

Mehrfachkatalyse durch zwei chirale Einheiten: eine weitere Dimension in der asymmetrischen Synthese

Susy Piovesana, Daniele M. Scarpino Schietroma und Marco Bella*

Asymmetrische Katalyse · Mehrfachkatalyse · Multifunktionelle Katalyse · Organokatalyse · Übergangsmetalle

K. C. Nicolaou zum 65. Geburtstag gewidmet

In diesem Kurzaufsatz werden asymmetrische Reaktionen vorgestellt, die durch zwei unterschiedliche chirale Katalysatoren vermittelt werden (chirale Mehrfachkatalyse). Diese zunächst eigenwillig anmutende Methode ermöglicht tatsächlich eine schnelle, mehrdimensionale Optimierung und Feinabstimmung des Katalysesystems, das zur Ausführung einer bestimmten Umsetzung erforderlich ist. Hier werden dieses junge Konzept und seine möglichen Anwendungen erläutert.

1. Einführung: (chirale) multifunktionelle Katalyse und Mehrfachkatalyse

Eine wichtige Anerkennung für die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse^[1] war sicherlich der Nobel-Preis 2001 für Chemie, der Sharpless, Knowles und Noyori für ihre Beiträge auf dem Gebiet der metallkatalysierten Reaktionen verliehen wurde.^[2] Im Jahr zuvor hatten zwei bahnbrechende Veröffentlichungen von List, Lerner und Barbas^[3a] sowie von MacMillan et al.^[3b] eine Wiederentdeckung der asymmetrischen Organokatalyse ausgelöst,^[3] die inzwischen eine etablierte und ergänzende Methode zu den übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Umsetzungen darstellt. Beide Methoden wurden zur Synthese von biologisch wichtigen chiralen nichtracemischen Molekülen eingesetzt.^[4] Mehrere Autoren zeigten zudem, dass diese zwei alternativen Ansätze in effizienter Weise zusammenwirken können; diese Arbeiten wurden kürzlich in Übersichten behandelt.^[5] Trotz der eindrucksvollen Fortschritte geht die Suche nach katalysierten asymmetrischen Reaktionen immer noch weiter, da es nur für einen Bruchteil der bekannten chemischen Umsetzungen eine asymmetrische Variante mit einem breiten Anwendungsbereich gibt. Die Eine-Million-Euro-Frage „Wie wird die asymmetrische Katalyse im nächsten Jahrzehnt aussehen?“ würde gewiss zahlreiche Diskussionen und Vorschläge auslösen, und die Antwort darauf den Wissenschaftlern, die ein

neues und aufstrebendes Gebiet frühzeitig erkennen, erhebliches Ansehen verschaffen.

Beim Versuch, das oben beschriebene Ziel zu erreichen, gehört die Identifizierung des leistungsfähigsten Katalysators unter den zu bewältigenden Aufgaben zu den am meisten Zeit und Ressourcen verbrauchenden. Neben dem klassischen „Ein-Katalysator-eine-Reaktion“-Ansatz können modernere Strategien verfolgt werden. Ein einzelnes Molekül mit zwei oder mehr funktionellen Gruppen, die jeweils unterschiedlich katalytisch aktiv sind, ist ein multifunktionaler Katalysator. Ist zumindest eine der Teileinheiten, welche die funktionellen Gruppen trägt, chiral, so kann das Molekül als ein chiraler multifunktionaler Katalysator definiert werden (Abbildung 1, links).^[6] Beispiele für derartige Strukturen finden sich sowohl in der Organo-^[7a–d] als auch in der Übergangsmetallkatalyse.^[7e–g] Eine komplementäre Strategie ist die Mehrfachkatalyse, das heißt der Einsatz von mehreren nichtkovalent gebundenen Katalysatoren.^[8] Im Folgenden wollen wir einen scheinbar begrenzten, wenngleich mit enormem Potenzial versehenen Aspekt der letzteren analysieren: die Mehrfachkatalyse durch zwei (oder mehr) chirale Gruppen oder die chirale Mehrfachkatalyse (Abbildung 1, rechts).^[9]

Bemerkenswerte und erfolgreiche Anwendungen dieses Konzepts finden sich in den frühen 1990er Jahren,^[11] und eine theoretische Analyse kann bis zu den Anfängen der asymmetrischen Katalyse zurückverfolgt werden, als Kagan et al. die nichtlinearen Effekte beschrieben, die auftreten, wenn unterschiedliche Verhältnisse derselben enantiomeren Katalysatoren gemeinsam in einer chemischen Umsetzung verwendet werden.^[12] Doch erst seit kurzem häufen sich Veröffentlichungen über diese Strategie. Unser Ziel ist es, verschiedene Aspekte dieses Konzepts und seine Anwendungen in der Synthese mithilfe einer Auswahl relevanter Beispiele

[*] S. Piovesana, D. M. Scarpino Schietroma, Dr. M. Bella
Dipartimento di Chimica, „Sapienza“ Università di Roma
P. le Aldo Moro 5, 00185 Roma (Italien)
Fax: (+39) 06-490-631
E-Mail: marco.bella@uniroma1.it
Homepage: <http://www.chem.uniroma1.it/persona/marco-bella>

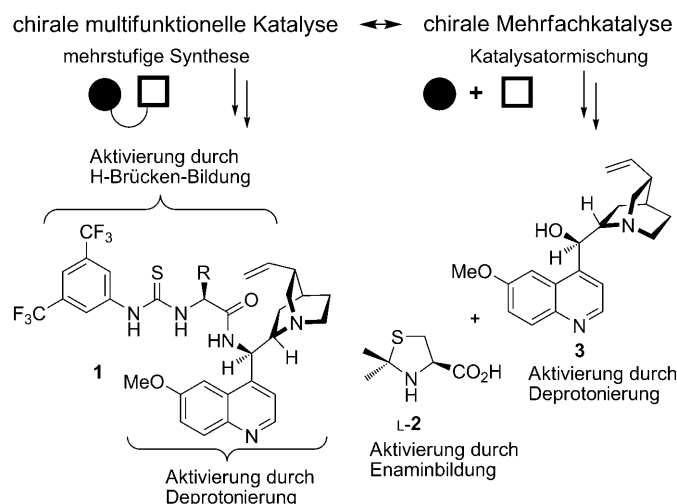


Abbildung 1. Beispiele für multifunktionelle Katalyse^[10a] und Mehrfachkatalyse.^[10b]

zu beschreiben. Auch wenn die Autoren nicht immer genaue mechanistische Untersuchungen durchgeführt haben, haben wir die ausgewählten Beispiele nach dem jeweils plausiblen Aktivierungsmechanismus sortiert, den die Autoren in ihren Veröffentlichungen angeben.^[13]

1.1. Worin liegt der Sinn von zwei unterschiedlichen chiralen Katalysatoren?

Die wichtigsten Merkmale, die mit Mehrfachkatalyse und multifunktionaler Katalyse verknüpft sind, fasst Abbildung 2 zusammen. Der interessanteste Aspekt der Mehrfachkatalyse besteht wahrscheinlich darin, dass die Untereinheiten des Katalysesystems (wie etwa die Amine **2** und **3**, Abbildung 1) ohne dazwischenliegende kovalente Bindungen und ohne chemische Synthese zusammengebracht werden,^[14] während dies im Allgemeinen zur Herstellung eines multifunktionalen chiralen Katalysators notwendig ist. Besondere Kenntnisse sind nicht erforderlich, um zu begreifen, dass die Herstellung des Hybridkatalysators **1** beträchtlich aufwendiger ist als das einfache Mischen der leicht zugänglichen Katalysatoren **2** und **3** (Abbildung 2a). Mit der Mehrfachkatalysatemethode ist eine Vielzahl neuer Katalysesysteme auf kombinatorische Weise leicht zugänglich. Eine zweidimensionale Bibliothek von 10×12 verschiedenen Katalysatoren erzeugt 120 Katalysesysteme. Weisen beide Strukturklassen Stereoisomere auf, wie diejenigen in Abbildung 1 (sekundäre Amine mit einem Chiralitätszentrum, Cinchonaalkaloide, die kommerziell als zwei Quasienantiomere abgeleitet von Chinin oder Chinidin erhältlich sind), vergrößert sich die Bibliothek entlang einer dritten Dimension auf 480 Elemente.

Eine Verbesserung der Reaktionsausbeute und Stereoselektion kann daher nicht nur durch eine Modifizierung der Katalysatorstruktur und anderer Parameter, wie Temperatur und Solvens, sondern auch durch eine Änderung der Katalysatorkonfiguration erreicht werden (Abbildung 2b). Damit kann eine weitere Eigenschaft des Katalysesystems genutzt



Susy Piovesana wurde 1985 in Conegliano, Italien, geboren. Sie studierte organische Chemie und schloss das Studium 2010 an der „Sapienza“ Universität di Roma ab. Zu ihren Forschungsinteressen gehört die Entwicklung von neuen asymmetrischen Kaskadenreaktionen.



Daniele M. Scarpino Schietroma wurde 1986 in Rom geboren. Er erreichte seinen Studienabschluss 2009 in organischer Chemie an der „Sapienza“ Universität di Roma und promovierte zurzeit am gleichen Institut unter der Anleitung von Dr. Bella mit einer Arbeit über neue asymmetrische Reaktionen.



Marco Bella promovierte an der „Sapienza“ Universität di Roma (2000) und trat schon vier Tage später als Postdoktorand in die Arbeitsgruppe von K. C. Nicolaou, La Jolla, Kalifornien, ein. Nach einem weiteren Postdoc-Aufenthalt an der Universität Aarhus bei K. A. Jørgensen kehrte er als „Ricercatore“ in seine Heimatstadt zurück (2005), wo er trotz ständiger Kürzungen der Forschungsmittel bestrebt ist, mit einer Gruppe von jungen, aber vielversprechenden und motivierten Studenten bestmögliche Arbeit zu leisten.

werden, um eine Anpassung an die spezifische Reaktion zu erreichen. Darüber hinaus scheint dies ein attraktiver Ansatz angesichts der jüngsten Entwicklung von Hochdurchsatz-Screening-Methoden, die in einigen Fällen eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von bis zu 30000 Proben pro Tag gestatten.^[14c] Daher könnte eine Mehrfachkatalyse gegenüber der multifunktionalen Katalyse Vorteile haben, da die Synthese der oft komplexen Moleküle, die als Katalysatoren verwendet werden, einen erheblichen Einsatz von Zeit und Ressourcen erfordert. Zwar ist es richtig, dass gewaltige Fortschritte beim Verständnis des Mechanismus einiger asymmetrischer Reaktionen gemacht wurden, jedoch ist allgemein anerkannt, dass der größte Teil der Optimierung asymmetrischer Reaktionen empirisch ist und nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum geschieht. Eine genaue Analyse des Mechanismus geschieht im Allgemeinen a posteriori und nur nach der Identifizierung des leistungsfähigsten Katalysators. Somit hat das Verfahren nur geringe Vorhersagekraft.

Aus diesem Grund ist eine Methode, mit der sich Bibliotheken von Katalysesystemen einfach erzeugen lassen, zumindest prinzipiell bevorzugt gegenüber jeder anderen Methode. Zudem weiß man, dass die meisten asymmetrischen Reaktionen, besonders die organokatalytischen, durch eine



Abbildung 2. Vergleich zwischen Mehrfach- und multifunktionaler Katalyse.

geringe Substratbreite gekennzeichnet sind und eine hohe Stereoselektivität in nur wenigen Fällen erreicht wird.^[31] Die von einem Katalysesystem ausgeübte Stereokontrolle ist, wie bei den Enzymen in der Natur, gewöhnlich direkt proportional zur Komplexität des Systems und daher oft unweigerlich mit einer geringen Substratbreite verbunden (Abbildung 2c). Wenn also multifunktionelle Katalysatoren über das verfügen, was man als „entropischen Vorteil“ bezeichnet, da die zwei oder mehr aktivierenden Funktionalitäten in einem komplexen Molekül zusammengeführt sind, liefert die Anwendung der chiralen Mehrfachkatalyse als neues Charakteristikum einen „stereochemischen Rohstoff“. Diese Eigenschaft gestattet die Erzeugung von maßgeschneiderten Katalysesystemen für möglicherweise jede gewünschte Umsetzung (Abbildung 2a), ohne dass langwierige chemische Synthesen notwendig sind, wodurch letztlich das Ziel einer effizienten asymmetrischen Synthese erreicht wird. Schließlich könnte das Screening verschiedener Strukturen mithilfe der Mehrfachkatalysatormethode als eine „Katalysatorentdeckungsstrategie“ genutzt werden, die zu besonders leistungsfähigen multifunktionalen Katalysatoren führt, indem das effektivste Katalysatorpaar kovalent zu einem Molekül verbunden wird.

