **2003**, *15*, 71–76.
- [44] T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1545–1548.
- [45] T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose, H. Yoshida, Y. Nagaoka, K. Fuji, *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701.
- [46] G. Priem, M. S. Anson, S. J. F. Macdonald, B. Pelotier, I. B. Campbell, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6001–6003; G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844–3848; B. Pelotier, G. Priem, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, *Synlett* **2003**, 679–683; B. Pelotier, G. Priem, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, R. J. Upton, I. B. Campbell, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9005–9007.
- [47] C. Ó. Dálaigh, S. J. Hynes, D. J. Maher, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 981–984.
- [48] G. Naraku, N. Shimomoto, T. Hanamoto, J. Inanaga, *Enantiomer* **2000**, *5*, 135–138.
- [49] A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3460–3468.
- [50] D. Díez, M. J. Gil, R. F. Moro, N. M. Garrido, I. S. Marcos, P. Basabe, F. Sanz, H. B. Broughton, J. G. Urones, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2980–2985.
- [51] A. C. Spivey, T. Fekner, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8919–8922.
- [52] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, H. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430–9443.
- [53] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154–3159.
- [54] A. C. Spivey, A. Maddaford, D. P. Leese, A. J. Redgrave, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1785–1794.
- [55] A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4513–4525.
- [56] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Leese, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 295–301.
- [57] A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379–7385.
- [58] A. C. Spivey, P. Charbonneau, T. Fekner, D. H. Hochmuth, A. Maddaford, C. Malardier-Jugroot, A. J. Redgrave, M. A. Whitehead, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7394–7401; C. Malardier-Jugroot, A. C. Spivey, M. A. Whitehead, *J. Mol. Struct. (Theorchem)* **2003**, *623*, 263–276.
- [59] S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2239–2242.
- [60] S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, A. Masumizu, Y. Akiyama, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6872–6880.
- [61] S. Yamada, K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 32–35.
- [62] K.-S. Jeong, S.-H. Kim, H.-J. Park, K.-J. Chang, K. S. Kim, *Chem. Lett.* **2002**, 1114–1115.
- [63] T. Poisson, M. Penhoat, C. Papamicaël, G. Dupas, V. Dalla, F. Marsais, V. Levacher, *Synlett* **2005**, 2285–2288.
- [64] E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1007–1016.
- [65] E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2626–2632.
- [66] S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 925–934.
- [67] S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368–13369.
- [68] T. A. Duffey, S. A. Shaw, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14–15.

- [69] Die chiralen 4-Pyrrolidinopyridinkatalysatoren von Morken, Kotsuki und Kawabata et al. sollen ebenfalls Erwähnung finden, obwohl sie bis jetzt noch nicht in enantioselektiven Acyltransferreaktionen Verwendung finden. Morken und Mitarbeiter überprüften 3150 Polymer-gebundene Katalysatoren durch IR-spektroskopische Messung der Reaktionswärme. Für die Acetylierung von *n*-Butanol mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin und CHCl_3 als Lösungsmittel erwies sich Katalysator **A** als der exothermste [S. T. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270]. Im Jahr 2000 synthetisierten Kotsuki et al. die chiralen, auf PPY basierenden Katalysatoren **B** [H. Kotsuki, H. Sakai, T. Shinohara, *Synlett* **2000**, 116–118]. Nach unserem Kenntnisstand wurden diese Katalysatoren nie in einer enantioselektiven Umsetzung getestet. 2007 und 2008 führten Kawabata et al. die PPY-Katalysatoren **C** [T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895; Y. Ueda, W. Muramatsu, K. Mishiro, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805] und **D** [T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, Y. Uruno, R. Stragies, *Synthesis* **2008**, 747–753] ein, die sich als effizient in der chemo- und regioselektiven Acylierung von Monosacchariden erwiesen. Die DMAP-Katalysatoren **E** wurden von Kotsuki et al. 2004 erfolgreich in einer asymmetrischen Michael-Addition getestet, diese läuft jedoch über einen Enamin- und nicht über einen nukleophilen Mechanismus [T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558–9559]. 2009 berichteten Zipse et al., dass 4-Guadinylpyridine hocheffektive Katalysatoren für Acylierungen sind, und führten den chiralen Katalysator **F** ein, der nach unserem Kenntnisstand nie in einer enantioselektiven Acylierung verwendet wurde.^[15]
- [70] C. Kanta De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060–17061.



