

Fakten sind der Feind der Wahrheit – Betrachtungen über Zufallsentdeckungen und ungeahnte Entwicklungen der asymmetrischen Katalyse

Ryoji Noyori*



Asymmetrische Katalyse · Asymmetrische Hydrierung · P-Liganden · Rhodium · Ruthenium

1. Prolog

Der Titel dieses Essays „Fakten sind der Feind der Wahrheit“ ist eine von Don Quijote gesprochene Zeile, die meine Sichtweise nach 50-jähriger Forschung in der Chemie wiedergibt. In vielen wissenschaftlichen Arbeitsgebieten fördern Forscher ein breites Spektrum von Fakten zutage, aber die meisten davon sind von der Wahrheit weit entfernt. Viele Ergebnisse und Postulate sind nicht universell zutreffend, weil sie sich auf sehr eingeschränkte Bedingungen stützen, aber das wissenschaftliche Universum in Wirklichkeit grenzenlos ist. Ein sehr großer Teil der Fakten kommt der Wahrheit nur nahe, wenn er systematisch und überlegt angeordnet wird.

Wissenschaftler sind zwar sorgfältige Bearbeiter von Fakten, aber manchmal sind sie auch Medien für Inspirationen. Ungewissheit ist ein Grundpfeiler der Wissenschaft, und große wissenschaftliche Entdeckungen sind in der Tat nicht ausschließlich das Resultat eines sorgfältigen logischen Ablaufs. Viele großartige Entdeckungen wurden gemacht, während die Forscher, die oft jung und unerfahren waren, nach etwas anderem suchten. Begabte Wissenschaftler haben eine besondere Fähigkeit, unerwartete günstige Gelegenheiten zu ergreifen, und das ist es, was als „Spürsinn“ bezeichnet wird.^[1]

Ich bin stolz darauf, Chemiker gewesen zu sein, weil wir nicht nur Beobachtungen an der Natur machen, sondern auch Werte schaffen und produzieren. Unsere Wissenschaft ist schön, aufregend und oft nutzbringend für die Menschheit. Einfach gesagt ist Chemie eine Wissenschaft der Substanzen und Materialien und besitzt unendliche Möglichkeiten. Chemiker versuchen, Substanzen und Materialien in allen natürlichen Erscheinungen auf atomarer und molekularer Ebene zu verstehen. Chemie ist zudem eine Wissenschaft, die nach Belieben neue Materialien mit erwünschten Eigenschaften

und Wirkungen hervorbringen kann. Das bedeutet, dass wir alle Arten benötigter Objekte durch Anwendung unseres gesammelten Wissens herstellen können. Wissenschaft ist entscheidend für den Erhalt unserer Art, weil Mutter Natur nicht für alle Bedürfnisse der Gesellschaft sorgen kann.

Chiralität oder Händigkeit ist ein wesentliches Merkmal in Wissenschaft, Technologie und auch in der Gesellschaft.^[2] Viele organische Verbindungen haben eine rechte und eine linke Form, die als Enantiomere bekannt sind; sie haben die gleiche freie Energie und unterscheiden sich nur wenig voneinander. Dieser Unterschied kann jedoch in biologischen lebenden Organismen sehr groß werden. Wir wissen beispielsweise, dass das Vorliegen von Enantiomeren bewirkt, dass Dinge verschieden schmecken und riechen. Ein solcher struktureller Unterschied kann bei der Verabreichung synthetischer Arzneimittel sogar noch gravierender werden.^[3] Ein typisches Beispiel ist das Schmerzmittel Darvon, dessen spiegelbildliche Verbindung Novrad als Antitussivum (Hustenmittel) wirkt.

Das Phänomen der Chiralität tritt in biologischen Systemen auf, denn die Rezeptoren unserer Körper sind meist Proteine, die nur aus S-konfigurierten Aminosäuren aufgebaut sind. Bestimmte niedermolekulare organische Verbindungen binden durch verschiedene schwache Wechselwirkungen reversibel an Bindungsstellen wie Enzyme und verhindern oder begünstigen dadurch ihre biologischen Wirkungen. Die Bildung eines so präzisen Molekülkomplexes verlangt, dass die Strukturen der großen und kleinen Moleküle elektronisch wie auch räumlich komplementär sind. Daher müssen diese biologisch aktiven Verbindungen ein adäquates Oberflächenpotential haben, das durch sauerstoff- oder stickstoffhaltige funktionelle Gruppen hervorgerufen wird. Von Bedeutung ist dabei, dass die chiralen Moleküle durch das Vorliegen von einem oder mehreren definierten R- oder S-stereogenen Zentren einhändig werden. Leben hängt demnach von der molekularen Chiralität ab.

Wissenschaftler stehen bei der Wahl ihres Forschungsgebiets vor einer Vielzahl von Möglichkeiten – mein eigener Schwerpunkt wurde schnell die molekulare Chiralität. Meine akademische Laufbahn war eine Herausforderung an Louis Pasteur, der 1851 im Alter von 29 Jahren feststellte, „dass *Dissymmetrie die einzige und scharfe Grenze zwischen biologischer und nichtbiologischer Chemie ist. Eine symmetrische*

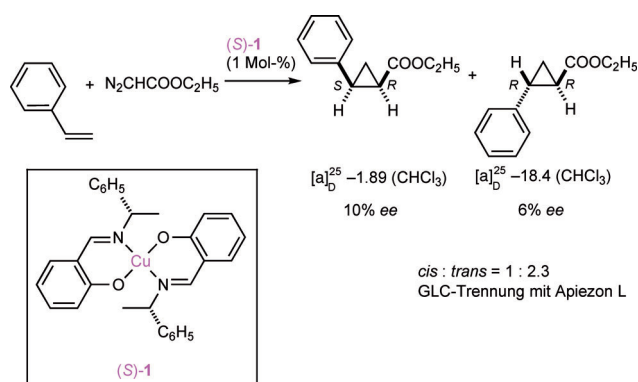
[*] Prof. Dr. R. Noyori
RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198 (Japan)
und
Nagoya University, Department of Chemistry and
Research Center for Materials Science
Chikusa, Nagoya 464-8602 (Japan)
E-Mail: noyori@riken.jp
noyori@chem3.chem.nagoya-u.ac.jp

physikalische oder chemische Kraft kann keine molekulare Dissymmetrie erzeugen.“ Streng genommen ist das nicht wahr, wurde aber bis vor 40 Jahren unter praktischen Gesichtspunkten als gültig akzeptiert.

2. Die Geburt der asymmetrischen Organometallkatalyse

Die Produktion enantiomerenreiner organischer Verbindungen verlangt eine allgemein zuverlässige chemische Methode. Die praktischen Mittel dafür stehen jedoch erst seit relativ kurzer Zeit zur Verfügung. Für präparative Zwecke haben Chemiker neben der klassischen Racematspaltung lange verschiedene Synthesemethoden verwendet, darunter die Umwandlung natürlich vorkommender chiraler Verbindungen und stereoselektive Reaktionen auf der Basis eines intra- oder intermolekularen Chiralitätstransfers. Diese sind jedoch nicht immer zufriedenstellend.

Der Fortschritt der Wissenschaft ist völlig unvorhersehbar. Ein Prinzip zur Lösung dieses grundlegenden chemischen Problems wurde 1966 durch die Arbeitsgruppe von Professor Hitosi Nazaki an der Universität Kyoto entdeckt, wo ich als 27-jähriger Dozent arbeitete. Wie Schema 1 zeigt, führte die



Schema 1. Das erste Beispiel für die asymmetrische Katalyse mit einem chiralen Organometallkomplex.

Reaktion von Styrol mit Ethyldiazoacetat bei 58–60°C in Gegenwart von 0.01 Moläquivalenten des optisch aktiven Schiff-Base/Cu^{II}-Komplexes **1** mit 6–10% Enantiomerenüberschuss (*ee*) und 72% Ausbeute zu nichtracemischen Cyclopropanprodukten.^[4] Diese asymmetrische Cyclopropanierung verlief zwar mit niedriger Enantioselectivität, lieferte aber das allgemeine Prinzip der asymmetrischen Katalyse, das heute in Forschung und Industrie breite Anwendung findet (Abbildung 1).^[5–7] Wie so oft unterschied sich diese „Wissenschaft der Tat“ vollkommen von der Geschichte der daraus entstehenden Technologie und Innovation. Dieses Zufallsergebnis wurde später zu wertvollen Technologien entwickelt, die für seine Entdecker völlig unerwartet waren; sie erhielten Antworten auf Fragen, die sie nicht einmal gestellt hatten. Tatsächlich war diese Entdeckung nicht das Resultat eines bestimmten Synthesziels, sondern erfolgte zufällig infolge unserer mechanistischen Neugier.