1.2. Der Haupt- und der Nebenkatalysator

Werden gleichzeitig zwei chirale Katalysatoren in einer bestimmten asymmetrischen Reaktion eingesetzt, ist häufig zu beobachten, dass die Richtung der asymmetrischen In-

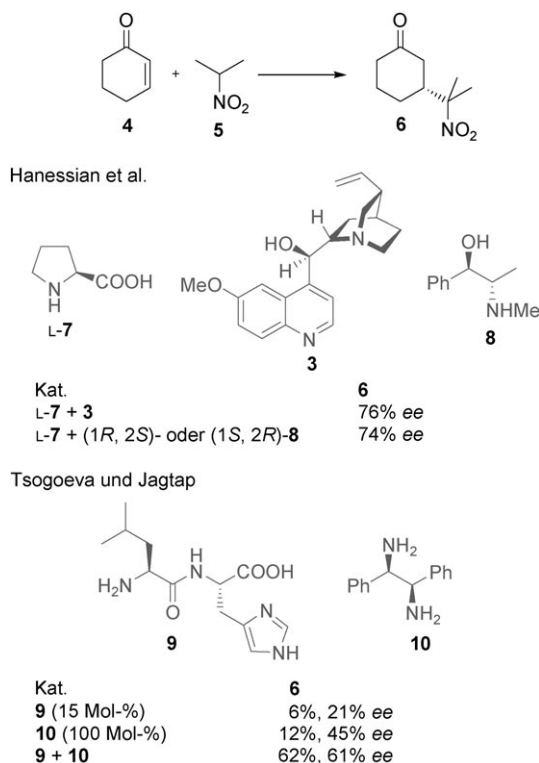
duktion im Wesentlichen von der Konfiguration eines der beiden Katalysatoren abhängt. Um dieses Verhalten zu berücksichtigen, schlagen wir hier vor, denjenigen Katalysator, dessen Inversion der absoluten Konfiguration die absolute Konfiguration des Produkts ebenfalls invertiert, als Hauptkatalysator (oder -liganden) zu bezeichnen und den chiralen Katalysator (oder Liganden), der die Enantioselektivität lediglich moduliert, ohne die absolute Konfiguration des Produkts umzukehren, als Nebenkatalysator (oder -liganden). Beispielsweise ist in Abbildung 1 das Thiazolidin **L-2** der Haupt- und das Chinin **3** der Nebenkatalysator (siehe Abschnitt 2.3).

2. Durch zwei chirale, nichtracemische Organokatalysatoren vermittelte Reaktionen

Den Erfolg der asymmetrischen Organokatalysatoren begünstigten in hohem Maße die milden experimentellen Bedingungen, die zur Durchführung der Reaktionen erforderlich sind. Daneben werden Verunreinigungen und Spuren von Wasser im Allgemeinen gut toleriert, da Organokatalysatoren zu den widerstandsfähigsten Katalysatoren gehören. Die gleichzeitige Verwendung zweier verschiedener chiraler Einheiten ist möglich, wenn sich diese in ihrer Aktivität nicht beeinträchtigen, und sie ist insbesondere dann nützlich, wenn eine synergistische Wirkung vorliegt. Es sollte darum nicht überraschen, dass die meisten Beispiele, in denen zwei chirale Katalysatoren erfolgreich zusammenwirken, organokatalytische Reaktionen sind.

2.1. Frühe Beispiele

Im Jahr 2000 beschrieben Hanessian et al. die Addition von 2-Nitropropan (**5**) an 2-Cyclohexen-1-on (**4**; Schema 1 oben), katalysiert durch die Aminosäure L-Prolin (L-**7**) sowie ein weiteres Amin als Nebenkatalysator. Als leistungsfähigster Nebenkatalysator im Sinne der Enantioselektivität erwies sich das achirale 2,5-*trans*-Dimethylpiperazin, doch auch mit den chiralen Aminen **3** und **8** (Ephedrin) wurde eine beträchtliche Enantioselektivität erzielt.^[15a]



Schema 1. Durch zwei unterschiedliche chirale Katalysatoren vermittelte Addition von 2-Nitropropan (**5**) an 2-Cyclohexen-1-on (**4**). Hier und in den folgenden Schemata sind die Katalysatoren jeweils in Grau gedruckt.

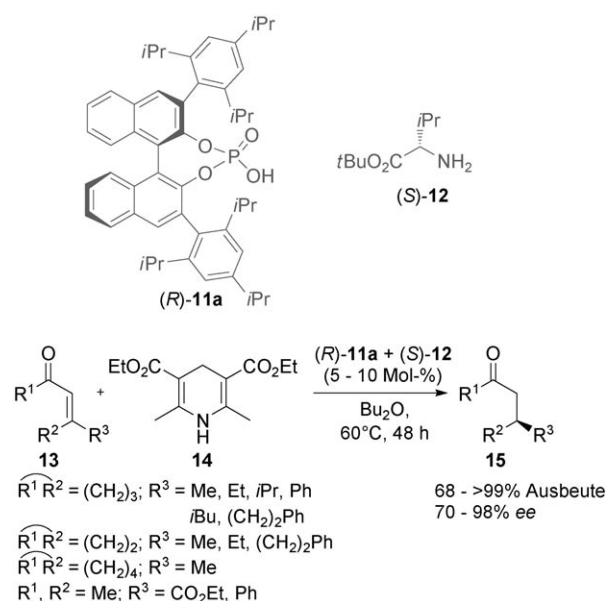
Die gleiche Reaktion führten einige Jahre später Tsogoeva und Jagtap durch, die das Dipeptid H-Leu-His-OH (**9**) zusammen mit dem chiralen Diamin **10** einsetzten. Die Autoren betonen das Vorliegen eines Synergieeffekts gegenüber der Verwendung eines einzelnen Katalysators (Schema 1 unten).^[15b]

2.2. Aktivierung durch Iminium-Ionen-Bildung und eine Säure

Eine der einfachsten Methoden zum Aufbau eines neuen Katalysesystems ist die Reaktion zwischen chiralen Säuren und Basen. In den letzten Jahren entwickelte sich eine solche Strategie zu einer Alternative für die Aktivierung durch Lewis-Säuren. Den Weg für die asymmetrische Katalyse durch Iminium-Ionen-Aktivierung bereiteten MacMillan et al. im Jahr 2000.^[3b] Im Hinblick auf die angestrebte Stereokontrolle

stand anfänglich die Struktur des chiralen sekundärenamins im Vordergrund. Entscheidend für die katalytische Aktivierung ist der Säurezusatz, da das positiv geladene Iminium-Ion ein besseres Elektrophil als das Imin ist. Später wurde erkannt, dass Anionen in unmittelbarer Nähe zum Iminium-Ion eine der beiden enantiotopen Seiten wirksam abschirmen können und die Stereokontrolle daher auch mithilfe der konjugierten Basen chiraler Säuren zu erreichen ist. Diese Strategie wurde als Gegenionen-gelenkte asymmetrische Katalyse (asymmetric counterion-directed catalysis, ACDC) bezeichnet.^[16] Sind beide Spezies chiral, ist ein passendes und ein unpassendes Paar (matched/mismatched pair) identifizierbar.

Ein maßgebliches frühes Beispiel dieser Strategie beschreibt eine 2006 erschienene Veröffentlichung, in der List und Martin eine neue Klasse katalytischer Salze vorstellten, die sich aus der Binaphthylphosphorsäure (*R*)-TRIP [(*R*)-**11a**] und der Aminosäure (*S*)-**12** bilden und die sich zur asymmetrischen Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen **13** mit dem Hantzsch-Ester **14** eignen (Schema 2).^[17] Die Säure (*R*)-**11a** oder der Aminosäureester (*S*)-**12** sind einzeln betrachtet keine wirksamen Katalysatoren (Tabelle 1, Nr. 1 und 2), ein starker Synergieeffekt ist aber zu beobachten, werden sie zusammen eingesetzt (Nr. 3). Zudem zeigt der Aminosäureester (Hauptkatalysator) eine Passend/unpas-



Schema 2. Asymmetrische Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen **13** mit dem Hantzsch-Ester **14**.

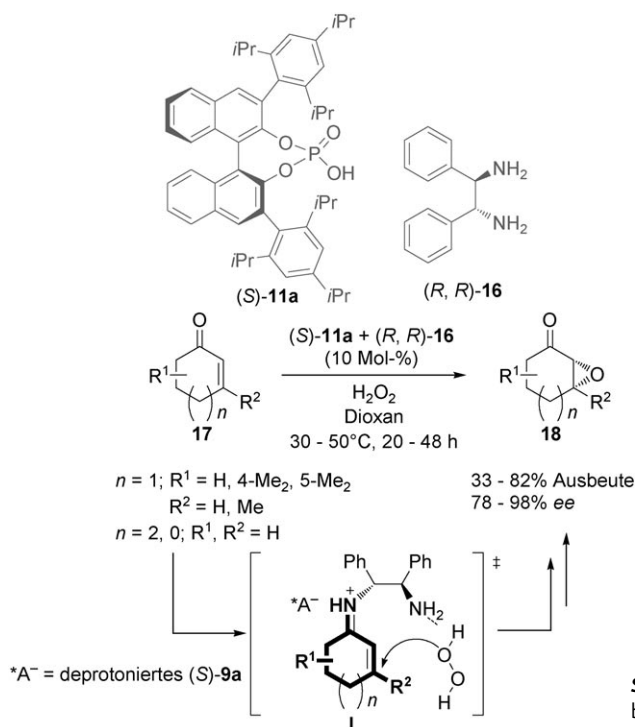
Tabelle 1: Reaktion von **13** ($\widehat{R^1 R^2} = (CH_2)_2$; $R^3 = Me$) mit dem Hantzsch-Ester **14** (siehe Schema 2).

Nr.	Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^[a]	(<i>S</i>)- 12 + TFA	66	54
2 ^[b]	H ⁺ + (<i>R</i>)- 11a	5	20
3 ^[b]	(<i>S</i>)- 12 + (<i>R</i>)- 11a	81	94
4 ^[b]	(<i>S</i>)- 12 + (<i>S</i>)- 11a	45	16

[a] Reaktion in 1,4-Dioxan. [b] Reaktion in Bu₂O.

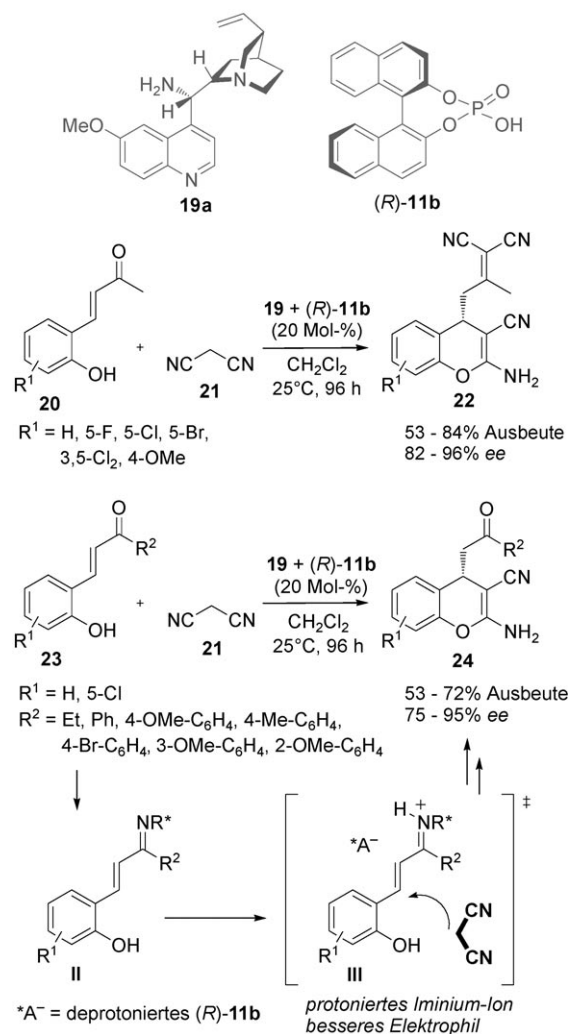
send-Beziehung mit dem Nebenkatalysator: So berührt der Einsatz von (*S*)-**11a** zwar nicht die absolute Konfiguration des Produkts, senkt aber die Enantioselektivität der Umsetzung erheblich (Nr. 4).

In einer weiteren Arbeit berichteten List et al., dass sich (*S*)-**11a** auch für die asymmetrische Epoxidierung von cyclischen Enonen **17** eignet, wenn es als Nebenkatalysator zusammen mit dem chiralen Diamin (*R,R*)-**16** verwendet wird (Schema 3). Dabei aktiviert der Hauptkatalysator (*R,R*)-**16** das Elektrophil **17** unter Bildung des Iminium-Ions **I**, das dann mit H₂O₂ zum cyclischen Produkt **18** reagiert.^[18]



Scheme 3. Katalytische asymmetrische Epoxidierung cyclischer Enone **17**.

Die Verbindung (*R*)-**11b**, die strukturell mit (*R*)-**11a** verwandt ist, verwendeten Xie et al. als Nebenkatalysator in Verbindung mit dem von Cinchonaalkaloiden abgeleiteten primären Amin **19a** (9-Amino-9-desoxyepichinin) zur Synthese der Chromenderivate **22** und **24** (Schema 4), die zu einer wichtigen Klasse biologisch aktiver Moleküle gehören.^[19a] Die gewünschten Produkte wurden durch Addition von Malonitril (**21**) an die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **20** und **23** erhalten. **19a** überführt die Substrate in das Imin **II**, und der Säurekatalysator (*R*)-**11b** protoniert dieses Intermediat zum elektrophileren Iminium-Ion **III**, das beim Angriff durch Malonitril (**21**) spontan zu den Produkten **22** oder **24** cyclisiert. Beide Enantiomere des Nebenkatalysators **11b** liefern einzeln verwendet ähnliche Ergebnisse, werden sie als Racemat eingesetzt, nimmt die Enantioselektion jedoch erheblich ab (Tabelle 2). Vor kurzem wurde ein ähnliches Katalysesystem zur direkten asymmetrischen γ -Alkylierung von α -verzweigten Enalen eingesetzt.^[19b]



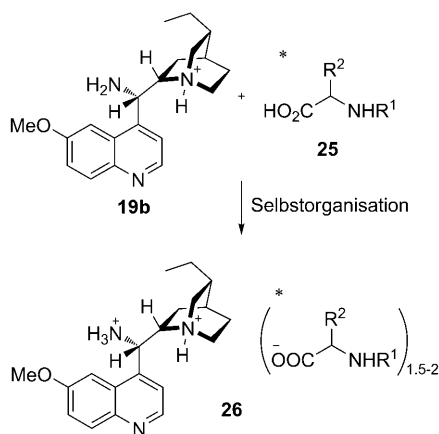
Scheme 4. Addition von Malonitril (**21**) an die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **20** und **23** zur Bildung der Chromenderivate **22** bzw. **24**.