- [71] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
- [72] E. G. Klauber, C. Kanta De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624–13626.
- [73] S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629–1630.
- [74] G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784–6785.
- [75] E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- [76] M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6967–6971.
- [77] C. E. Müller, P. R. Schreiner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [78] E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, Jr., S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638–11643.
- [79] M. M. Vasbinder, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2906–2909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2824–2827.
- [80] E. R. Jarvo, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9773–9779.
- [81] F. Formaggio, A. Barazza, A. Bertocco, C. Toniolo, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, E. Brasola, P. Pengo, L. Pasquato, P. Scrimin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3849–3856.
- [82] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4306–4307; R. F. Harris, A. J. Nation, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11270–11271.
- [83] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502.
- [84] E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522–5527.
- [85] K. L. Morrison, G. A. Weiss, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 302–307, zit. Lit.
- [86] M. C. Angione, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5254–5261.
- [87] N. Papaioannou, C. A. Evans, J. T. Blank, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2879–2882; N. Papaioannou, J. T. Blank, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2728–2734.
- [88] B. S. Fowler, P. J. Mikochik, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2870–2871.
- [89] C. A. Lewis, B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3021–3023.
- [90] 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*, 16454–16455; auch: „Research Highlights“ *Nature* **2006**, *444*, 975.
- [91] C. A. Lewis, J. L. Gustafson, A. Chiu, J. Balsells, D. Pollard, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16358–16365.
- [92] K. S. Griswold, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8869–8875.
- [93] C. A. Lewis, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5744–5747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5616–5619.
- [94] M. Sánchez-Roselló, A. L. A. Puchlopek, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1774–1782.
- [95] L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1474–1490.
- [96] R. Hrdina, C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2689–2690; Highlight: B. List, O. Lifchits, *Synfacts* **2010**, 594.
- [97] C. E. Müller, D. Zell, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647–9650.
- [98] C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3242–3245.
- [99] K. Ishihara, Y. Kosugi, M. Akakura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12212–12213; Y. Kosugi, M. Akakura, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6191–6203.
- [100] K. Ishihara, Y. Kosugi, S. Umemura, A. Sakakura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3191–3194; A. Sakakura, S. Umemura, K. Ishihara, *Synlett* **2009**, 1647–1650.
- [101] X.-L. Geng, J. Wang, G.-X. Li, P. Chen, S.-F. Tian, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8558–8562.

- [102] J.-L. Cao, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3663–3670.
- [103] V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227.
- [104] V. B. Birman, H. Jiang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3445–3447.
- [105] X. Li, P. Liu, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13836–13837.
- [106] V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285–294.
- [107] V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351–1354; V. B. Birman, L. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859–4861.
- [108] V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115–1118.
- [109] V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536–6537.
- [110] V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3237–3240.
- [111] H. Zhou, Q. Xu, P. Chen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6494–6499.
- [112] Y. Zhang, V. B. Birman, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2525–2529.
- [113] C. Joannesse, C. P. Johnston, C. Concellón, C. Simal, D. Philp, A. D. Smith, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9076–9080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8914–8918.
- [114] F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis* **2009**, 4208–4218.
- [115] I. Shiina, K. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8314–8317; I. Shiina, K. Nakata, M. Sugimoto, Y.-s. Onda, T. Iizumi, K. Ono, *Heterocycles* **2009**, *77*, 801–810.
- [116] I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, M. Sugimoto, A. Sekiguchi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 167–172.