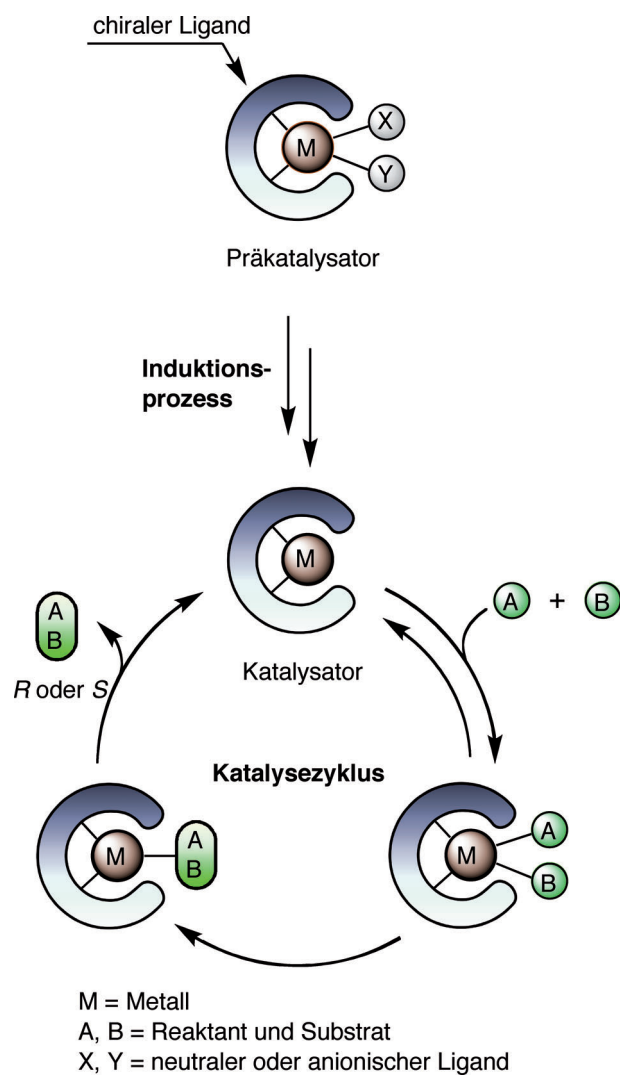


Abbildung 1. Allgemeines Prinzip der asymmetrischen Katalyse.

In den 1960er Jahren stand die organische Chemie reaktiver Zwischenstufen wie Carbokationen, freie Radikale und Carbanionen in voller Blüte. Damals faszinierten uns die Reaktionen von Carbenzwischenstufen, die aus Diazoalkanen durch Photolyse oder Thermolyse mit oder ohne Übergangsmetalle gebildet wurden. Nach dem Postulat von Hertzberg und Shoosmith 1959^[8] gehörte der Zusammenhang zwischen der Struktur, der Spinmultiplizität und den Reaktionsarten von Carbenen zu den faszinierendsten Themen. Singulett-CH₂ mit gebogener σ²-Struktur (erster angeregter Zustand) und der Triplett-CH₂ mit weniger gebogener σ¹p¹-Struktur (Grundzustand) sind durch einen strahlungslosen Übergang ineinander überführbar. Singulettcarbene sind bekannt für stereospezifische *cis*-Cycloadditionen an Alkene unter Retention der Konfiguration, aber auch für zufällige Insertionen in C-H-Bindungen. Triplettcarbene addieren dagegen schrittweise und unspezifisch an Alkenbindungen und reagieren mit C-H-Bindungen nach einem radikalischen Mechanismus. Demnach reagieren Singulett- und Triplettcarbene unselektiv, wenn auch auf unterschiedliche Arten. Bemerkenswerterweise führt der durch Übergangsmetalle,

vor allem Kupferpulver, Oxide oder Salze, katalysierte Zerfall von Diazoalkanen zu hoch selektiven Carbenreaktionen, speziell der stereospezifischen Cyclopropanierung ohne C-H-Insertion. Die Aufgabe des Übergangsmetalls war noch unklar. Zuvor hatte Yates 1952 entdeckt, dass die Reaktion von α -Diazoketonen mit Alkoholen in Gegenwart von Cu-Pulver nicht durch Wolff-Umlagerung zu Estern, sondern durch Carbeninsertion in die O-H-Bindung zu α -Alkoxyketonen führte, und schlug die Bildung eines intermediären, an die Cu-Oberfläche gebundenen α -Ketocarbens vor, wobei die Valenzelektronen des Oktetts des Carben-Kohlenstoffatoms vervollständigen.^[9] Dieser sinnvollen Erklärung folgten viele Publikationen, in denen behauptet wurde, die reaktive Spezies hätte eine Carben/Cu-Bindung.^[10] Hammond postulierte hingegen die mögliche Beteiligung eines Charge-Transfer-Komplexes zwischen Triplett-CH₂ und Cu-Pulver oder löslichem Fe^{III}-Tris(dipivaloylmethid).^[11] Er vermutete, dass die Abgabe des CH₂-Fragments an ein Alken über ein Triplett-1,3-Diradikal erfolgt. George Porters Entdeckung der raschen Phosphoreszenzlöschung von Anthracen durch Fe-Salze^[12] lässt aber darauf schließen, dass im Feld der paramagnetischen Schwermetalle eine spontane Spinumkehr in den Singulettzustand stattfinden könnte, die zu stereospezifischer Cyclopropanierung ohne C-H-Insertion führt. Auch diese Interpretation war vernünftig.

Da sich eine „chirale molekulare Ursache“ kinetisch in den „chiralen Folgen“ widerspiegeln muss, wollten wir die Existenz der kovalent an das Cu-Atom gebundenen Carbenspezies chemisch nachweisen. Wir kamen daher auf die Idee, ein optisch aktiver Cu-Katalysator könne als diagnostisches Mittel für die Hypothese dienen. Wenn die Alken-cyclopropanierung mit (*S*)-**1** unter asymmetrischer Induktion verlaufen würde (Schema 1), wäre das der klare Beweis für die Beteiligung einer Carben/Cu-Zwischenstufe. Das war unsere wissenschaftliche Logik. Damals war ein Polarimeter mit einer 5-cm-Quarzküvette das einzige Gerät zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung, deshalb mussten die reinen *cis*- und *trans*-Cyclopropan-carbonsäureester in Mengen von etwa 100 mg durch wiederholte präparative GLC-Trennung gesammelt werden. Das erforderte mühsames Arbeiten über Nacht. Daher waren wir hochofren, als wir feststellten, dass die Produkte wie erwartet definitiv nicht racemisch waren.^[4] Die optischen Reinheiten und absoluten Konfigurationen wurden nach Überführen in die Carbonsäuren durch Vergleichen der Vorzeichen und der optischen Drehwerte mit bekannten Daten bestimmt.^[13] Mit ähnlicher asymmetrischer Induktion verlief die durch (*S*)-**1** katalysierte Reaktion von Diazomethan mit *trans*-1-Phenylpropen, die (1*R*,2*R*)-*trans*-1-Methyl-2-phenylcyclopropan mit 8% *ee* ergab. Auf analoge Weise, aber weniger effizient, konnte anstelle des löslichen Chelatkomplexes **1** festes Kupfer(II)-tartrat als chiraler Katalysator verwendet werden.

Der Begriff „molekulare Katalyse“, die auf strukturellen und elektronischen Eigenschaften von Koordinationskomplexen beruht, war in den 1960er Jahren noch nicht bekannt. Katalysatoren wurden lediglich nach ihrer Löslichkeit in den Reaktionsmedien als heterogen und homogen klassifiziert. Ein typisches Beispiel für Homogenkatalysatoren waren Metallocarbonylkomplexe für die Reppe-Reaktion.

Heute ist allgemein anerkannt, dass für die asymmetrische Katalyse ein molekularer Katalysator verwendet werden kann, der aus einem metallischen Element und einem (oder mehreren) chiralen organischen Liganden besteht. Wie Abbildung 1 zeigt, bewirkt das aktive Metallzentrum die Reaktivität, indem es die Reaktion wiederholt beschleunigt, während der begleitende chirale Ligand die Stereoselektivität in absolutem Sinn steuert. Zunächst nimmt das Metallzentrum die Moleküle A und B oder eines von beiden auf. Diese aktivierten Moleküle reagieren zu einem neuen Molekül A–B, das als freies A–B unter Regenerierung des ursprünglichen Katalysators vom Metall dissoziiert. Dieser Zyklus wird viele Male wiederholt, bis A oder B vollständig verbraucht ist. Wenn der chirale Katalysator gut geplant ist, wird die Reaktion nicht nur beschleunigt, sondern bildet auch eine chirale Verbindung, wobei ein rechts- oder ein linksdrehendes Enantiomer bevorzugt ist. Ein solcher kompakter Organometallkatalysator mit einer Molmasse kleiner als 1000 (oder 20 Å Länge) bestimmt das stereochemische Ergebnis in absolutem Sinn und bietet ein ideales Mittel zur Vervielfachung der molekularen Chiralität. Das Periodensystem enthält viele katalytisch wirksame Metalle, und die Permutation chiraler organischer Liganden ist unbegrenzt. Eine genaue chemische Synthese verlangt vielfältige asymmetrische Reaktionen, und nur das Konzept der „molekularen Katalyse“ kann diesen Anforderungen gerecht werden. Tatsächlich haben jüngste Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse die Synthesemethoden in Forschungslaboratorien und der pharmazeutischen, Pflanzenschutzmittel- sowie der Aroma- und Duftstoffindustrie völlig verändert.^[6]

Die im Jahr 1966 durchgeführte asymmetrische Cyclopropanierung ist unvergesslich. Damals waren wir über das Ergebnis begeistert, seine Bedeutung aber war keinem von uns bewusst, denn die Reaktion war praktisch sinnlos. Zum einen betrug die Enantioselektivität bestenfalls 55:45 oder 53:47, sodass ein Enantiomer nur geringfügig gegenüber dem anderen begünstigt war, und zum anderen war die einen Dreiring bildende Reaktion ein wenig seltsam und nicht allgemein anwendbar. Daher lehnte *The Journal of the American Chemical Society* unser Manuskript ab, das wir letztendlich in *Tetrahedron Letters* veröffentlichten.^[4a] Diese frühe, lange Zeit unbeachtete Arbeit war schließlich einer der Gründe für den Wolf-Preis in Chemie, den ich 2001 zusammen mit Henri B. Kagan und K. Barry Sharpless erhielt. Zwei Jahre später, 1968, ging ich von Kyoto nach Nagoya, wo ich nicht mehr an diesem interessanten, aber scheinbar nutzlosen Thema arbeitete.