Tabelle 2: Reaktion von **20** ($R^1 = H$) und **21** in THF (siehe Schema 4).

Nr.	Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1	19 + (<i>R</i>)- 11b	75	88
2	19 + (<i>S</i>)- 11b	69	87
3	19 + <i>rac</i> - 11b	76	27

Das sich selbstorganisierende Salz **26**, das Melchiorre et al. entwickelt haben, stellt eine weitere Anwendung der ACDC dar, in der sowohl Kation als auch Anion chiral sind. Es wird durch Mischen desamins **19b** mit der Aminosäure **25** hergestellt (Schema 5). Das Salz **26** dient zur Katalyse der Michael-Addition von Nucleophilen wie Indolen,^[20] Oximen,^[21] N-geschützten Hydroxylaminen^[22] und Thiolen.^[23]

In einer Friedel-Crafts-artigen Alkylierung addieren sich einfache Enone **28** an die Indole **27** und liefern mit hoher Enantioselektivität (bis 96% ee) die β -Indolyl-derivate **29**, wobei das Verfahren einen großen Substratbereich aufweist (Schema 6a). Die Daten aus diesen Versuchsreihen lassen erkennen, dass die Enantioselektivität weitestgehend vom



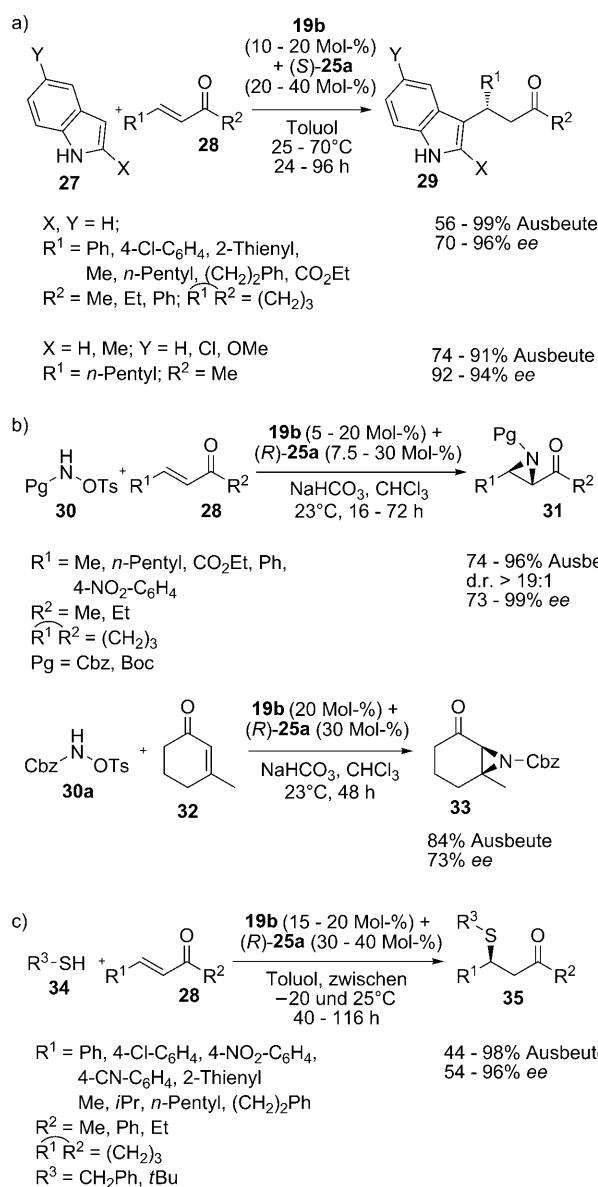
Schema 5. Durch Selbstorganisation zum katalytischen Salz **26**.
25 a: R¹ = Boc, R² = Ph; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Amin abhängt und die Aminosäure im Wesentlichen nur die Reaktivität beeinflusst. Dennoch übt das Gegenion einen merklichen Einfluss aus, wobei die besten Ergebnisse mit *D*-*N*-Boc-Phenylglycin (**25 a**) erzielt wurden. Die Umsetzung läuft problemlos ab und wird nicht sonderlich vom Substituenten am Enon beeinträchtigt, während eine Methylierung des Indol-Stickstoffatoms sowohl die Reaktivität als auch die Enantioselektivität herabsetzt.

Für die Addition von Hydroxylaminen schlagen die Autoren eine orthogonale Aktivierung vor. Das chirale primäre Amin **19b** aktiviert als Hauptkatalysator das Enon **28** durch Bildung eines Iminium-Ions und fördert die Addition des Hydroxylamins **30**. Das dabei gebildete Enamin greift das Stickstoffatom an, was zur Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe führt und auf diese Weise das gewünschte chirale Aziridin **31** in guter Ausbeute und Enantioselektivität liefert (Schema 6b).^[22a] Dieses direkte, mit einer großen Auswahl an einfachen Enonen gut durchführbare Verfahren ist nicht wie früher veröffentlichte auf Chalcone begrenzt.^[24] Die Methode führte sogar bei 3-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**32**) zum Erfolg, das mit mittlerer Enantioselektivität das entsprechende sterisch anspruchsvolle Aziridin **33** lieferte, welches ein quartäres Stereozentrum trägt (Schema 6b). Vor kurzem wurde dieses Verfahren verbessert, um durch den Einsatz des Pseudoenantiomers von **26** zu beiden Aziridin-Antipoden zu gelangen.^[22b] Melchiorre et al. veröffentlichten ebenfalls eine neue katalytische Variante der Sulfa-Michael-Addition^[25] von Thiolen **34** an α,β -ungesättigte Ketone **28** (Schema 6c).^[23]

Ein ähnliches Katalysesystem wurde für eine organokatalytische asymmetrische vinyloge α -Keto-Umlagerung über eine Semipinacol-artige 1,2-Kohlenstoffwanderung genutzt (**IV** in Schema 7), die den Zugang zu spirocyclischen Diketonen **38** eröffnete, die ein quartäres All-Kohlenstoff-Stereozentrum enthalten.^[26]

Das Prolinderivat (*S*)-**39** [(*S*)- α,α -Diphenylprolinyl(trimethylsilyl)ether] bildet mit der chiralen Säure (*S*)-**40** ein katalytisch aktives Salz (**V**), das die asymmetrische Oxa-Michael-Reaktion von α,β -ungesättigten Aldehyden **41** mit Salicylaldehyden **42** fördert, der sich eine intramolekulare Aldolkondensation anschließt (Schema 8).^[27] Erneut heben die

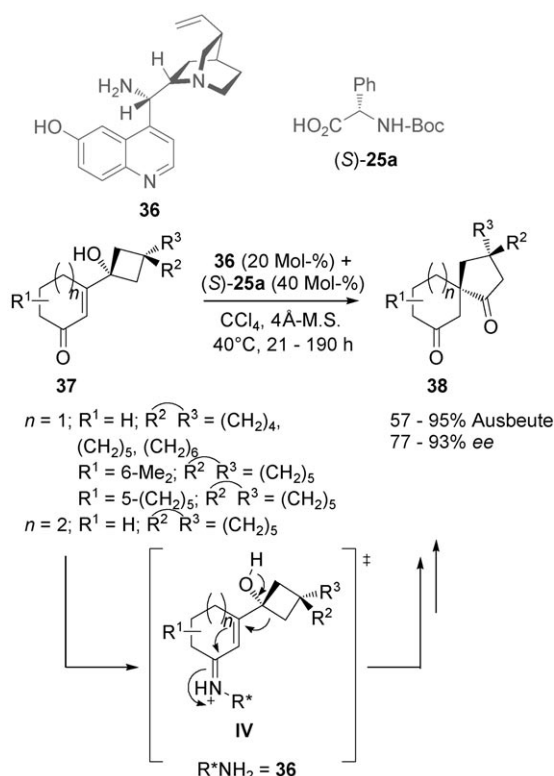


Schema 6. Enantioselective Addition von a) Indolen **27**, b) N-geschützten Hydroxylaminen **30** und c) Thiolen **34** an Enone. Cbz = Benzyloxycarbonyl, Pg = Schutzgruppe, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

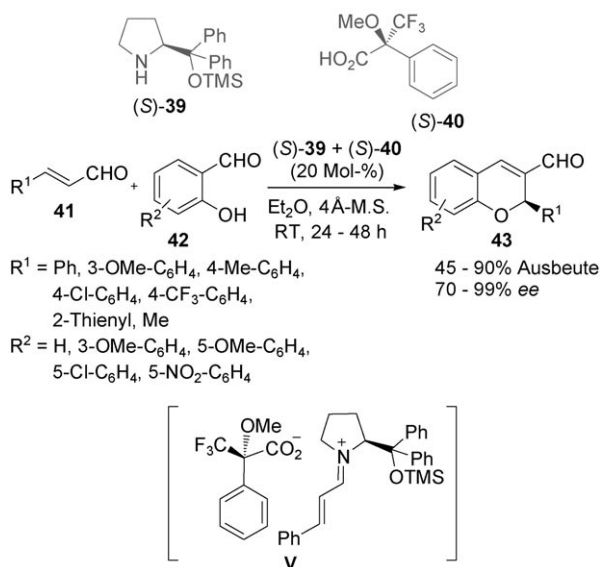
Autoren das Vorliegen einer synergistischen Wirkung der beiden Katalysatoren hervor, welche die Enantioselektivität dieser Umsetzung beeinflusst.

Nachdem bekannt war, dass sich die Pyrrolidineinheit zur Aktivierung von Carbonylverbindungen eignet, wurden viele Derivate, die nicht kommerziell erhältlich sind, sich aber recht einfach synthetisieren lassen, entwickelt, um eine große Auswahl an Michael-Reaktionen zu katalysieren.^[28] Diese Katalysatoren können funktionelle Gruppen enthalten, die sowohl mit den Gruppen des Substrats als auch mit denen des Nebenkatalysators in Wechselwirkung treten und einen selbstorganisierten Katalysator wie beispielsweise **46** hervorbringen (Schema 9).

Vor kurzem wurden difunktionelle Katalysatoren entwickelt, die sich aus einem Pyrrolidin und einfachen Amino-

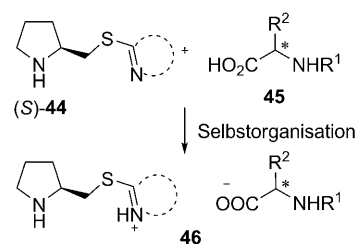


Scheme 7. Organokatalytische asymmetrische vinyloge α -Keto-Umlagerung über eine Semipinacol-artige 1,2-Kohlenstoffwanderung. M.S. = Molekularsieb.

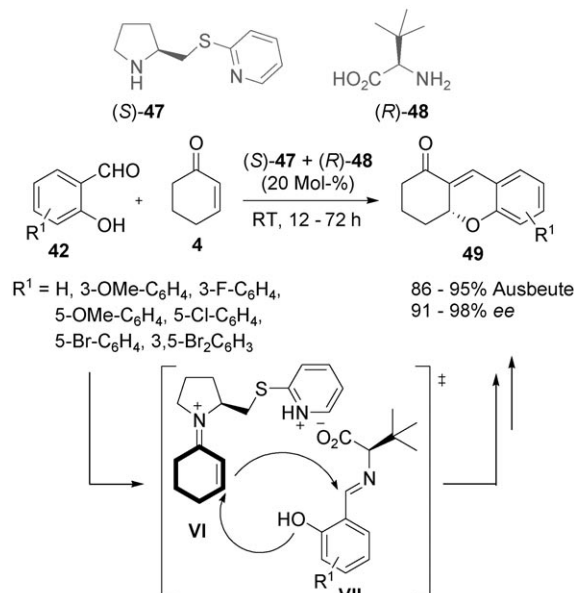


Scheme 8. Asymmetrische Oxa-Michael-Reaktion von α,β -ungesättigten Aldehyden **41** mit Salicylaldehyden **42**. TMS = Trimethylsilyl.

säuren zusammensetzen. So stellten Xu et al. ein aus zwei Molekülen [(S)-**47** und (R)-**48**; Schema 10)] aufgebautes Katalysesystem vor, bei dem beide Komponenten Amino-gruppen enthalten, die das Substrat katalytisch über ein Iminium-Ion (VI) bzw. ein Enamin (VII) aktivieren können. Auf diese Weise reagieren die Salicylaldehyde **42** mit 2-Cyclohexen-1-on (**4**) bei guten Ausbeuten und Enantioselekti-



Scheme 9. Selbstorganisierter Katalysator mit einer Pyrrolidineinheit.



Scheme 10. Reaktion von Salicylaldehyden **42** mit **4** zur Darstellung unterschiedlich substituierter Tetrahydroxanthenone **49**.

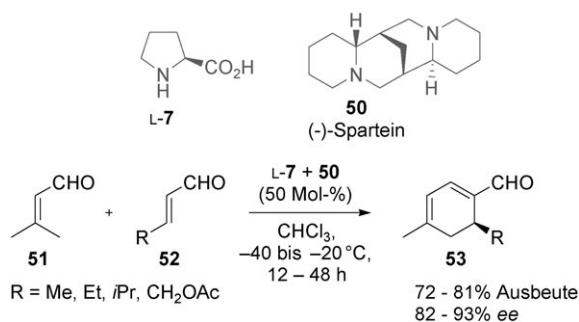
Tabelle 3: Reaktion von Salicylaldehyd **42** ($R^1 = H$) mit **4** (siehe Schema 10).

Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	ee [%]
1	(R)- 48	Dioxan	Spuren	–
2	(S)- 47	Dioxan	48	60
3	(S)- 47 + (R)- 48	Dioxan	> 99	88
4	(S)- 47 + (S)- 48	CH ₃ CN	3	84
5	(S)- 47 + (R)- 48	CH ₃ CN	37	86

vitäten zu verschiedenartig substituierten Tetrahydroxanthenonen **49**.^[29] Die absolute Konfiguration der Produkte wird durch den Hauptkatalysator (S)-**47** bestimmt, während die Konfiguration der Aminosäure **48** eine nachrangige Rolle spielt; doch beide Katalysatoren sind für eine hohe Ausbeute und Enantioselektivität notwendig (Tabelle 3).

2.3. Aktivierung durch Enaminbildung und durch eine Base

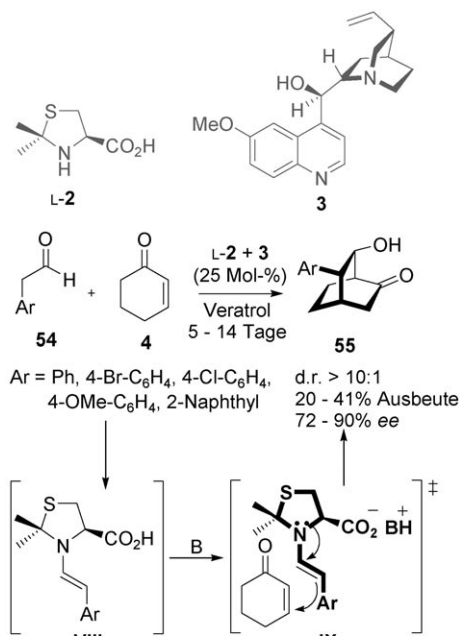
Wie bereits beschrieben dienen im Allgemeinen Säuren als Cokatalysatoren der Enamin-Aktivierung durch chirale sekundäre Amine.^[30] Einige Forscher zeigten kürzlich, dass



Schema 11. Organokatalytische Robinson-Kondensation von α,β -ungesättigten Aldehyden.

auch ein Zusatz von Basen vorteilhaft sein könnte. Besonders tertiäre Amine verstärken durch Deprotonierung den nucleophilen Charakter des Enamins und schirmen eine der enantiotopen Seiten des Intermediats wirksam ab, wodurch sich die Stereoselektivität verbessert. Eines der ersten Beispiele für diese Strategie veröffentlichten Hong et al., die L-Prolin (**L-7**) und (–)-Sparteine (**50**) bei der organokatalytischen Robinson-Kondensation von α,β -ungesättigten Aldehyden einsetzen und eine Vorstufe zur Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Palitantin erhielten (Schema 11).^[31]

Bella et al. beschrieben eine analoge formale [4 + 2]-Cycloaddition zwischen substituierten Arylacetaldehyden **54** und 2-Cyclohexen-1-on (**4**), die durch das Thiazolidin **L-2** und das Chinin **3** über eine Enaminbildung (**VIII**) und eine spontane intramolekulare Aldolreaktion (**IX**) gefördert wird (Schema 12).^[10b] Für die Stereoselektion ist das sekundäre Amin **L-2** entscheidend, während der Nebenkatalysator an der Verstärkung der Nucleophilie des abgeleiteten Enamins, vermutlich durch Deprotonierung der Carboxygruppe, be-



Schema 12. Formale [4 + 2]-Cycloaddition zwischen substituierten Arylacetaldehyden **54** und **4**.

teiligt ist. Bei der gleichzeitigen Anwendung der Katalysatoren **L-2** und **3** kommt es zu einer synergistischen Wirkung, da keiner für sich allein die Reaktion fördert (Tabelle 4).

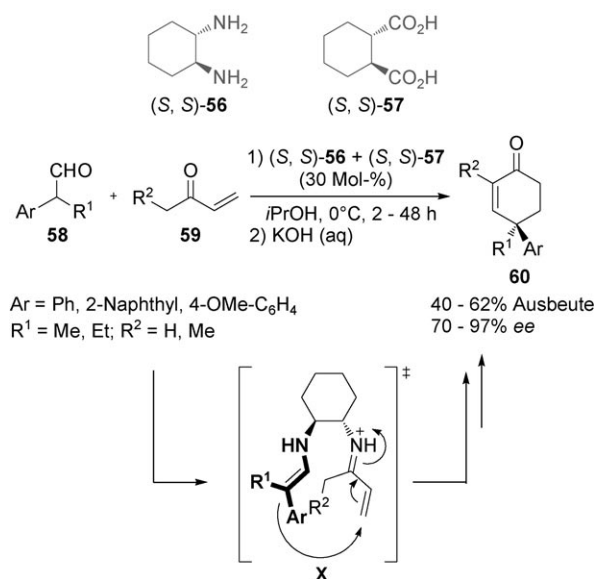
Tabelle 4: Reaktion von **54** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) und **4** (siehe Schema 12).

Nr.	Katalysator	Solvens	d.r.	Ausbeute [%]	ee [%] ^[a]
1	L-2	Toluol	–	[b]	–
2	3	Toluol	–	[b]	–
3	L-2/Li-Salz	Toluol	1:1.2	23	–63
4	L-2 + 3	Veratrol ^[c]	< 1:10	41	–87

[a] Ein negativer ee-Wert zeigt hier und in den folgenden Tabellen die bevorzugte Bildung des entgegengesetzten Enantiomers an. [b] Keine Reaktion. [c] 1,2-Dimethoxybenzol.

2.4. Aktivierung durch Iminium- und Enaminbildung

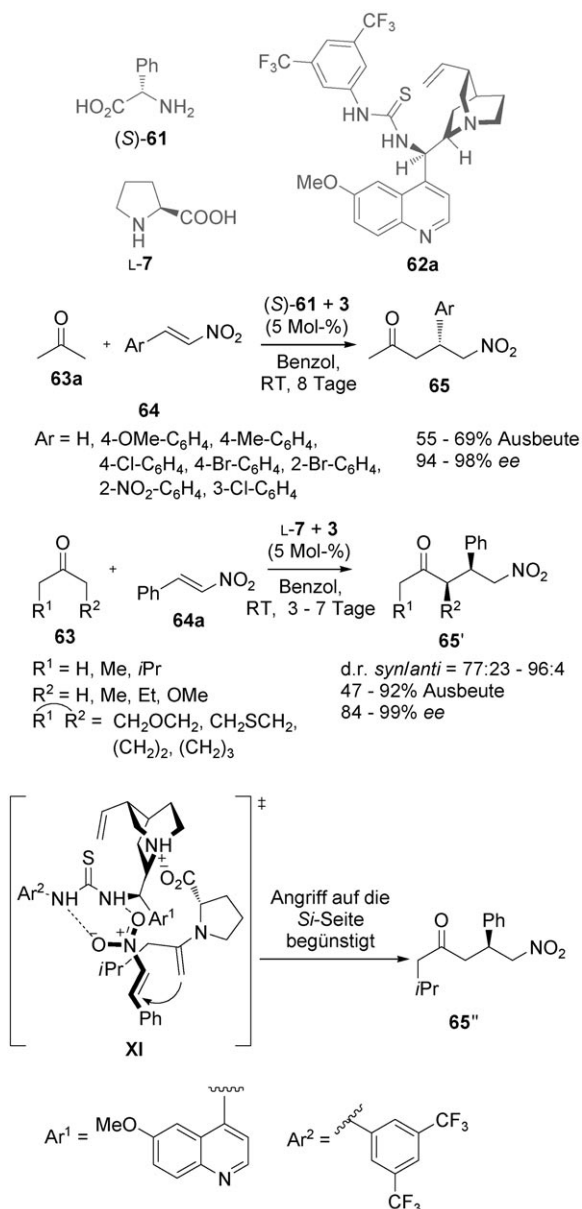
Kotsuki et al. beschreiben eine durch das Diamin (*S,S*)-**56** und die Dicarbonsäure (*S,S*)-**57** vermittelte organokatalytische Robinson-Anellierung (Schema 13).^[32] Das Diamin (*S,S*)-**56** fördert als Hauptkatalysator die Addition der Aldehyde **58** an die α,β -ungesättigten Ketone **59** mithilfe einer Doppelaktivierung beider Substrate (Aldehyd **58** über ein Enamin und Keton **59** über ein Iminium-Ion; **X**). Nach der Hydrolyse der Intermediate tritt spontane Cyclisierung ein.



Schema 13. Organokatalytische Robinson-Anellierung.

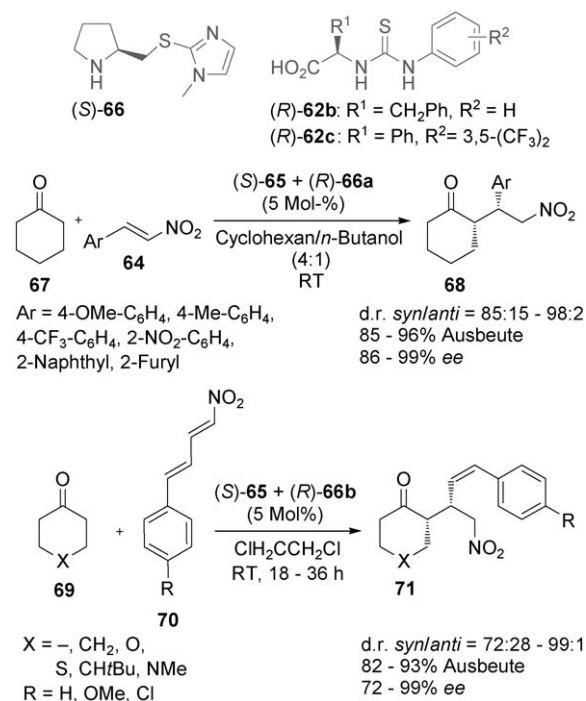
2.5. Aktivierung durch Iminium-/Enaminbildung und Wasserstoffbrückenbindung

Als interessanter Aspekt erwies sich die Möglichkeit, die Vorteile der multifunktionellen Katalyse mit der Einfachheit der Katalyse mit selbstorganisierten Katalysatoren zu verbinden. Das aus dem Thioureido-Cinchonaalkaloid-Derivat **62a** und einer Aminosäure entstehende Salz ist hierfür ein Beispiel. Dieses Katalysesystem verwendeten Zhao und



Schema 14. Direkte Addition der Carbonylverbindungen **63** an Nitroalkene **64**.

Mandal zur direkten Addition von Carbonylverbindungen **63** an Nitroalkene **64** – eine Reaktion, die als Modell gewählt wurde, um die Vorteile dieser Strategie zu unterstreichen (Schema 14),^[33] nämlich das Nutzen zweier orthogonaler Aktivierungsarten: Wasserstoffbrückenbindung und Enaminkatalyse. Die Reaktion verläuft problemlos mit einer Vielzahl an Substraten, was der Vielseitigkeit eines modular konzipierten Katalysesystems geschuldet ist, in dem die Aminosäure (*S*)-**61** oder **L-7** die Carbonylverbindung aktiviert und der Thioharnstoff **62a** durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Nitrogruppe des Michael-Akzeptors wechselwirkt (Übergangszustand **XI**). Die absolute Konfiguration der Produkte hängt von der verwendeten Aminosäure ab, weshalb diese als Hauptkatalysator anzusehen ist. Die Autoren betonen zudem, dass Aminosäurederivate, de-



Schema 15. Addition der cyclischen Ketone **67** und **69** an Nitroalkene **64** bzw. Nitrodiene **70**.

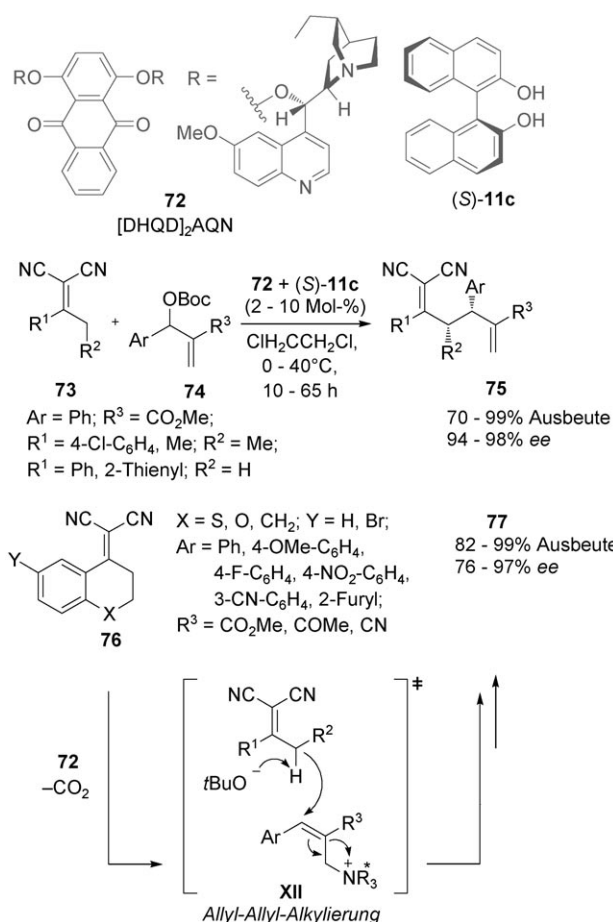
nen die Carboxygruppe fehlt, nicht reagieren, weil sie wahrscheinlich nicht zu einer Wechselwirkung mit dem Nebenkatalysator in der Lage sind und nicht die selbstorganisierte Struktur bilden.