- [117] I. Shiina, K. Nakata, Y.-s. Onda, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5887–5890.
- [118] I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, Y.-s. Onda, M. Itagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11629–11641.
- [119] B. Hu, M. Meng, Z. Wang, W. Du, J. S. Fossey, X. Hu, W.-P. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17041–17044.
- [120] R. Wegler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 62–76.
- [121] S. Kobayashi, M. Horibe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9805–9806.
- [122] T. Oriyama, Y. Hori, K. Imai, R. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8543–8546.
- [123] T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 397–400; T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3529–3532.
- [124] T. Sano, K. Imai, K. Ohashi, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **1999**, 265–266; T. Oriyama, T. Hosoya, T. Sano, *Heterocycles* **2000**, *52*, 1065–1069; T. Sano, H. Miyata, T. Oriyama, *Enantiomer* **2000**, *5*, 119–123; T. Oriyama, H. Taguchi, D. Terakado, T. Sano, *Chem. Lett.* **2002**, 26–27.
- [125] D. Terakado, H. Koutaka, T. Oriyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1157–1165.
- [126] B. Clapham, C.-W. Cho, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 868–873.
- [127] Y. Kawamata, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 382–384.
- [128] E. P. Kündig, T. Lomberget, R. Bragg, C. Poulard, G. Bernadinelli, *Chem. Commun.* **2004**, 1548–1549; E. P. Kündig, A. Enríquez García, T. Lomberget, G. Bernadinelli, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 104–107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 98–101.
- [129] E. P. Kündig, A. Enríquez García, T. Lomberget, P. P. García, P. Romanens, *Chem. Commun.* **2008**, 3519–3521; Highlight: B. List, F. Lay, *Synfacts* **2008**, 990.
- [130] A. Peschiulli, B. Procuranti, C. J. O' Connor, S. J. Connon, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 380–384.
- [131] E. Vedejs, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3358–3359.
- [132] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430–431.
- [133] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814.
- [134] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4166–4173.
- [135] Z. Chen, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5631–5635.
- [136] E. Vedejs, O. Daugulis, *Latv. J. Chem.* **1999**, 31–38.
- [137] E. Vedejs, O. Daugulis, L. A. Harper, J. A. MacKay, D. R. Powell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5020–5027.
- [138] E. Vedejs, J. A. MacKay, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 535–536.
- [139] E. Vedejs, O. Daugulis, N. Tuttle, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1389–1392.
- [140] J. A. MacKay, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498–503.
- [141] E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499–1505.
- [142] J. A. MacKay, E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6934–6937.
- [143] E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2428–2429.
- [144] S. Mizuta, M. Sadamori, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3505–3507; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3383–3385.
- [145] S. Mizuta, T. Tsuzuki, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3633–3635.
- [146] S. Mizuta, Y. Ohtsubo, T. Tsuzuki, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8227–8229.
- [147] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [148] C. Bakhtiar, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 239–243.
- [149] G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3583–3586; G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3587–3590; G. A. Grasa, T. Güveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2812–2819.
- [150] Y. Suzuki, K. Yamauchi, K. Muramatsu, M. Sato, *Chem. Commun.* **2004**, 2770–2771; Y. Suzuki, K. Muramatsu, K. Yamauchi, Y. Morie, M. Sato, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302–310.
- [151] T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347–1349.
- [152] M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453–2456.
- [153] B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125–10126; B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653–11656; B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2003**, 1781–1785; A. J. Morgan, S. Komiya, Y. Xu, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6923–6931.
- [154] Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67–70; Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8623–8626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8471–8474; S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 254–257; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 248–250.
- [155] J. W. Evans, M. B. Fierman, S. J. Miller, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8134–8135; K. W. Fiori, A. L. A. Puchlopek, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 630–634.
- [156] T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895; Y. Ueda, W. Muramatsu, K. Mishiro, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805; T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, Y. Uruno, R. Stragies, *Synthesis* **2008**, 747–753; Lit. [69].