Das Messen ist die Mutter der Wissenschaft. Wie oben erwähnt wurde, beruht die Forschung zur asymmetrischen Synthese sehr stark auf Methoden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit nicht-racemischer Verbindungen (optische Reinheit oder Enantiomerenüberschuss). Bis in die späten 1970er Jahre hatten Chemiker für diesen Zweck lange ein Polarimeter verwendet, aber die benötigten analysenreinen Proben blieben schwer zugänglich. Danach begannen Synthesechemiker, die optische Reinheit ¹H-NMR-spektroskopisch (60 bis 100 MHz) mit chiralen Lanthanoid-Verschiebungsreagentien oder, einfacher, nach Derivatisierung mit einem chiralen Auxiliar zu einem Diastereomeren-

gemisch zu bestimmen. Beispielsweise wurden chirale Alkohole in α -Methoxy- α -trifluormethyl- α -phenyllessigsäureester (MTPA- oder Mosher-Ester) oder 1-(1-Naphthyl)ethylcarbamate überführt, aus Carbonsäuren wurden 1-(1-Naphthyl)ethylamide hergestellt und Amine wurden mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranosylisothiocyanat (GITC) verknüpft. Für bestimmte flüchtige Verbindungen wurden auch chirale GLC-Säulen verwendet. Später wurde die Analyse diastereomerer Verbindungen durch die Entwicklung von HPLC-Techniken sowie der ^{19}F - und der ^1H -NMR-Spektroskopie bei hohem Feld erheblich erleichtert. Erst Ende der 1980er Jahre war die HPLC an einer chiralen stationären Phase auf Polysaccharidbasis verfügbar und ermöglichte die direkte Analyse UV-aktiver chiraler Verbindungen ohne vorherige Derivatisierung. Das Fehlen dieser nützlichen Analysemethoden hat die Entwicklung der asymmetrischen Synthese lange behindert.

3. Der Wechsel zur asymmetrischen Hydrierung

Später interessierte ich mich für die asymmetrische Hydrierung (AH), weil dieses Gebiet grundlegend und weniger ausgefallen ist als die asymmetrische Cyclopropanierung. Die Reaktion bietet die wirksamste Möglichkeit, eine Vielzahl enantiomerenangereicherter Verbindungen in großer Menge und ohne jegliche Abfallprodukte herzustellen. Im Gegensatz zu konventionellen Reduktionsmitteln auf der Basis von Metallen ist Wasserstoffgas billig und sauber. Die AH hat aus wissenschaftlicher wie aus technologischer Sicht enormes Potenzial, wenn man einen effizienten Katalysator entdeckt. Die H-H-Bindung kann zwar durch verschiedene Übergangsmetallkomplexe gespalten werden, es ist aber nicht leicht, einen wirklich effizienten Katalysator mit hoher Umsatzzahl und hoher Umsatzfrequenz zu finden. Im Jahr 2001 hatte ich die Ehre, den Nobelpreis für Chemie^[14] zusammen mit William S. Knowles^[15] für die Durchführung der AH und mit K. Barry Sharpless^[16] für seine Arbeit zur asymmetrischen Oxidation zu erhalten.

Was bewegte mich dazu, Hydrierungsreaktionen zu untersuchen? Mein Interesse an der Hydrierung stammte weitgehend von meinem Aufenthalt 1969/1970 als Postdoktorand bei E. J. Corey an der Harvard University, wo ich an der Synthese von Prostaglandinen arbeitete. Corey stellte mir die Aufgabe, eine der beiden Doppelbindungen in einem $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Derivat zur $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Form mit nur einer Doppelbindung zu hydrieren. Zwar wurde die *cis*-Doppelbindung schließlich mit einem einfachen heterogenen Pd/C-Katalysator hydriert,^[17] aber ich untersuchte auch viele Arten homogener Katalysatorsysteme. Ich diskutierte das Thema häufig mit John A. Osborn, einem Dozenten und früheren Studenten von Geoffrey Wilkinson am Imperial College, London, der die mit einem Phosphan/Rh-Komplex katalysierte Hydrierung entwickelte.^[18]

Der 14-monatige Aufenthalt in Harvard inspirierte mich, das faszinierende Gebiet der AH in Nagoya weiter zu untersuchen, weil es mit unserer ursprünglichen Cu-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung eng verknüpft war.^[4] Darüber hinaus kannten alle japanischen Chemiker die

wegweisende (aber präparativ nicht effiziente) Arbeit von Akabori aus dem Jahr 1956, der die heterogene AH von Oximen und Oxazolonen mit auf Seide aufgezogenem metallischem Pd beschrieb.^[19] Diese Begebenheiten veranlassten mich, die AH zu untersuchen. Da ich aber bereits eine Reihe wesentlicher Forschungsschwerpunkte in meinem Laboratorium geplant hatte und dessen Kapazität begrenzt war, konnte ich nicht sofort mit diesen wichtigen Untersuchungen beginnen.

Historisch gesehen setzte die AH prochiraler Alkene mit chiralen Phosphan/Rh^I-Katalysatoren im Jahr 1968 ein, auch wenn die gesättigten Produkte mit nur 3–15% *ee* erhalten wurden.^[20] Als ich mit meinen Untersuchungen auf dem Gebiet begann, war Kagan bereits die AH einer geschützten Dehydroaminosäure mit einem DIOP/Rh-Komplex als Katalysator gelungen, bei der Phenylalanin mit etwa 80% *ee*, damals als 72% *ee* verzeichnet, erhalten wurde.^[21] Außerdem hatte eine von Knowles geleitete Gruppe bei Monsanto die industrielle Synthese des zur Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendeten Wirkstoffs L-DOPA begründet, für die eine ähnliche AH mit einem DIPAMP/Rh-Katalysator genutzt wurde.^[15,22] Demzufolge wurde die AH-Chemie als bereits beendet und ohne signifikante noch zu lösende Probleme betrachtet. Das war offenbar überhaupt nicht der Fall. Tatsache war, dass bestimmte Aminosäuren durch AH mit chiralen Rh-Katalysatoren synthetisiert wurden. Das war jedoch nur ein Ausgangspunkt für die Schaffung eines bedeutenden wissenschaftlichen/technologischen Gebiets.

Das Ziel meiner Forschungsgruppe in Nagoya war die Entwicklung eines allgemein anwendbaren Katalysatorsystems. Wir wollten einen BINAP/Rh^I-Katalysator (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)1,1'-binaphthyl) mit atropisomerer C₂-chiraler Struktur entwickeln, weil das Molekülmodell (Abbildung 2) darauf schließen lässt, dass sich der erste/dritte und der zweite/vierte Quadrant wegen der vier axial und äquatorial orientierten *P*-Phenylringe räumlich gut unterscheiden. Allerdings erwies sich die Synthese von reinem (*R*)- oder (*S*)-BINAP als unerwartet schwierig. Mit dieser

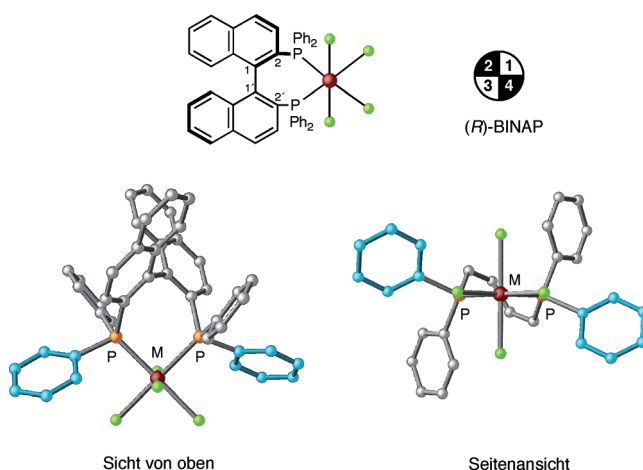


Abbildung 2. Chirale Umgebung eines (*R*)-BINAP/Übergangsmetall-Komplexes. Der zweite und vierte Quadrant sind sterisch gehindert als der erste und dritte Quadrant. Zur besseren Übersicht wurden die Naphthalinringe in der Seitenansicht weggelassen.