Für die gleiche Reaktion setzten Xu et al. (*S*)-**66** als Hauptkatalysator ein; charakteristisch für dieses Molekül sind die Anwesenheit einer Pyrrolidin- und einer Imidazolylgruppe, wobei Letztere ein Ionenpaar mit der zum Nebenkatalysator (Thioureido-Säuren (*R*)-**62b** oder (*R*)-**62c**; Schema 15) gehörenden Carboxygruppe bilden kann.^[34] Ein wiederkehrendes Charakteristikum dieser wie auch anderer zuvor erwähnter Arbeiten ist ein Synergieeffekt der beiden Moleküle sowie die Möglichkeit von passenden/unpassenden Ionenpaaren der Katalysatoren. Auf die gleiche Art ließ sich auch die Addition von cyclischen Ketonen **69** an Nitrodiene **70** katalysieren (Schema 15).^[35]

Zwei Katalysatoren wurden ferner in der Allyl-Allyl-Alkylierung von Morita-Baylis-Hillman-Carbonaten **74** mit den α,α -Dicyanoalkenen **73** und **76** eingesetzt (Schema 16).^[36] Die Enantioselektivität hängt vom dimeren Cinchonaalkaloid-Derivat **72** ab, während die zusätzliche Säure (*S*)-Binol [(*S*)-**11c**] erforderlich ist, um die Ausbeute und Enantioselektivität der Reaktion, die über den Übergangszustand **XII** verläuft, zu verbessern.

3. Reaktionen, die durch zwei chirale, nichtracemische Metallkatalysatoren oder Liganden vermittelt werden

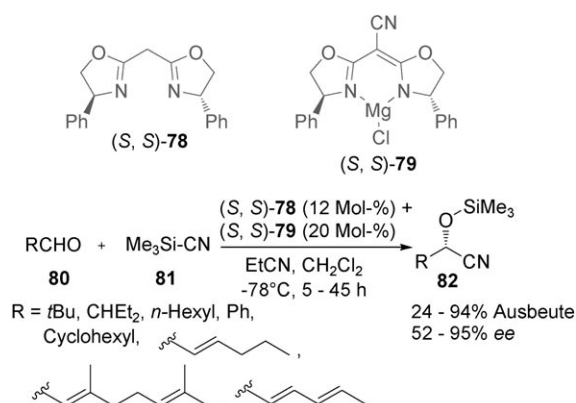
Die Verwendung von zwei verschiedenen Metallkatalysatoren ist möglich, wenn die relative Stabilität der beiden



Scheme 16. Allyl-Allyl-Alkylierung der Morita-Baylis-Hillman-Carbonate **74** mit den α,α -Dicyanoalkenen **73** und **76**.

Komplexe einen Austausch ihrer Liganden ausschließt. Im Bereich der Organokatalyse ist diese Strategie weniger gebräuchlich, und bisher gibt es nur wenige Beispiele in der Literatur.

Wie in der Einleitung erwähnt, wurde ein Katalysesystem, das aus zwei getrennten chiralen Bindungsstellen für die elektrophilen und nucleophilen Partner einer bestimmten Reaktion, in diesem Fall einen Aldehyd und einen Cyanid-donor, bestand, bereits 1993 von Corey und Wang zur Synthese von enantiomerenangereicherten Cyanhydrinen eingesetzt.^[11] Die beiden chiralen Einheiten waren das Bis(oxazolin) (*S,S*)-**78** und der Bis(oxazolin)magnesiumkomplex (*S,S*)-**79** (Schema 17). Allein eingesetzt führte (*S,S*)-**79** zu gutem Umsatz, aber mäßiger Enantioselectivität (65% *ee*, Tabelle 5, Nr. 1), während (*S,S*)-**78** einen geringen Umsatz und vollständig racemische Produkte ergab (Nr. 2). Demgegenüber war ein starker Synergieeffekt zu beobachten, wenn die homochiralen Verbindungen (*S,S*)-**79** und (*S,S*)-**78** gemeinsam eingesetzt wurden: Es wurden 94% *ee* erreicht (Nr. 3). Mit (*R,R*)-**78** als Partner im Katalysesystem war die Selektivität schlecht (38% *ee*, Nr. 4). Den Autoren zufolge zeigen diese Experimente, dass die hoch stereoselektive Bildung des Produkts **82** auf die Aktivierung des Aldehyds durch die Koordination an den Mg-Komplex (*S,S*)-**79** zurückzuführen ist, welcher dann mit einer durch Wechselwirkung mit



Scheme 17. Synergieeffekt bei der durch zwei chirale Einheiten vermittelten Addition von Me₃SiCN (**81**) an Aldehyd **80**.

Tabelle 5: Einfluss der Katalysatorkombination auf die Addition von Me₃SiCN (**81**) an den Aldehyd **80** (R = Cyclohexyl; siehe Schema 17).

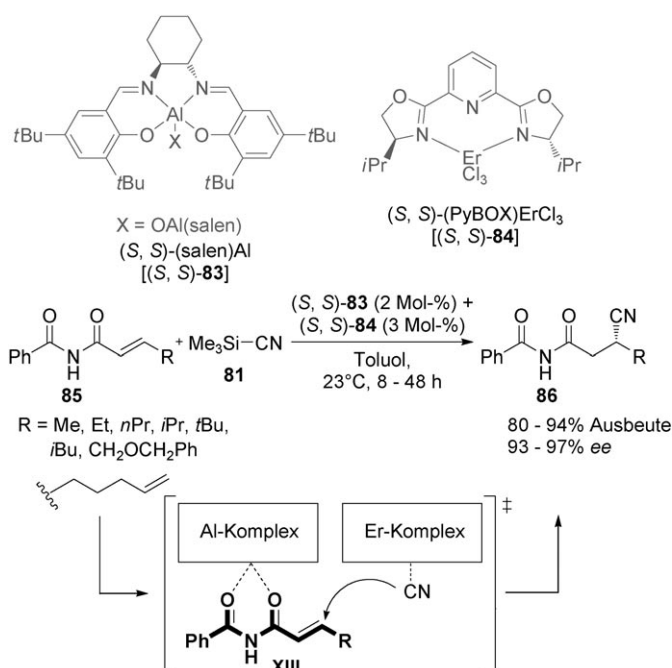
Nr.	Katalysator	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	(<i>S,S</i>)- 79	85	65
2	(<i>S,S</i>)- 78	n.b. ^[a]	0
3	(<i>S,S</i>)- 78 + (<i>S,S</i>)- 79	95	94
4	(<i>R,R</i>)- 78 + (<i>S,S</i>)- 79	90	38

[a] n.b. = nicht bestimmt.

(*S,S*)-**78** gebildeten aktivierten Quelle eines „chiralen“ Cyanid-Ions reagiert.

3.1. Zwei unterschiedliche Metallkomplexe

Katalysesysteme, die einen chiralen Liganden und zwei unterschiedliche Metalle (Heterodimetallkomplexe) umfassen, werden für eine Vielzahl an asymmetrischen Reaktionen genutzt; neuere Übersichten finden sich in Lit. [6a,c]. Die Katalyse durch zwei unterschiedliche Metalle, die jeweils an ihren eigenen chiralen Liganden koordiniert sind, stellt ein allgemeines Konstruktionsprinzip dar. Offenkundig ist es für den Erfolg einer solchen Methode unabdingbar, dass der Austausch von Liganden zwischen den beiden Komplexen vermieden wird. Jacobsen et al. setzten den (Salen)Al-Komplex **83** und das PyBOX-Lanthanoid **84** zur Vermittlung der asymmetrischen konjugierten Addition von Cyanid an ungesättigte Imide **85** ein (über den Übergangszustand **XIII**; Schema 18).^[37] Nur einen minimalen Umsatz beobachtete man mit **83** oder **84** allein (Tabelle 6, Nr. 1, 2), während die Kombination ihrer *S,S*-Stereoisomere nahezu quantitativ und mit hoher Enantioselectivität zum Addukt **86** führte (96% *ee*, Nr. 3). Der als Hauptkatalysator anzusehende Aluminiumkomplex war zusammen mit (*R,R*)-**84** als Nebenkatalysator nur geringfügig katalytisch aktiv (geringerer Umsatz nach 3.5 h, 20% gegenüber 87%), und vor allem war die Enantioselectivität deutlich herabgesetzt (72% *ee*, Nr. 4). Ein mittlerer Enantioselectivitätswert wurde mit einer racemischen Mischung der Nebenkatalysatoren **84** erzielt. Die Autoren definierten diese Methode als kooperative zweifache



Schema 18. Kooperative zweifache Metallkatalyse zur enantioselektiven Michael-Addition von Cyanid an die Imide **85**.

Tabelle 6: Einfluss der Katalysatorkombination auf die enantioselektive Michael-Addition von Cyanid an das Imid **85** (R = *n*Pr; siehe Schema 18).

Nr.	Katalysator	Umsatz ^[a]	Umsatz ^[b]	ee [%]
1	(S,S)- 83	—	< 3	n.b. ^[c]
2	(S,S)- 84	—	< 3	16
3	(S,S)- 83 + (S,S)- 84	87	99	96
4	(S,S)- 83 + (R,R)- 84	20	99	72

[a] Nach 3 Stunden. [b] Nach 24 Stunden. [c] n.b. = nicht bestimmt.

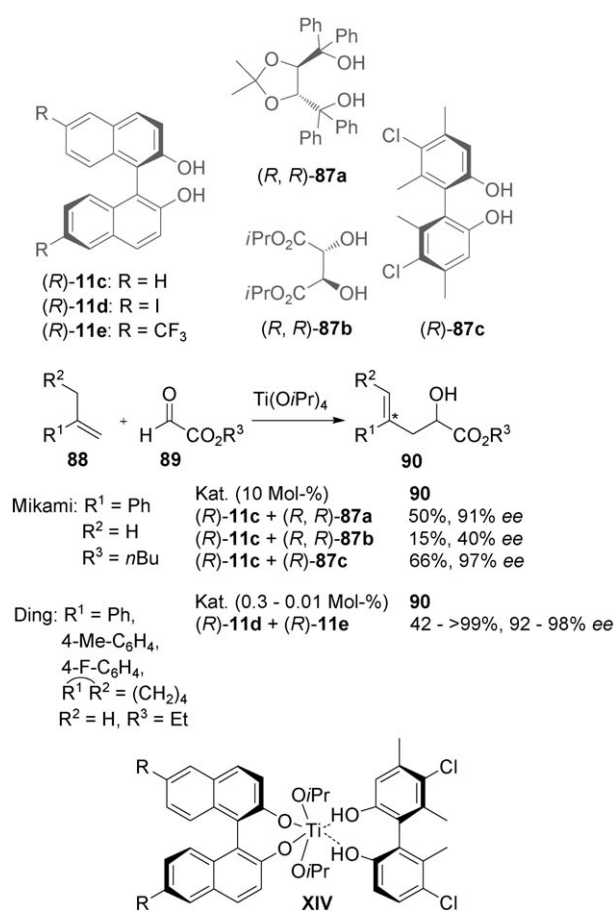
Metallkatalyse, und ihnen zufolge ist vor ihrer Veröffentlichung keine ähnliche Reaktion beschrieben worden, die dieser Kategorie angehört.

3.2. Ein Metall und zwei chirale Liganden

Häufiger finden sich Beispiele, in denen zwei chirale Liganden mit einem Übergangsmetall zu einem Komplex zusammengesetzt sind. Die Komplexität einiger Organometallsysteme macht die Identifizierung des leistungsfähigsten Katalysators zu einem Vorgang, der zumeist von Versuch und Irrtum statt von einem rationalen Design gelenkt ist. Sogar mit den zurzeit verfügbaren leistungsfähigsten Rechenverfahren sind die geringfügigen Energieunterschiede zwischen den beiden diastereotopen Übergangszuständen, die zu den beiden Enantiomeren eines Produktmoleküls führen, schwierig zu ermitteln. Unter den neueren Strategien, die dieses Problem angehen, beruht eine äußerst effektive auf Metallkomplexen mit heterozweizähligen Liganden als Alternative zu den Komplexen einfacher zweizähliger Liganden.^[38] Der Vorteil einer solchen Methode besteht in der Möglichkeit, kombinatorische Methoden bei der Katalysa-

turentwicklung anzuwenden. Die Überprüfung der verschiedenen Liganden-Stereoisomere fügt dem Screening-Verfahren eine neue Dimension hinzu und vergrößert so die Diversität des Systems. Die Vorteile und Auswirkungen der Verwendung von Bibliotheken, die durch die Selbstorganisation von Liganden und einem einzelnen Metall aufgebaut wurden, wie auch die theoretische Grundlage dieses Ansatzes waren bereits das Thema von Übersichten von Ding et al.^[39] Wir behandeln im Folgenden einige ausgewählte Beispiele, in denen zwei verschiedene chirale nichtracemische Liganden eingesetzt werden, sowie die Konsequenzen der Verwendung von chiralen Liganden.

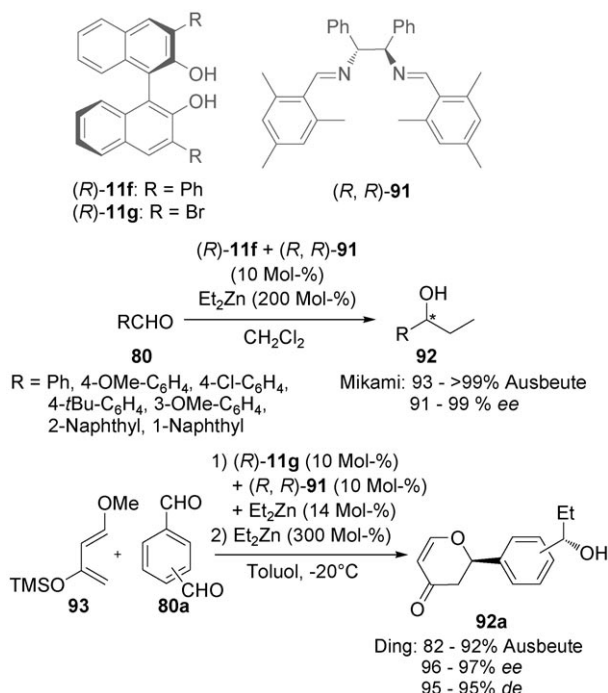
1997 veröffentlichten Mikami et al. eines der ersten Beispiele für diese Strategie, indem sie eine hoch stereoselektive Carbonyl-En-Reaktion beschrieben, die durch zwei unterschiedliche chirale Diole als Liganden des Titankatalysators (**XIV** in Schema 19) vermittelt wurde.^[40]



Schema 19. Von den Arbeitsgruppen von Mikami^[40] und Ding^[41] beschriebene Carbonyl-En-Reaktionen.