Arbeit begannen wir 1974 zusammen mit dem kürzlich verstorbenen Hidemasa Takaya, einem langjährigen Mitarbeiter von mir, und setzten sie sechs Jahre fort, bevor wir dieses Anfangsziel erreichten.^[23] Zahlreiche Arbeitsgruppen in Japan und im Ausland versuchten, den gewünschten BINAP-Liganden zu synthetisieren, blieben aber ohne Erfolg, weil die Standardreaktionen überhaupt nicht durchführbar waren. Wir planten, ein BINAP-Enantiomer aus optisch reinem 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl zu synthetisieren. Leider waren alle unsere Versuche enttäuschend und nicht reproduzierbar, oder sie führten, wie in den meisten Fällen, zur Bildung einer racemischen Zwischenstufe oder einem Diphosphan als Endprodukt.^[24] Wir blieben jedoch geduldig und schließlich gelang es uns, racemisches BINAP mit einem optisch aktiven Amin/Pd-Komplex zu trennen.

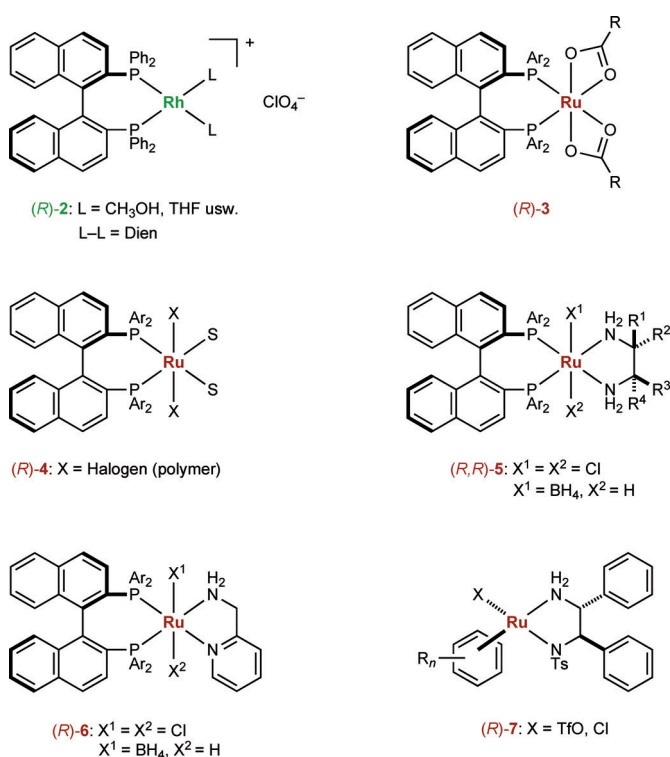
1980 wurden die (*R*)- und (*S*)-BINAP/Rh-Komplexe (*R*)- und (*S*)-**2** (Abbildung 2 und Schema 2) schließlich veröffentlicht.^[23] Wir konnten eine Arbeit zur Synthese und Verwen-

(*L* = CH₃OH) bei einem Substrat/Katalysator-Molverhältnis von 100 unter 4 atm H₂ bei Raumtemperatur mit 97% Ausbeute zur Aminosäure. Die noch aus der optischen Drehung des Produkts ermittelte *S*-Enantioselektivität war nahezu perfekt.

BINAP entwickelte sich später zu einer Schlüsselverbindung auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse, doch diese Entwicklung war nicht geradlinig. 1978, zwei Jahre vor der wissenschaftlichen Veröffentlichung, baten wir die Ajinomoto Company, in unserem Namen ein Patent für den chiralen BINAP/Rh-Katalysator **2** anzumelden.^[25] Diese japanische Firma hatte Mononatrium-(*S*)-glutamat, den Geschmacksverstärker „Umami“, und andere Aminosäuren breit vermarktet und langjährige Erfahrung in hervorragender Fermentationstechnologie. Demzufolge waren die Forscher dort alle treue Anhänger von Pasteur und nicht überzeugt, dass synthetische asymmetrische Katalysatoren besser sein könnten als Mikroorganismen, die Enzyme nutzen. Es war verständlich, dass sie das Potenzial unserer chemischen asymmetrischen Synthese unterschätzten. Es gibt aber wissenschaftliche Fortschritte und technologische Entwicklungen, die auch die besten Fachleute nicht vorhersehen können. Das liegt in der Natur von Wissenschaft und Technologie.

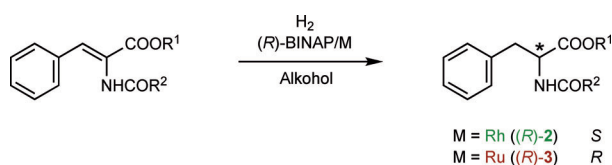
Tatsächlich brachte uns die BINAP/Rh-Chemie nicht an das gewünschte Ziel. Ende der 1970er und Anfang der 1980er Jahre wurde Rh^I aufgrund der vielen erfolgreichen asymmetrischen Synthesen von Aminosäuren allgemein als das für AH-Reaktionen am besten geeignete Metall betrachtet. Das traf jedoch nicht zu. Ironischerweise war die Entdeckung des kationischen BINAP/Rh-Komplexes **2** der Beginn unseres langen Kampfes mit der AH. Wie Abbildung 2 erwarten lässt, zeigt der Komplex hervorragendes chirales Erkennungsvermögen.^[26] Das ist jedoch nur eine statische Eigenschaft. Die schöne Molekülform genügt nicht, weil die asymmetrische Katalyse vierdimensional (4D) abläuft.^[5] Effizienz kann nur durch die Kombination einer idealen dreidimensionalen (3D-) Struktur (*x*, *y*, *z*) mit der passenden Kinetik (*t*) erzielt werden. Auch wenn der molekulare Aufbau von Metallkomplexen durch Kristallstrukturanalyse und andere spektroskopische Methoden genau analysiert werden kann, sind ihre Wirkungen nicht unmittelbar aus ihren Strukturen erkennbar. Für eine wirklich effiziente AH müssen viele Reaktionsparameter wie Temperatur, Druck, Lösungsmittel und Additive kombiniert werden.^[27] Bestimmte asymmetrische Katalysen, z. B. die durch einen chiralen Aminoalkohol vermittelte Reaktion von Dialkylzinkverbindungen mit Aldehyden, sind bekannt für ein enormes nichtlineares Verhältnis zwischen der Enantiomerenreinheit des chiralen Katalysators und der des Produkts, weil gleichzeitig existierende Katalysator-enantiomere mit sich selbst oder anderen chiralen oder achiralen Molekülen interagieren.^[28] Die asymmetrische Katalyse ist demnach ein übergreifendes Vorhaben außerhalb der traditionellen organischen Synthese. Die 4D-Chemie ist besonders wichtig für industrielle Anwendungen, die tendenziell viele Komponenten aus Chemie und Verfahrenstechnik enthält.^[6]

Der BINAP/Rh-Katalysator **2** bot keinen Vorteil gegenüber anderen in Frage kommenden Verbindungen, und aus unserer großen Hoffnung wurde Enttäuschung. Tatsächlich



Schema 2. Chirale Übergangsmetallkomplexe für asymmetrische Hydrierungen.

dung des BINAP-Liganden für die AH von N-geschützten Dehydroaminosäuren publizieren (Schema 3). So reagierte das Alkensubstrat (R¹ = H, R² = C₆H₅) in Ethanol mit (*R*)-**2**



Schema 3. Asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren.