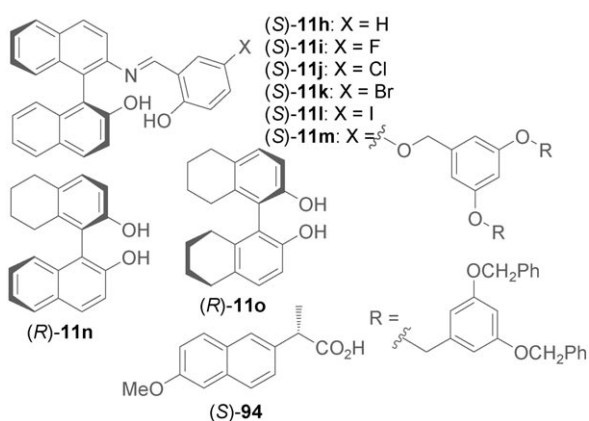
Seitdem erschienen weitere Veröffentlichungen, die zwar verschiedene Reaktionen beschreiben, aber ein gemeinsames Leitmotiv erkennen lassen: Die Binaphthole **11** dienen als chiraler Ligand für das Metallzentrum. Beispielsweise entwickelten Ding et al. eine neue quasisolvensfreie Variante der Carbonyl-En-Reaktion, worin der zweite chirale Ligand ebenfalls ein Binaphthol ist (Schema 19).^[41] Binaphtholderi-

vate wurden zudem in Verbindung mit dem Diimin (*R,R*)-**91** für Diethylzink-Additionen [(*R*)-**11 f** für die Synthese von **92**, Schema 20]^[42] oder für eine Folge aus Hetero-Diels-Alder-



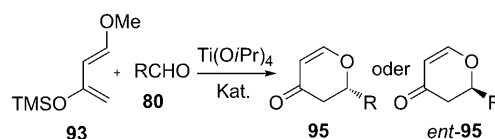
Schema 20. Diethylzink-Addition an Aldehyde **80** (Mikami)^[42a] und die Tandem-Hetero-Diels-Alder/Diethylzink-Additionsreaktion an **80a** (Ding).^[24b,c]

Reaktion und Diethylzink-Addition eingesetzt [(*R*)-**11 g** für die Synthese von **92a**, Schema 20].^[43] Mehrere andere Binaphthyl-derivate **11** (Schema 21) ermöglichen in Kombination mit einer chiralen Säure [(*S*)-**94**] verwandte Reaktionen zwischen dem Dien **93** und aromatischen Aldehyden **80** (Schema 22 und Tabelle 7).^[44,45]



Schema 21. Chirale Katalysatoren für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Diens **93** mit Aldehyden **80** (siehe Schema 22).

Die asymmetrische Hydrierung ist eine der ältesten und wichtigsten industriell angewendeten asymmetrischen Reak-



R = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄,
4-NO₂-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄,
3-OMe-C₆H₄, *E*-Styryl, (CH₂)₂Ph

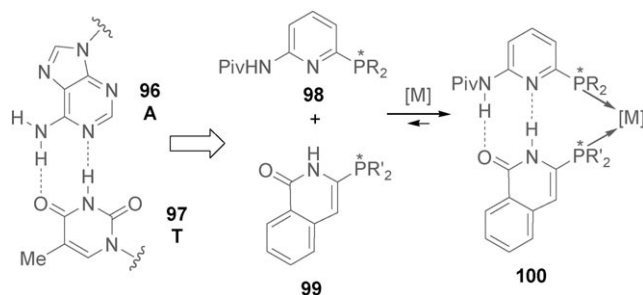
Schema 22. Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Diens **93** mit Aldehyden **80**.

Tabelle 7: Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Diens **93** mit Aldehyden **80** (siehe Schema 22).

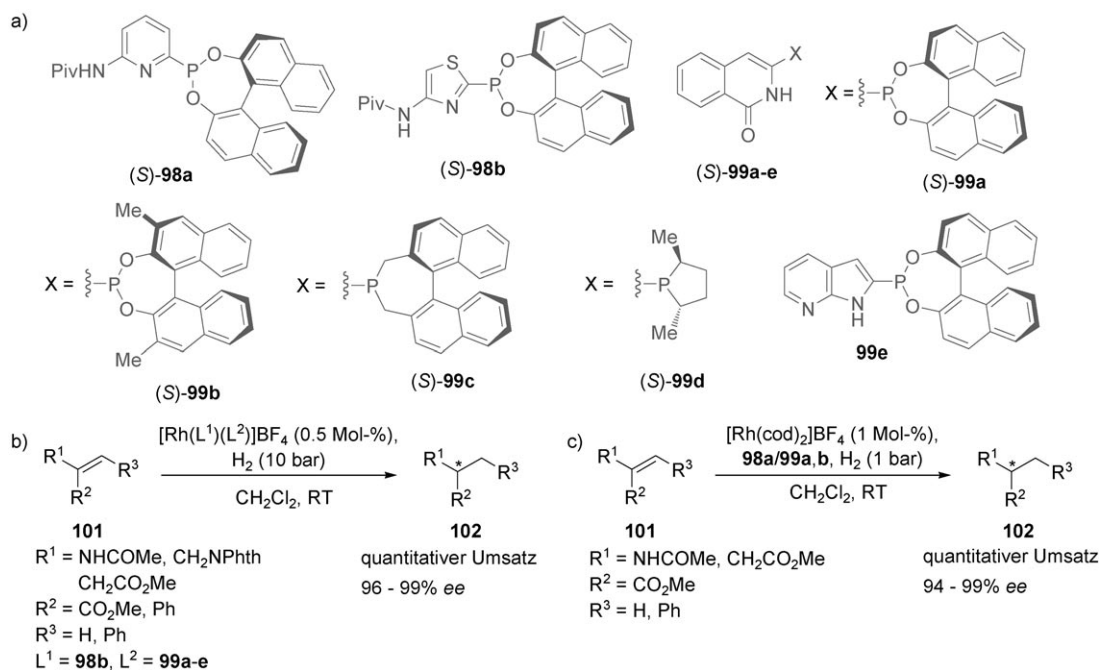
Nr.	Katalysator	Produkt	Ausbeute [%]	ee [%]	Lit.
1 ^[a]	(<i>S</i>)- 11 h ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[c]	95	81–> 99	75–97	[38]
2 ^[a]	(<i>S</i>)- 11 j ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[c]	95	81–> 99	76–94	[38]
3 ^[a]	(<i>S</i>)- 11 j ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[c]	95	81–> 99	62–96	[38]
4 ^[a]	(<i>S</i>)- 11 k ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[c]	95	57–> 99	43–96	[38]
5 ^[a]	(<i>S</i>)- 11 j ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[b]	95	50–> 99	61–96	[38]
6 ^[d]	(<i>R</i>)- 11 n + (<i>R</i>)- 11 o	95	82–> 99	97–98	[38]
7 ^[e]	(<i>S</i>)- 11 m ^[b] + (<i>S</i>)- 94 ^[c]	95	> 99	64–97	[39]
8 ^[d]	(<i>R</i>)- 11 n + (<i>R</i>)- 11 o	<i>ent</i> - 95	57–> 99	97–> 99	[40]

[a] Ti(OiPr)₄ (10 Mol-%), Toluol, RT, 4 Å-M.S. [b] 20 Mol-%. [c] 5 Mol-%. [d] Ti(OiPr)₄, Katalysatorbeladung 0.05 Mol-%, 24–96 h, RT. [e] Ti(OiPr)₄ (10 Mol-%), Toluol, 48 h.

tionen. Von akademischer Seite gab es große Anstrengungen, das beste und möglichst umfassend anwendbare Katalysesystem zu ermitteln. Ein Ansatz zum Auffinden leistungsfähiger Katalysesysteme, die auf heterozweizähligen Liganden für Rhodium basieren, stammt von den Arbeitsgruppen von Breit und Reek und wird im Folgenden besprochen. In einer neuen Veröffentlichung beschreiben Breit und Wieland, wie sich zwei Liganden durch komplementäre Wasserstoffbrückenbindungen zusammenfügen (**98** + **99** → **100**; Schema 23), womit sie die Selbstorganisation von DNA-Basen nachahmen (z.B. **96** + **97**).^[46a] Entsprechend ihren Eigenschaften zur Wasserstoffbrückenbindung können zwei Ligandenklassen unterschieden werden – Akzeptor-Donor (AD, **98**) und Donor-Akzeptor (DA, **99**) –, und mit ihnen wurde eine 10 × 12-Bibliothek aufgebaut (Schema 24a). Diese 120 Ligandenkombinationen könnten einzeln in einem parallelen Screening getestet werden, doch was diese Methode noch attraktiver macht, ist die Tatsache, dass ein kombinatorischer Ansatz, in dem mehrere Ligandensätze kombiniert werden, ein



Schema 23. Selbstorganisation eines A-T-Paares der DNA und chiraler Metall-Liganden durch Wasserstoffbrückenbindungen. Piv = Pivaloyl.



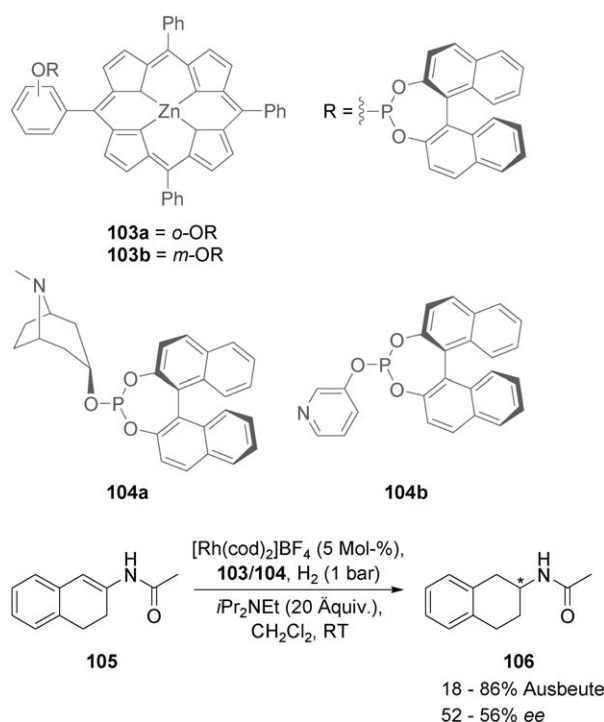
Schema 24. a) In den Reaktionen von (b) und (c) eingesetzte Liganden; b) asymmetrische Hydrierung durch selbstorganisierte Ligand-Rhodium-Komplexe; c) asymmetrische Hydrierung durch einen Rhodiumkomplex; cod = 1,5-Cyclooctadien.

schnelleres Screening und die Identifizierung der katalytisch aktivsten Spezies ermöglichen würde (Schema 24b). In dieser Arbeit befassten sich Breit und Wieland in einer frühen Phase des Screening-Verfahrens mit der Frage der Ligandenkonfiguration und identifizierten die homochirale *S,S*-Kombination als diejenige, welche die höchste Enantioselektivität ergibt. Wie eine frühere Arbeit derselben Arbeitsgruppe^[46b] jedoch gezeigt hatte (Schema 24c), kann nicht im Voraus entschieden werden, ob die homochirale oder die heterochirale Kombination leistungsfähiger sein wird, da das passende Paar für jedes spezielle Ligandenpaar und für jedes Substrat unterschiedlich sein kann.

In einer etwa zur gleichen Zeit erschienenen Veröffentlichung beschrieben Reek et al. die Identifizierung der leistungsfähigeren Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung eines problematischen Enamidsubstrats (Schema 25).^[46c] Die Autoren untersuchten nur am Rande den Einfluss stereochemisch passender/nichtpassender Kombinationen; dennoch ermittelten sie eine sehr effektive Ligandenkombination. Es ist jedoch absehbar, dass ein ausführliches Screening unter Berücksichtigung der Ligandenkonfiguration äußerst hilfreich sein könnte, wenn die leistungsfähigste Kombination nicht gefunden oder ein besonders schwieriges Substrat untersucht wird.

4. Reaktionen, bei denen eine Kombination aus Metallkatalysator, Organokatalysator und Enzym verwendet wird

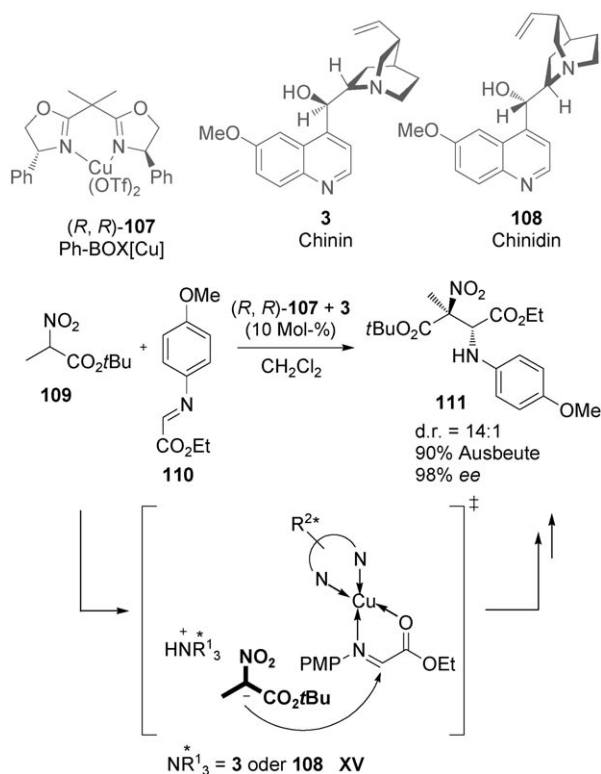
Aus Organokatalysatoren und Metallkatalysatoren bestehende Hybridsysteme können erfolgreich funktionieren, wenn eine echte Orthogonalität erreicht wird und das orga-



Schema 25. Asymmetrische Hydrierung des Enamids **105** mithilfe einer Bibliothek von Katalysatoren, die durch Selbstorganisation der Verbindungen **103a,b** und **104a,b** erhalten wurden.

nische Molekül insbesondere nicht als Ligand des Übergangsmetallions fungiert. Die Entwicklung solcher gemischter Systeme verlief nicht ohne Probleme, da die Mehrzahl der anfänglich eingesetzten Organokatalysatoren Amine waren, die in den meisten Fällen auch starke Liganden sind.

Ausführlich untersuchten mehrere Arbeitsgruppen die metallkomplexbasierte asymmetrische Aza-Henry- oder Nitro-Mannich-Reaktion.^[47] Wurden Organokatalysatoren verwendet, erwies es sich als recht schwierig, eine hohe Diastereoselektion zu erzielen.^[48] 2005 entwickelten Knudsen und Jørgensen eine hoch stereoselektive Addition des Nitroalkans **109** an das Imin **110** mithilfe eines gemischten Katalysesystems, das aus dem Metallkomplex (R,R) -**107** und dem Chinin **3** bestand (Schema 26).^[49] Diese Reaktion ist ein Beispiel, wie chirale Amine und chirale Metallkomplexe erfolgreich zusammenwirken können, ohne sich gegenseitig zu beeinträchtigen. Obwohl das Produkt **111** zwei benachbarte chirale Kohlenstoffzentren aufweist – ein quartäres und ein tertiäres –, entsteht es mit hoher Ausbeute (90 %) sowie hoher Diastereo- (d.r. = 14:1) und Enantioselektivität (98 % ee, Tabelle 8, Nr. 1).



Schema 26. Addition des Nitroalkans **109** an das Imin **110**. PMP = *para*-Methoxyphenyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Tabelle 8: Addition des Nitroalkans **109** an das Imin **110** (siehe Schema 26).

Nr.	Katalysator	Ausbeute [%]	d.r.	ee [%]
1	(R,R) - 107 + 3	90	14:1	98
2 ^[a]	(S,S) - 107 + 3	76	8.5:1	–93
3	(R,R) - 107 + 108	80	8.5:1	96

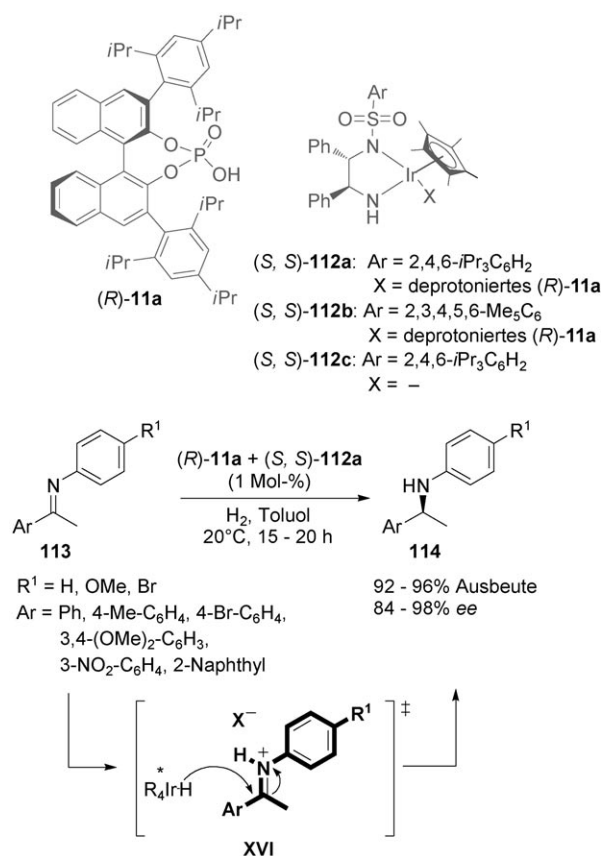
[a] ent-**111** wurde erhalten.

Mit dem Enantiomer des chiralen Metall-Liganden [(S,S) -**107**] wird das Produkt mit invertierter absoluter Konfiguration gebildet (Nr. 2; dieser Ligand ist somit der Hauptkatalysator).

Wird das Chinidin **108** als Nebenkatalysator verwendet, nimmt die Diastereoselektion ab (Nr. 3). Das vorgeschlagene Intermediat ist in Schema 26 dargestellt (**XV**).

Die Entwicklung von schwächeren Liganden, insbesondere von chiralen Brønsted-Säuren, bietet neue Möglichkeiten für den Einsatz gemischter Systeme.

Die Reduktion von acyclischen Iminen und von in situ erzeugten Iminen wurde mithilfe von organokatalytischen^[50] und metallkomplexbasierten Methoden^[51] durchgeführt. Der Einsatz gemischter Katalysesysteme stellt hier eine neue Vorgehensweise dar. Zum Beispiel nutzten Xiao et al. im Rahmen zweier wichtiger Arbeiten einen chiralen Iridiumkomplex und eine von Binaphthol abgeleitete Phosphorsäure.^[52,53] In der ersten Veröffentlichung wird die Hydrierung der acyclischen Imine **113** beschrieben, für die das katalytische System (R) -**11a**/ (S,S) -**112a** verwendet wurde und die vermutlich über den Übergangszustand **XVI** verläuft (Schema 27).^[52]



Schema 27. Asymmetrische Reduktion von Iminen **113**.

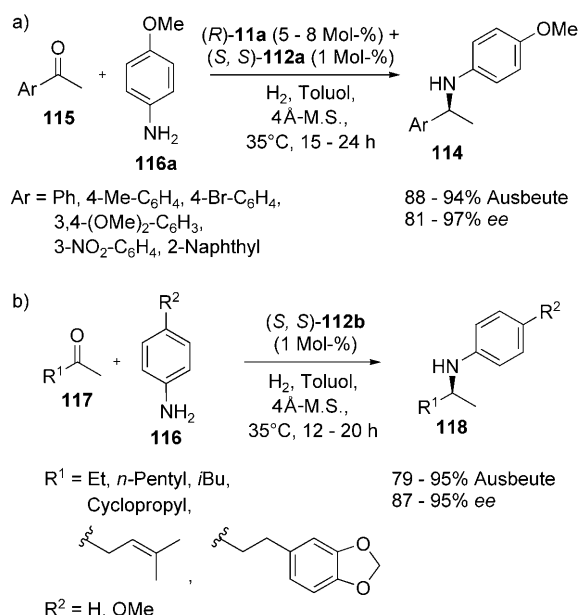
Tabelle 9: Asymmetrische Hydrierung des Imins **113** (R^1 = OMe, Ar = Ph; siehe Schema 27).

Nr.	Katalysator	Umsatz [%]	ee [%]
1	(S,S) - 112c ^[a]	0	–
2	(S,S) - 112c ^[a] + (R) - 11a ^[b]	60	97
3	(R,R) - 112c ^[a] + (R) - 11a ^[b]	47	–38
4	(S,S) - 112a ^[a] + (R) - 11a ^[c]	92	97

[a] 1 Mol-%. [b] 6 Mol-%. [c] 1 Mol-%.

Der Iridiumkomplex (*S,S*)-**112c** allein katalysiert die Reaktion nicht (Tabelle 9, Nr. 1), aber bei Zusatz der chiralen Phosphorsäure (*R*)-**11a** wird die Verbindung **114** mit gutem Umsatz und hoher Enantioselektivität erhalten (Nr. 2). Es besteht zudem ein ausgeprägter Passend/unpassend-Effekt, da sowohl der Umsatz als auch die Stereoselektion dieser Reaktion bei Verwendung von (*R,R*)-**112c** zurückgehen (Nr. 3). Der Einsatz des Katalysators (*S,S*)-**112a** zusammen mit der konjugierten Base von (*R*)-**11a** führte mit nahezu vollständigem Umsatz und hoher Enantioselektivität zum Produkt **114** (Nr. 4).

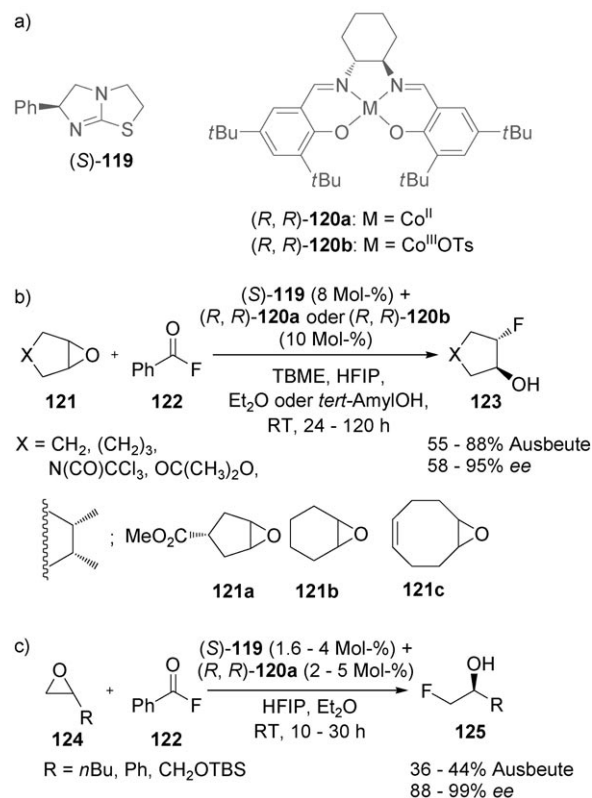
In der zweiten, ein Jahr später erschienenen Veröffentlichung wird die direkte asymmetrische reduktive Aminierung (DARA) von prochiralen Ketonen mit einer Eintopfstrategie beschrieben (Schema 28a).^[53] Bemerkenswerterweise lieferte im Fall von Alkylmethylketonen die DARA hinsichtlich Ausbeute und Stereoselektion bessere Ergebnisse, wenn der Katalysator (*S,S*)-**112b** ohne (*R*)-**11a** eingesetzt wurde (Schema 28b).



Schema 28. DARA von asymmetrischen Ketonen.

Die Entdeckung neuer Methoden, um Fluoratome in organische Gerüste einzuführen, hat sich zu einem wichtigen Ziel der organischen Chemie entwickelt. Substanzen mit hoher Enantiomerenreinheit werden gewöhnlich mithilfe einer enantioselektiven Epoxidierung und anschließender Epoxidöffnung durch entweder Fluoridderivate^[54] oder HF-haltige Reagentien sowie einen Salen-Metall-Komplex als Katalysator erhalten;^[55] allerdings ist die Epoxidöffnung in Gegenwart einer Fluoridquelle immer noch recht problematisch. Vor kurzem beschrieben Doyle und Kalow eine elegante asymmetrische Ringöffnung der Epoxide **121**, indem sie zwei verschiedene Aktivierungsstrategien, nämlich Katalyse durch N-heterocyclische Carbene und Katalyse durch Lewis-Säuren,

kombinierten. Dabei wurden die (Salen)Co-Komplexe (*R,R*)-**120a** oder (*R,R*)-**120b** und das Amin (*S*)-**119** (Schema 29a) als Katalysatoren in Gegenwart von Benzoylfluorid **122** als latenter Fluoridquelle eingesetzt.^[56]



Schema 29. a) In den Reaktionen von (b) und (c) eingesetzte Katalysatoren; b) asymmetrische Ringöffnung der Epoxide **121**; c) kinetische Racematspaltung der terminalen Epoxide **124**. HFIP = Hexafluor-2-propanol, TBME = *tert*-Butylmethylether, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

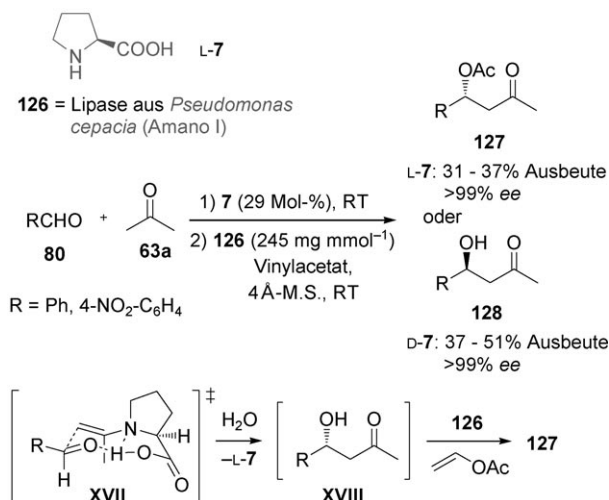
Tabelle 10: Asymmetrische Ringöffnung einiger Epoxide **121** (siehe Schema 29).