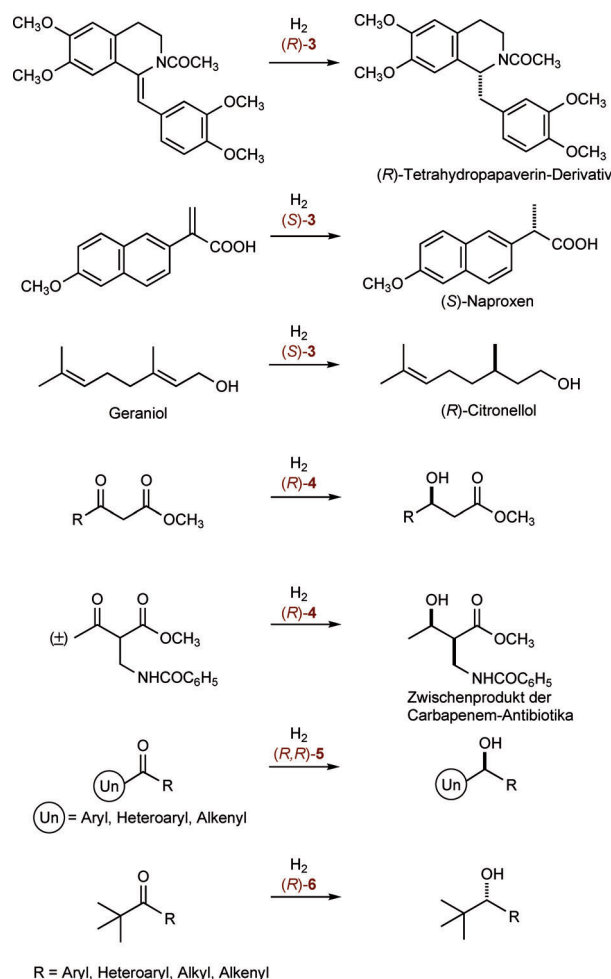
wurde die in Schema 3 ($M = \text{Rh}$) gezeigte asymmetrische Reaktion, die mit nahezu perfekter *S*-Selektivität glänzend aussieht, aus logischer Sicht als die schlechteste bewertet. Halpern et al. sowie Brown et al. wiesen darauf hin,^[29,30] dass die AH-Reaktion von dem $\text{C}=\text{C}/\text{NHC}=\text{O}$ -Chelatkomplex ausgeht, der sich reversibel aus dem Enamidsubstrat und (*R*)-**2** ($\text{L} = \text{Alkohol}$) bildet, sodass die *S/R*-Gesamtselektivität vom Gleichgewichtsverhältnis der beiden diastereomeren Rh-Komplexe und ihrer relativen Hydrierungsaktivität bestimmt wird. Bemerkenswerterweise ist die AH eine rein kinetische Reaktion, die auf dem Curtin-Hammett-Prinzip beruht. Hier steht die relative Stabilität der Substrat/Rh-Komplexe in gravierendem Widerspruch zur Reaktivität. Das ^{31}P -NMR-Spektrum eines 1:6-Gemischs aus (*R*)-**2** ($\text{L} = \text{CH}_3\text{OH}$) und dem Enamid ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) in Methanol zeigte nur einen Satz aus acht Signallinien. Die enantiofaciale Enamid-Differenzierung war ausgezeichnet, wie wir anhand der 3D-Form von BINAP erwartet hatten (Abbildung 2).^[24a] Allerdings ist dieser thermodynamisch begünstigte Enamidkomplex in einer Hydrierung nicht sehr reaktiv; vielmehr ist der NMR-spektroskopisch nicht nachweisbare, weniger stabile Rh-Komplex viel reaktiver und führt zur erhaltenen (*S*)-Aminosäure (Schema 3). Der stabile Hauptkomplex muss vor seiner Hydrierung durch Dekoordinierung/Rekoordinierung in das weniger stabile Diastereomer überführt werden. Diese komplizierte mechanistische „Blackbox“ hat demnach nur ein sehr enges Fenster für die hoch enantioselektive AH. Ich bin meinen jungen Mitarbeiter für die Anstrengungen, dieses richtige Eigenschaftsfenster zu finden, sehr dankbar. Die Reaktion muss sorgfältig bei sehr geringer Substratkonzentration und unter niedrigem H_2 -Druck durchgeführt werden. Anderenfalls werden beide diastereomeren Substrat/Rh-Komplexe kompetitiv hydriert, was zu mittlerer Enantioselektivität führt. Dieser Aspekt der AH ist anders als bei der formal ähnlichen enzymatischen Katalyse, in der die Spezifität der Enzym/Substrat-Bindung zwingend erforderlich ist. Das Substratspektrum dieser AH ist daher sehr eng. Neben der Schwierigkeit, optisch aktives BINAP herzustellen,^[24] war das ein Hauptgrund für die Verzögerung bei der Veröffentlichung. Eigentlich entsinne ich mich, dass die Untersuchung der BINAP/Rh-katalysierten AH in den 1970er Jahren ein Albtraum für unsere Forschungsgruppe war.

4. Ruthenium, ein Element des Vertrauens

Das mechanistische Problem wurde gelöst, als wir das Rh^{I} -Zentrum durch Ru^{II} ersetzten.^[14,31,32] Das Reaktionsverhalten dieser beiden metallischen Elemente im AH-Zyklus ist völlig verschieden. Rh geht zunächst eine Wechselwirkung mit dem Enamidsubstrat ein und reagiert danach mit H_2 (Mechanismus ungesättigt/Dihydrid), dagegen spaltet Ru vor der Wechselwirkung mit einem Enamid H_2 unter Bildung von RuH (Mechanismus Monohydrid/ungesättigt).^[32] Dieser mechanistische Unterschied führt zu entgegengesetzter Richtung der Asymmetrie in der AH von Aminosäuren (Schema 3). Der (*R*)-BINAP/Rh-Katalysator (*R*)-**2** ($\text{L} = \text{CH}_3\text{OH}$) liefert wie oben beschrieben das *S*-Hydrierungsprodukt.^[23] dagegen wird mit dem (*R*)-BINAP/Ru-Katalysator (*R*)-**3**

($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_3$) das *R*-Produkt ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$) mit gleich hoher Enantioselektivität erhalten.^[31,32]

Die Anwendbarkeit von Ru^{II} ist riesig und sorgte für einen Durchbruch bei AH-Reaktionen. Seit 1986 haben wir eine Reihe von BINAP/Ru-Katalysatoren entwickelt (siehe Schema 2), die die Herstellung einer Vielzahl enantiomerenreiner organischer Verbindungen ermöglichte.^[14] Wie die Beispiele in Schema 4 zeigen, können zahlreiche Alkene als AH-Substrate unter milden Bedingungen umgesetzt werden. Hierüber wurde bereits an anderer Stelle berichtet.^[14,34]



Schema 4. Asymmetrische Hydrierung von Alken- und Ketonsubstraten.

Die einfachen anionischen Liganden an Ru sind nicht unbeteiligt. So eignete sich das BINAP/Ru-Diacetat **3** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_3$) zwar ausgezeichnet für die AH funktionalisierter Alkene, war aber gegenüber strukturell ähnlichen Ketonen, z. B. β -Ketoestern, vollkommen inaktiv. Das war ein unerwartetes Ergebnis. Eine einfache Lösung für dieses Problem war die Verwendung von Halogenidliganden, denn der Hydrierungsmechanismus erfordert eine Säure.^[14,35] Im Induktionsschritt der AH reagiert BINAP/ RuX_2 **4** mit H_2 zu der benötigten starken Säure HX ($\text{X} = \text{Halogen}$) und einem RuH -Katalysator, dagegen bildet das Diacetat **3** ($\text{R} = \text{CH}_3$)

nur die schwächere Essigsäure.^[27] Später wurde die durch **4** katalysierte AH mit durchweg hoher Enantioselektivität auf ein breites Spektrum funktionalisierter Ketone angewendet (Schema 4).^[14,34]

Man könnte erwarten, dass die Hydrierung einfacher Ketone leichter wäre als die Reaktion strukturell komplizierter Ketone. Das ist nicht der Fall. Der BINAP/Ru-Katalysator (**R**)-**4** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X} = \text{Cl}$) hydriert Methyl-3-oxobutyrat in wässrigem Aceton glatt und mit 99% *ee* zu Methyl-(*R*)-3-hydroxybutyrat, ohne das Lösungsmittel Aceton zu hydrieren, das als strukturell einfachstes Keton in großer Menge vorliegt. Die AH des β -Ketoesters verläuft über ein strukturell wohlorganisiertes Chelat als Zwischenstufe oder Übergangszustand. Demnach ist das Vorliegen der Estergruppe, einer mit dem Ru-Zentrum in Wechselwirkung tretenden heterofunktionellen Gruppe, entscheidend für die Reaktivität und die Stereoselektivität. Der einfachste Weg ist folglich nicht immer der leichteste.

Die AH nicht funktionalisierter einfacher Ketone war ohne Zweifel ein lange bestehendes Syntheseproblem. Glücklicherweise löste die Entdeckung der Ru-Komplexe **5** (Schema 2) mit BINAP und einem chiralen 1,2-Diaminliganden diese grundlegende Schwierigkeit (Schema 4).^[36] Nun läuft die Hydrierung einfacher Ketone unter neutralen bis basischen Bedingungen ab, dagegen erfolgt die Reaktion von β -Ketoestern in Gegenwart einer starken Säure. Diese Methode der AH ist schnell, produktiv und enantioselektiv, und vor allem ist der Diphosphan/Diamin-Ru-Katalysator selektiv für die C=O-Bindung. Konventionelle Phosphan/Ru-Komplexe ohne NH_2 -Liganden hydrieren hingegen bevorzugt C=C-Bindungen. Die Hydrierung ungesättigter Ketone im Großmaßstab erforderte daher nicht länger Metallhydridreagentien wie NaBH_4 . Die mechanistische Untersuchung ergab, dass die Reaktion nach einem nichtklassischen difunktionellen Metall-Ligand-Mechanismus unter Beteiligung einer koordinativ gesättigten 18-Elektronen-[(Diphosphan)-(Diamin)RuH₂]-Spezies abläuft, die die äußere Koordinationssphäre des Metalls nutzt.^[37] Weder die Ketonsubstrate noch die Alkoholprodukte treten während der Reaktion mit dem Ru-Zentrum in Wechselwirkung. Der Ru-Katalysator **5** aktiviert nur H₂ und kein ungesättigtes Substrat. Diese mechanistische Grundlage unterscheidet sich von dem standardisierten Prinzip in Abbildung 1. Des Weiteren ermöglicht der BINAP/PICA-Ru-Komplex **6** (Schema 2) die AH verschiedener sterisch gehinderter *tert*-Butylketone (Schema 4).^[38]

Diese Reaktionen, die den NH-Effekt nutzen, wurden zunächst im ERATO Noyori Molecular Catalyst Project (1992–1997) der japanischen Research and Development Corporation (die heute zur Japan Science and Technology Agency (JST) gehört) entwickelt und später zur asymmetrischen Transferhydrierung (ATH) einfacher Ketone und Imine mit organischen Wasserstoffdonoren wie 2-Propanol oder Ameisensäure erweitert.^[39] Die chiralen η^6 -Aren-Ru-Komplexe **7** (Schema 2) gehören zu den wirksamsten Katalysatoren. Wir entdeckten, dass zwischen AH und ATH ein mechanistisches Netzwerk besteht, wobei die Wahl des Reaktionswegs, AH oder ATH, sehr stark von Reaktionsparametern

wie der Acidität oder Basizität des Reaktionsmediums abhängt.^[40]

Aus dieser sehr langen Lektion lernten wir, dass die Planung eines asymmetrischen Katalysators einen integrierten molekularen Ansatz erfordert. Alle unsere Ru-katalysierten AHs (Beispiele in Schema 4) haben eine oktaedrische BINAP/RuH-Spezies gemeinsam, aber ihre Reaktivität wird bemerkenswerterweise – je nach Alken- oder Ketonsubstrat – durch andere anionische oder neutrale Liganden an den übrigen drei Koordinationstellen bestimmt.^[27] Die gewünschte molekulare Wirkung entwickelte sich durch Kombinieren verschiedener sterischer und elektronischer Eigenschaften und Reaktionsbedingungen. Außerdem wirken elektronische Anziehung und sterische Abstoßung kinetisch zusammen, wenn hohe Enantioselektivität und hinreichende Reaktivität erhalten wird.^[41]

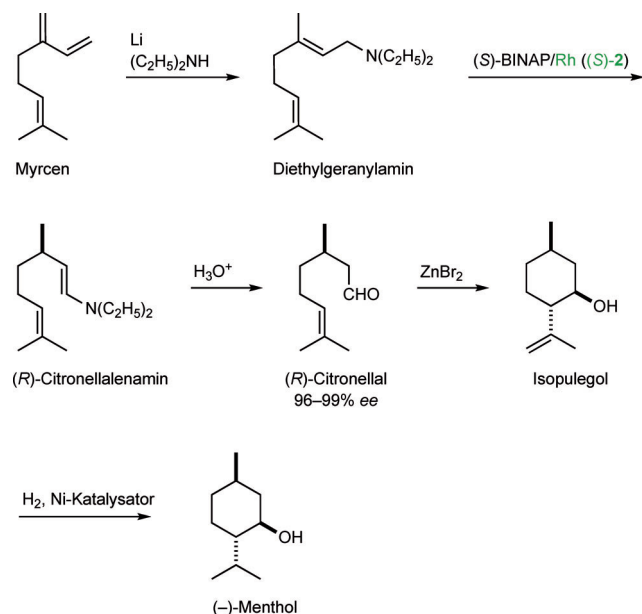
Diese zweckmäßige AH-Methode ist für die industrielle Synthese pharmazeutisch wichtiger chiraler Verbindungen von Nutzen. So werden Carbapenem-Antibiotika heute am besten durch AH eines racemischen α -Amidomethyl- β -ketoesters mit (*R*)-**4** ($\text{X} = \text{Cl}$) unter dynamischer kinetischer Racematspaltung synthetisiert (Schema 4).^[42] In ähnlicher Weise wird die einfache AH von Acetol zu (*R*)-Propandiol zur Synthese von Levofloxacin (Cravit) genutzt. Dieser sehr wichtige antibakterielle Wirkstoff wurde bei der Daiichi Pharmaceutical Company (heute Daiichi Sankyo) in Japan entwickelt^[43] und war mit Jahresumsätzen von etwa 3 Milliarden US-Dollar ein wirklicher Blockbuster.

Keines der anderen chiralen Katalysatorsysteme bot diese Art der allgemeinen Anwendbarkeit. Die Ru-katalysierte Hydrierung lässt sich in sehr großem Maßstab durchführen. Die Takasago International Corporation führte zur Synthese biologisch wichtiger chiraler Verbindungen zahlreiche AH-Verfahren mit BINAP/Ru und anderen strukturell veränderten Katalysatoren ein. Die AH-Technologie fand weltweite Verwendung in der Auftragsfertigung, dem Verkauf von Katalysatoren und Liganden und der Patentvergabe. Die von JST, einer staatlichen Stelle, gehaltenen Patentrechte wurden unter anderem auf Firmen wie Takasago, Chirotech Technology in Großbritannien, Dow Pharma in den USA und Dr. Reddy's Laboratories in Indien übertragen. Offenbar waren die Anstrengungen in unseren Forschungslaboratorien in Nagoya begrenzt, obwohl viele begabte junge Mitarbeiter und Studenten an diesem Projekt mitarbeiteten. Mir ist bewusst, wie die Zusammenarbeit mit der Industrie dazu beitrug, den Nutzen unserer ursprünglichen wissenschaftlichen Ergebnisse in der AH zu maximieren.

Es sollte ergänzt werden, dass die Novartis Company in der Schweiz das bekannte Herbizid Metolachlor durch Ir-katalysierte AH eines Iminsubstrats kommerziell herstellt.^[6c] Rückblickend auf die vergangenen vier Jahrzehnte habe ich die AH von einem einzelnen hellen Lichtpunkt zu einer langen dicken Linie in diesem Jahrhundert wachsen sehen und erwarte die kontinuierliche Weiterentwicklung dieser bemerkenswerten Wissenschaft/Technologie von der dicken Linie zu einer Fläche oder sogar einem dreidimensionalen Raum.^[44] Die Möglichkeiten dieser wichtigen Chemie/Techologie sind wirklich unbegrenzt.

5. Die Hexe ist launenhaft – Anwendung der BINAP/Rh-Komplexe

Die chiralen BINAP/Rh-Komplexe wurden sofort nach ihrem Erscheinen 1980 bekannt, allerdings nicht als AH-Katalysatoren, sondern für andere Zwecke. Unsere Rh-Chemie war zwar für das ursprüngliche Ziel weniger geeignet,^[23] aber die kationischen (*S*)-BINAP/Rh-Komplexe (*S*)-**2** sind ausgezeichnete Katalysatoren für die asymmetrische 1,3-Wasserstoffverschiebung von Allylaminen zu chiralen Enaminen, einem wichtigen Schritt in der Synthese von (–)-Menthol (Schema 5).^[45,46] Dieses Verfahren wurde durch eine



Schema 5. Asymmetrische Synthese von (–)-Menthol.

fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Hochschule und Industrie realisiert. Zunächst entwickelte eine Forschungsgruppe an der Universität Shizuoka eine regioselektive Synthesemethode von Geranyldiethylamin durch $\text{Li}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -katalysierte Addition von Diethylamin an Myrcen.^[47] Kazuhide Tani am Otsuka Laboratorium der Universität Osaka, der in Kyoto ein Mitstudent von mir war, war damals zufällig auf der Suche nach einem Katalysator für die asymmetrische Wasserstoffverschiebung dieses Allylamins. Die Reaktivität von Ti- und Co-Katalysatorsystemen war unbefriedigend, dagegen zeigten kationische Rh^I-Komplexe eine hohe Reaktivität, allerdings gab es keine geeigneten chiralen Liganden. Glücklicherweise löste die Verwendung unseres neu entwickelten BINAP/Rh-Komplexes (*S*)-**2** (L–L = 1,5-Cyclooctadien, L = THF oder Aceton) dieses Problem sofort.^[48] Von mehreren möglichen Liganden war nur BINAP mit überragender Reaktivität und Enantioselektivität gut geeignet.

1983 ermöglichten technische Verbesserungen bei der Takasago Company die industrielle Produktion von Terpen aus Myrcen (Abbildung 3).^[49] Die katalytische Methode ermöglicht in jeder Charge eine Umsetzung von 9 Tonnen Ge-



Abbildung 3. Mentholproduktion bei der Takasago Iwata Factory, Shizuoka. Oben: Destillationstürme zur Reinigung von Geranyldiethylamin bei einer Besichtigung durch R. Noyori (unten links) 1984. Unten: Der heutige (2012) Reaktor für die asymmetrische 1,3-Wasserstoffverschiebung. Mit freundlicher Genehmigung der Takasago International Corporation.

ranylammin mit 9.8 kg des BINAP/Rh-Katalysators in 2.7 m³ THF bei einer Umsatzzahl von 6800. Der kristalline Katalysator $[\text{Rh}\{(\text{S})\text{-TolBINAP}\}_2]\text{ClO}_4$ kann mit sehr geringem Verlust zurückgewonnen und wiederverwendet werden. Derzeit produziert die Takasago Company jährlich 2800 Tonnen (–)-Menthol, das entspricht etwa einem Drittel des Weltbedarfs.^[49c] Dieser kompakte chemische Prozess ermöglicht eine stabilere Versorgung mit dem Produkt als die klimaabhängige natürliche Produktion aus der Pfefferminze, die ein großes Landgebiet erfordert. Die Enantiomerenreinheit von synthetischem (*R*)-Citronellal ist mit 98 % wesentlich höher als die des Naturstoffs (80 %), der aus Rosenöl gewonnen wird. Daher bietet dieses Verfahren auch einen einfachen Weg zu chiraalem Citronellol.

Die Takasago Company stellt jährlich mehr als 3500 Tonnen optisch aktiver Verbindungen her und produziert mehr als 350 Tonnen für pharmazeutische Zwecke. Wir sind dem Management bei Takasago dankbar für das Vertrauen in unsere Katalysatorforschung und für die Übernahme der notwendigen unternehmerischen Risiken. Dieses mittelständische Unternehmen erkannte anders als die größere Ajinomoto Company, die zuerst ein Patent für den BINAP/Rh-Katalysator angemeldet hatte,^[25] das aufkommende technologische Potenzial.