Nr.	Produkt	Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1	123 a	(<i>R,R</i>)- 120 b + 119	88	86
2	123 b	(<i>R,R</i>)- 120 b + 119	87	95
3	123 c	(<i>S,S</i>)- 120 a + 119	7	-22
4	123 c	(<i>R,R</i>)- 120 a + 119	64	7

Die Öffnung der achiralen Epoxide **121** (Schema 29b) verlief mit guter Ausbeute (bis 88 %, Tabelle 10, Nr. 1) und Enantioselektivität (bis 95 % ee, Nr. 2); wurde dagegen der enantiomere Metallkomplex (*S,S*)-**120a** als Hauptkatalysator eingesetzt, ergab sich ein deutlicher Unpassend-Effekt (7 % Ausbeute, 22 % ee gegenüber 64 % Ausbeute, 77 % ee, Nr. 3 und 4). Die kinetische Racematspaltung des terminalen Epoxids **124** verlief ebenfalls mit sehr guter Ausbeute und guter Enantioselektivität (Schema 29c).

Enzyme sind „perfekte Maschinen“, welche die Natur nutzt, um Produkte mit ausgezeichneter Enantiomerenreinheit zu gewinnen. In der organischen Chemie können sie ein

sinnvoller Ersatz für neu synthetisierte Katalysatoren sein, weshalb mehrere Forscher ihren Einsatz in Reaktionen untersucht haben.^[57] Die Kombination eines Enzyms mit organischen oder metallorganischen Molekülen ist ein noch verhältnismäßig unerforschtes Gebiet. Córdova et al. haben ein Eintopfverfahren ausgearbeitet, das im ersten Schritt der Reaktion L-Prolin (**L-7**) und im zweiten Schritt Amano I (**126**; aus *Pseudomonas cepacia* extrahierte Lipase) erfordert (Schema 30).^[58] Die Aldolreaktion zwischen den Aldehyden **80** und Aceton **63a**^[3a] verläuft über **XVII**, und die anschließende kinetische Racematspaltung von **XVIII** liefert die gewünschten Produkte in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität.

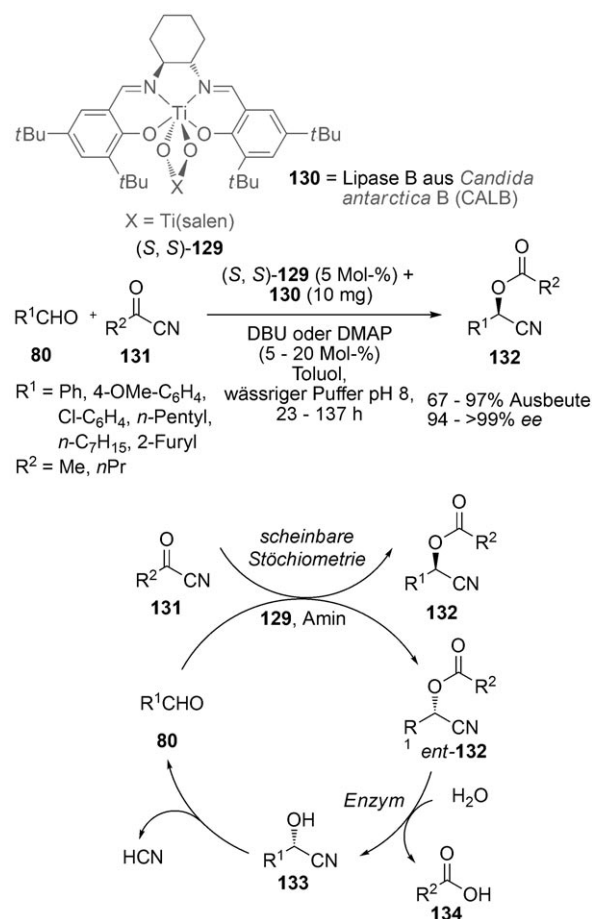


Schema 30. Aldolreaktion und kinetische Racematspaltung von **80** und **63a**, katalysiert durch **7** und das Enzym Amano I (**126**).

Die durch den Metallkatalysator (*S,S*)-**129**, die Organokatalysatoren DBU oder DMAP und das Enzym **130** vermittelte Addition von α -Ketonitrilen **131** an Aldehyde **80** ist ein ähnliches Beispiel (Schema 31).^[59] In diesem Fall katalysiert der Salen-Metall-Komplex die Addition von **131** an **80**, und das Enzym hydrolysiert selektiv das Nebenprodukt (*ent*-**132**), indem es die Carbonsäure **134** entfernt. Auf diese Weise wird das unerwünschte Enantiomer in den Aldehyd zurückverwandelt, der erneut in den Katalysezyklus eintreten kann. Dies gestattet es, Produkte in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektion zu gewinnen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Der Einsatz von chiralen Mehrfachkatalysatoren in der asymmetrischen Synthese ist ein neuer Trend, wie die zunehmende Zahl an Veröffentlichungen zu diesem Thema – auch während der Vorbereitung dieser Übersicht – beweist. Die Suche nach einem neuen, effizienten asymmetrischen Katalysator kann zu einem entscheidenden Hindernis in der universitären oder industriellen Forschung werden. Hier kann eine empirische Methode, die auf chiraler Mehrfachkatalyse



Schema 31. Stereoselektive Addition von α -Ketonitrilen **131** an Aldehyde **80** und vermuteter Katalysezyklus. DBU = 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en, DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin.

basiert, eine brauchbare Alternative speziell für neu entdeckte asymmetrische Reaktionen sein. Wenn der Reaktionsmechanismus gründlich untersucht und Zwischenstufen bekannt sind, kann der beträchtliche Zeitaufwand zur Synthese eines multifunktionellen Katalysators der Mühe wert sein. Ein kombinatorischer Ansatz, der sich auf chirale Mehrfachkatalyse stützt, könnte vor allem dann angebracht sein, wenn es sich um sehr komplexe Systeme wie heterozweizählige Übergangsmetallkomplexe handelt (siehe Abschnitt 3.2), für die das gegenwärtige Niveau der rechnergestützten Analyse noch nicht ausreicht, um die geringfügigen Energieunterschiede zwischen den diastereotopen Übergangszuständen vorherzusagen. Somit ist die chirale Mehrfachkatalyse eine wirksame Strategie, zumindest für die in dieser Übersicht erläuterten Umsetzungen, und könnte als ergänzende Methode zur multifunktionellen Katalyse anzusehen sein.

Die Autoren danken Prof. L. Mandolini, „Sapienza“ Universität di Roma, für seine äußerst hilfreichen Anregungen während der Vorbereitung dieser Übersicht. Der Universität Rom sei für ihre finanzielle Unterstützung durch „Progetto di Ate-neo“ 2008 und 2009 gedankt.

Eingegangen am 22. September 2010

Online veröffentlicht am 23. Mai 2011

Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] a) *Asymmetric Synthesis Bände 1–5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983–1985**; b) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; c) *Handbook of Chiral Chemicals*, 2. Aufl. (Hrsg.: D. J. Ager), Marcel Dekker, New York, **2005**. Eine allgemeine Übersicht bietet: d) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734.
- [2] Siehe die Nobel-Vorträge K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024; R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998; sowie M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, 2. Aufl., Band 1 und 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. Übersichten über die neuesten Fortschritte in der Übergangsmetallkatalyse: D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095; S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, *419*; S. Dez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612.
- [3] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; allgemeine Übersichten zur Organokatalyse: c) P. L. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; d) Themenheft Organokatalyse: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8); e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; f) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 5573; g) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; h) Themenheft Organokatalyse: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413; i) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; k) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; l) M. Ueda, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2005; m) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583; n) B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
- [4] Organokatalytische Synthesen von Naturstoffen und biologisch aktiven Molekülen: a) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. Beispiele für metallkatalysierte Synthesen von Naturstoffen: b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127; c) Y. Yamamoto, K. Yamashita, T. Hotta, T. Hashimoto, M. Kikuchi, H. Nishiyama, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1388; d) Z. Lu, S. M. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258; e) B. A. Arndtsen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 302; f) M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.
- [5] a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745; b) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999.
- [6] a) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; b) J.-H. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566; c) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 31; d) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117.
- [7] a) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496; b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499; c) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452; d) P. S. Bhadury, B. A. Song, S. Yang, D. Y. Hu, W. Xue, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 380; e) T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393; f) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; g) S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 60.
- [8] a) M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 948; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930; b) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422.
- [9] Nach unserer Kenntnis existiert kein Beispiel mit drei oder mehr chiralen Katalysatoren.
- [10] a) Q. Zhu, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7753; b) M. Bella, D. M. Scarpino Schietroma, P. P. Cusella, T. Gasperi, V. Visca, *Chem. Commun.* **2009**, 597.
- [11] E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.
- [12] Einen ausführlichen Überblick bietet T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456.
- [13] Bezüglich einer Einteilung der Aktivierungsmechanismen in der Organo- und Metallkatalyse siehe Lit. [3f].
- [14] Wesentliche Arbeiten zur Selbstorganisation und zum kombinatorischen Screening von Mehrfachkatalysatoren: a) R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **1999**, 1611; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284; c) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790; d) C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071; e) C. Jaekel, R. Paciello, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912; f) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556; g) J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615.
- [15] a) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975; b) S. B. Tsogoeva, S. B. Jagtap, *Synlett* **2004**, *14*, 2624.
- [16] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.
- [17] N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
- [18] X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070.
- [19] a) J.-W. Xie, X. Huang, L.-P. Fan, D.-C. Xu, X.-S. Li, H. Su, Y.-H. Wen, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3077; b) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9879; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685.
- [20] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- [21] A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, F. Pesciaoli, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492.
- [22] a) F. Pesciaoli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703; b) F. De Vincentiis, G. Bencivenni, F. Pesciaoli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Galzerano, P. Melchiorre, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652.
- [23] P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49.
- [24] a) H. Sugihara, K. Daikai, X. L. Jin, H. Furuno, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2735; b) L. Ma, D.-M. Du, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10155; c) J. X. Xu, L. G. Ma, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2004**, 1616.
- [25] Katalytische Varianten der Sulfa-Michael-Reaktion sind weniger weit entwickelt als die entsprechenden stöchiometrischen Methoden mit chiralen Auxiliaren; zu katalytischen Sulfa-Michael-Reaktionen siehe: a) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417; b) H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87; c) K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *119*, 12974.
- [26] E. Zhang, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, Y.-L. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14626.
- [27] S.-P. Luo, Z.-B. Li, L.-P. Wang, Y. Guo, A.-B. Xia, D.-Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4539.
- [28] a) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; b) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611; c) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611; d) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*,

- 685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661; e) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; f) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147; g) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808; h) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361; i) K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66; j) J.-W. Xie, L. Yue, D. Xue, X.-L. Ma, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Chem. Commun.* **2006**, 1563; k) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gomez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984; l) S. Mossé, M. Laars, K. Kriis, T. Kanger, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2559; m) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. García-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039; n) E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717; o) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737; p) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.
- [29] A.-B. Xia, D.-Q. Xu, S.-P. Luo, J.-R. Jiang, J. Tang, Y.-F. Wang, Z.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 801.
- [30] S. Bertelsen, N. Halland, S. Bachmann, M. Marigo, A. Branton, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 4821.
- [31] B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, G.-F. Huang, C.-F. Su, J.-H. Liao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459.
- [32] a) Y. Inokoishi, N. Sasakura, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kot-suki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1616. Zur gleichen Umsetzung mit einem von Prolin abgeleiteten Sulfonamid und einer achiralen Benzylamin-Base siehe: b) H. Yang, R. G. Carter, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3108.
- [33] T. Mandal, C.-G. Zhao, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714.
- [34] D.-Q. Xu, H.-D. Yue, S.-P. Luo, A.-B. Xia, S. Zhang, Z.-Y. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2054.
- [35] Z.-B. Li, S.-P. Luo, Y. Guo, A.-B. Xia, D.-Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2505.
- [36] H.-L. Cui, J. Peng, X. Feng, W. Du, K. Jiang, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1574.
- [37] G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928.
- [38] a) V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5619; b) J. N. H. Reek, M. Röder, P. E. Goudriaan, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, V. F. Slagt, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4505; c) B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608; d) C. Waloch, J. Wieland, M. Keller, B. Breit, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3037.
- [39] K. L. Ding, H. F. Du, Y. Yuan, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872; K. L. Ding, *Chem. Commun.* **2008**, 909.
- [40] K. Mikami, S. Matsukawa, T. Volk, M. Terada, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2936; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2768.
- [41] Y. Yuan, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5478.
- [42] a) K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497; b) H. Du, K. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091; c) H. Du, X. Zhang, Z. Wang, K. Ding, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9465.
- [43] Y. Yuan, J. Long, J. Sun, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5033.
- [44] B. Ji, Y. Yuan, K. Ding, J. Meng, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5989.
- [45] J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10.
- [46] a) J. Wieland, B. Breit, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 832; b) M. Weis, C. Waloch, W. Seiche, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188; c) X.-B. Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1245; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223.
- [47] a) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843; b) K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 980.
- [48] a) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992; b) M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418; c) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takamoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625; d) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.
- [49] K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362.
- [50] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; c) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- [51] a) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; b) H.-U. Blaser, F. Spinder in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: G. J. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S.1193.
- [52] C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- [53] C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967.
- [54] a) S. Hara, T. Hoshio, M. Kameoka, M. Sawaguchi, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4947; b) K. Miokami, S. Ohba, H. Ohmura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *662*, 77; c) S. Ghilgaber, W. N. Hunter, R. Marquez, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 97.
- [55] S. Bruns, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247.
- [56] J. A. Kalow, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268.
- [57] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Elsevier, Oxford, **1994**.
- [58] M. Edin, J.-E. Bäckvall, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7697.
- [59] E. Wingstrand, A. Laurell, L. Fransson, K. Hult, C. Moberg, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12107.