Welche wesentliche Bedeutung – abgesehen von den naheliegenden ökonomischen Vorteilen – hat unsere Forschung für die Gesellschaft? Anfang der 1990er Jahre waren 88 % der synthetischen chiralen Wirkstoffe noch racemische Gemische der beiden Enantiomere, worin sich die Schwierigkeit der praktischen asymmetrischen Synthese ausdrückt.^[50] Diese Situation war aus wissenschaftlicher Sicht natürlich widersinnig. Probleme durch unpassende Chiralitätserkennung im menschlichen Körper sollten um jeden Preis vermieden werden.^[3] Daher erließ die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) 1992 Richtlinien für „Racemic Switches“.^[51] Die neuen Bestimmungen waren ein starker Ansporn für pharmazeutische Unternehmen, enantiomerenreine Verbindungen herzustellen und zu verkaufen. Allerdings gab es in den 1980er Jahren nirgendwo sonst eine solche großtechnische asymmetrische Synthese. Ich glaube, dass diese in Japan entwickelte erfolgreiche Technologie ein Beitrag zu dieser wichtigen forschungsbasierten Entscheidung war, die zu einer wesentlichen Verbesserung in der Medizin führte. Dank der Fortschritte in der asymmetrischen Synthese, die auf den Anstrengungen vieler Forscher beruhen, nahm der Anteil enantiomerenreiner Wirkstoffe später drastisch zu: Im Jahr 2000 erreichte ihr Umsatz weltweit 123 Milliarden US-Dollar^[52] und 2005 sogar 225 Milliarden US-Dollar, das entspricht 37 % des Gesamtmarkts an Pharmazeutika von 602 Milliarden US-Dollar.^[53] Die von der US-amerikanischen FDA 2008 neu zugelassenen Pharmazeutika verteilten sich auf 63 % Einzelanantiomere, 32 % achirale Verbindungen und nur 5 % Racemate.

6. Die 50-jährige Reise eines kleinen Keims

Welches Schicksal hatte unsere einfache, in Schema 1 gezeigte Entdeckung?^[4] Vor 46 Jahren in Kyoto waren wir begeistert über die erste asymmetrische Cyclopropanierung, obwohl sie damals praktisch bedeutungslos war. Ich fragte mich zwar, wohin dieses Ergebnis in den vielen kommenden Jahren führen könnte, konnte mir aber bestimmt keine praktische Anwendung vorstellen. Danach verließ ich diesen Zweig der Chemie und kehrte nie zurück. Die wissenschaftliche Essenz dieser Entdeckung ging jedoch nicht verloren, und tatsächlich wurde die Effizienz der Reaktion mit der Entwicklung neuer chiraler Katalysatoren durch viele andere Arbeitsgruppen ständig verbessert.

Tadatashi Aratani war Student im Nozaki-Laboratorium, als wir die asymmetrische Reaktion entwickelten. Nach seiner Promotion arbeitete Aratani bei der Sumitomo Chemical Company, wo er einen hervorragenden chiralen Cu-Kataly-

sator und eine industrielle Synthese von (*S*)-2,2-Dimethylcyclopropanecarbonsäure entwickelte, die ein Synthesebaustein für das von der Merck Company in den USA entwickelte Cilastatin ist (Abbildung 4).^[54] Cilastatin stabilisiert

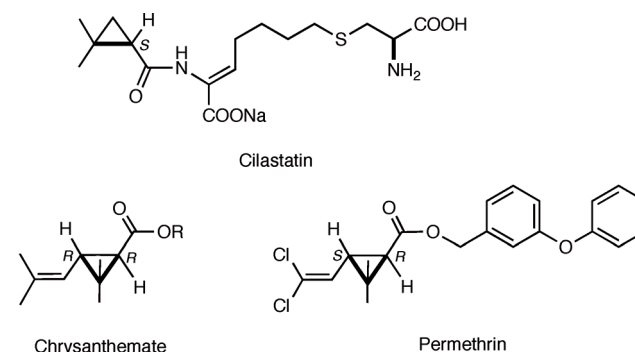


Abbildung 4. Bei Sumitomo synthetisierte asymmetrische Cyclopropane und das Projekt Olyset Net in Tansania. Mit freundlicher Genehmigung der Sumitomo Chemical Company.

in vivo das β -Lactam-Antibiotikum Imipenem. Etwa gleichzeitig mit diesem kommerziellen Erfolg in den 1980er Jahren gelang bei Sumitomo auch die großtechnische Synthese von Chrysanthemumsäureestern, die wirksame Insektizide sind. Doch obwohl die Technologie realisiert worden war, wurde sie nie kommerzialisiert, weil die Moskitopopulation in Japan unerwartet zurückging.

Später gab es jedoch eine völlig unvorhergesehene Entwicklung im Kampf gegen die Malaria, weil der Einsatz von DDT, das die Ausbreitung wirkstoffresistenter Stämme und ökologische Störungen über die Nahrungsketten verursachte, verringert werden musste. So wird die bei Sumitomo Chemical entwickelte Technologie^[55] heute als Reaktion auf die 1998 von der Weltgesundheitsorganisation initiierte Kampagne „Roll Back Malaria“ in Tansania verwendet.^[56] Jedes Jahr werden 300 bis 500 Millionen Menschen durch die Anopheles-Mücke mit Malaria infiziert. Hiervon sterben mehr als eine Million, meist Kinder, an der Krankheit – alle 30 Sekunden einer. Etwa 90 % dieser Todesfälle ereignen sich auf dem afrikanischen Kontinent südlich der Sahara, der wirtschaftliche Verlust beträgt schätzungsweise etwa 10 Milliarden US-Dollar. Bei Sumitomo Chemical wurden durch Einlagerung von Permethrin in Niederdruckpolyethylenfasern die Olyset Nets (Abbildung 4) hergestellt, die eine stufenweise Freisetzung des Pyrethroids über fünf Jahre ermöglichen. Diese Technologie der lange wirkenden Insektizidnetze wird Tansania seit 2003 kostenlos zur Verfügung gestellt. In der Folge wurden etwa 8000 neue Arbeitsplätze geschaffen

und die schulischen Einrichtungen erheblich verbessert. Diese segensreiche Tätigkeit wird weltweit weiter ausgebaut.

Annähernd ein halbes Jahrhundert ist vergangen, seit wir in Kyoto eine kleine Entdeckung gemacht haben. Wer hätte gedacht, dass die kleine chemische Saat, die vor vielen Jahren gelegt wurde, schließlich einen so wichtigen Beitrag zum globalen Wohlergehen leisten würde? Ich frage mich, was wir aus dieser Geschichte lernen werden. Was lehrt sie uns über Wissenschaft, Technologie und gesellschaftlich nutzbringende Innovation? Und welche Faktoren sind notwendig, um all das zu bewirken? Die Wissenschaftsgemeinde sowie Angehörige der Industrie, der Regierung und vieler anderer Bereiche müssen diese Fragen sorgfältig bedenken.

7. Woher komme ich?

„Wissenschaft hat keine Grenzen, aber Wissenschaftler haben ihre Vaterländer“, sagte Pasteur. Wissenschaftler sind Menschen, ihre Umgebung hat ein gesellschaftliches Fundament. Daher unterscheidet sich mein Lebensweg in vieler Hinsicht von dem von Amerikanern, Europäern und auch von anderen Asiaten. Meine Laufbahn als Wissenschaftler war voller Herausforderungen, Begeisterung und Freude, aber gleichzeitig musste ich auch viele Hindernisse überwinden. Meiner Erfahrung lässt mich fragen: Was steht hinter der Begabung und Intuition eines japanischen Wissenschaftlers?

Ich wurde 1938 in der japanischen Stadt Kobe als ältester Sohn von Kaneki und Suzuko Noyori geboren. Am Ende des Zweiten Weltkriegs 1945, als ich gerade in die Grundschule kommen sollte, wurde Kobe von den B29-Bombern der US Air Force schwer bombardiert und das Stadtzentrum in Schutt und Asche gelegt. Unsere Familie nahm eine zeitlang Zuflucht im nahen Umland. Auch nach Kriegsende war meine Kindheit noch schwierig, unser Land litt schrecklich unter dem Mangel an Lebensmitteln und Versorgungsgütern. Daher führte unsere sechsköpfige Familie ein karges Leben.

Unter dem Einfluss meines Vaters, einem begabten Forschungsdirektor einer chemischen Fabrik, wollte ich schon als kleines Kind Wissenschaftler werden. 1949, als ich 11 Jahre alt war, wurde Professor Hideki Yukawa mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. Er war der erste Japaner, der einen Nobelpreis erhielt. Ich war über dieses große Ereignis besonders erfreut, weil er ein Bekannter meiner Eltern war. Wenig später, 1951, als ich gerade in die Mittelstufe gekommen war, nahm mich mein Vater zu einer Tagung über eine neue Faser mit dem Namen Nylon mit. Ich war das einzige Kind unter den Zuhörern. Der Vortragende, der Präsident der Toray Company, der die technologische Lizenz von der Firma DuPont in den USA erworben hatte, erklärte stolz, dass „diese neue Faser aus Kohle, Luft und Wasser synthetisiert werden kann und dünner ist als der Faden einer Spinne, aber stärker als ein Stahldraht.“ Ich war tief beeindruckt. Hier war ein neues, von der Chemie aus fast nichts geschaffenes Material. In dieser Zeit begann ich davon zu träumen, ein Chemiker zu werden, der alle Arten von Materialien erfinden würde, die der Gesellschaft und der Erholung der japanischen Wirtschaft von der Zerstörung durch den Krieg zugute kommen.

In der Mittelstufe in Kobe waren Mathematik und Wissenschaft meine bevorzugten Fächer. Meine erste Chemiestunde wurde von Kazuo Nakamoto gegeben, der von der Universität Osaka geschickt worden war und nachher Professor für Anorganische Chemie am Illinois Institute of Technology und später an der Marquette University in den USA wurde. Meine Lust auf Chemie wurde durch die Anleitung vieler begeisterter Lehrer weiter gefördert. Eine andere Person, die ich in diesem Zusammenhang bewunderte, war Professor Ichiro Sakurada an der Universität Kyoto, der Vinyon, die erste in Japan hergestellte synthetische Faser, erfunden hatte. Es war einer der Gründe für meine Entscheidung, in Kyoto Chemie zu studieren. Auch Professor Yukawa war an der Universität Kyoto, allerdings im Institut für Physik. Damals lockten die chemischen Institute der Fakultät für Ingenieurwissenschaften wegen der raschen Entwicklung der petrochemischen Industrie die besten Oberschüler an.

Ich ging 1957 an die Universität Kyoto, in dem Jahr, in dem die Sowjetunion ihren künstlichen Satelliten Sputnik in den Weltraum schoss, was ein klarer Beweis für die Leistung der wissenschaftsbasierten Technologie war und auch junge Wissenschaftsstudenten in Japan begeisterte. Nach drei Jahren begann ich, unter Anleitung der Professoren Keiiti Sisido und Hitosi Nozaki, organische Chemie zu studieren. Japans Wirtschaft hatte sich zwar verbessert, war aber noch nicht stark genug, um Bildung/Forschung auf hohem Niveau zu fördern. In den Laboratorien wurden die Strukturen von organischen Verbindungen größtenteils durch Verbrenungsanalyse bestimmt. Das handbetriebene Beckman-UV/Vis-Spektrometer war das einzige zuverlässige spektroskopische Gerät. Die gesamte Universität Kyoto war mit nur einem IR-Spektrometer ausgestattet. Es gab an dieser führenden Universität kein NMR-Gerät, lediglich eine nationale Forschungseinrichtung für Kernenergie und eine Privatfirma besaßen einfache 40-MHz-Spektrometer. Da Analysegeräte fehlten, stand es einflussreichen Studenten frei, verschiedene Spekulationen anzustellen. Für eine Chromatographie standen weder Silicagel noch Aluminiumoxid zur Verfügung, daher waren die Umkristallisation oder Derivatisierung zu kristallinen Verbindungen entscheidend für den Erhalt analysenreiner Substanzen. Ölige Verbindungen wurden in großem Maßstab durch Destillation oder manchmal Dampfdestillation gereinigt. Die Studenten mussten sehr begabt sein. Da die Zahl käuflicher Arten von Lösungsmitteln und Reagentien sehr begrenzt war, mussten wir die benötigten Materialien nach den Standardverfahren in *Organic Syntheses* herstellen. Beispielsweise synthetisierten wir Benzophenon, Triphenylphosphan, Diboran und sogar das Solvens Dimethoxyethan. Reaktionen wurden in ziemlich großem Maßstab in 0,5–2 L-Kolben durchgeführt. Wir arbeiteten sehr viel in der Institutsbibliothek. *Chemical Abstracts* war unentbehrlich, denn der Zugang zur Originalliteratur war begrenzt. Das Lesen der Literatur war nach meiner Erinnerung schwieriger als es heute ist, weil es damals noch keine Fotokopierer gab, auch nicht in den USA und in Europa. Wir mussten eine Zusammenfassung oder vollständige Notizen machen. Das Anfertigen eines Manuskripts zur Veröffentlichung erforderte eine erfahrene Schreibkraft, und Vervielfachung

fältigungen wurden mit Kohlepapier gemacht. Das so kopierte Material wurde bei Konferenzen verteilt. In dieser Hinsicht war alles ineffizient und der Fortschritt in der Forschung verlief sehr langsam. Die Studenten waren hingegen hoch motiviert, und Mitte der 1960er Jahre verbesserte sich die Lage deutlich.

Damals hatte Japan eine langjährige Tradition in der Naturstoffchemie, die durch die 1964 in Kyoto abgehaltene IUPAC-Konferenz ausgebaut wurde. Zudem gedieh in der Fakultät für Ingenieurwissenschaften die an der Industrie orientierte Chemie synthetischer Polymere, weil sie im Zusammenhang mit der wirtschaftlichen Aktivität stand. Der Standard der organischen Chemie war aber mit Ausnahme weniger spezieller Fälle, z. B. Japans traditioneller Chemie nichtbenzoider Aromaten, noch immer nicht sehr hoch. Unsere Denkweise blieb empirisch, aber durch Charles C. Price von der University of Pennsylvania, der 1963 bei einem Aufenthalt in Kyoto eine intensive Vorlesungsreihe über physikalische organische Chemie hielt, wurden wir jungen Forscher und Studenten ermutigt, logischer zu denken.

Mit meinem Master-Abschluss 1963 wurde ich als Dozent in der Nozaki-Gruppe an der Universität Kyoto eingestellt, obwohl ich noch nicht promoviert war. Das war im japanischen Universitätssystem möglich, und 1967 erhielt ich schließlich nach Einreichen der Doktorarbeit beim Institut den Grad eines Doktors der Ingenieurwissenschaften. Ich hatte wegen der familiären Umstände, in denen ich aufgewachsen war, zunächst vor, in der Industrie arbeiten, aber diese Anstellung bestimmte mich unumkehrbar dazu, der Wissenschaft an der Hochschule nachzugehen. Danach begann ich als Leiter einer Untergruppe im Nozaki-Laboratorium mit der Untersuchung von kurzlebigen organischen Zwischenstufen und Photoreaktionen und stieß dabei auf die oben erwähnte asymmetrische Cyclopropanierung.^[4]

Kreativität entsteht häufig an der Berührungsfläche verschiedener Disziplinen. Mitte der 1960er Jahre waren viele Forscher, die sich auf organische Verbindungen und Reaktionsmechanismen konzentrierten, an der anorganischen Koordinationschemie überhaupt nicht interessiert. Mich beeindruckte hingegen ein kurzer Bericht von Jack Halpern in *Chem. Eng. News* von 1966,^[57] in dem er darlegte, dass das Reaktionsverhalten der d^8 -Rh^I-Komplexe dem der strukturell einfachen Sechs-Elektronen-Carbene gleicht. Das heißt, Rh^I-Verbindungen reagieren wie Singulett-CH₂ mit einer C=C-Bindung zu einem π -Komplex oder Metallacyclopropan und schieben sich auch in H-H-, H-X- oder C-X-Bindungen ein. In ähnlicher Weise reagieren d^6 -Ru^{II}- und d^7 -Co^{II}-Komplexe wie Sechs-Elektronen-Carbokationen bzw. freie Sieben-Elektronen-Radikale.^[57,58] Diese einfache Analogie überzeugte mich von der glänzenden Zukunft metallorganischer Reagentien und Katalysatoren. In dieser Zeit rückte ich von der klassischen organischen Chemie ab und wandte mich der Organometallchemie für die organische Synthese (OMCOS) zu.

Im Herbst 1967, als ich gerade die Doktorwürde erlangt hatte, erhielt ich eine überraschende Einladung von der Universität Nagoya, eine neu gegründete Forschungsgruppe als Privatdozent zu leiten. Dieses chemische Institut war berühmt für seine Naturstoff-Forschung, die der renommierte Professor Yoshimasa Hirata leitete, der die Werdegänge von

Koji Nakanishi (Columbia University), Toshio Goto (Universität Nagoya), Osamu Shimomura (Marine Biological Laboratory, Woods Hole; Nobelpreisträger 2008), Yoshito Kishi (Harvard University) und vielen anderen gefördert hatte. Ich nahm dieses ehrenvolle Angebot an und gründete im nächsten Frühjahr mit 29 Jahren meine eigene Forschungsgruppe.

Ich entschied mich für die OMCOS als Schwerpunkt meiner Forschung, um in Nagoya ein neues Projekt zu schaffen, hoffte gleichzeitig aber auch, meine wissenschaftlichen Kenntnisse im Ausland erweitern zu können. Daher wechselte ich 1969, als das Weltraumprojekt der USA erstmals erfolgreich Menschen mit Apollo 11 auf den Mond geschickt hatte, als Postdoktorand in die Arbeitsgruppe von Corey an der Harvard University. Ich bemerkte sofort, dass am chemischen Institut von Harvard eine hochinteressante Mischung von Heroen der organischen Chemie des 20. Jahrhunderts arbeitete, darunter Robert B. Woodward, Louis F. Fieser, Paul D. Bartlett, Frank H. Westheimer und William von E. Doering sowie mein Leiter E. J. Corey. Die aktive Teilnahme dieser akademischen Riesen waren Glanzlichter der regelmäßigen Institutsseminare. Zudem staunte ich über die beträchtliche Lücke, die zwischen den USA und meinem Heimatland in Bezug auf Forschungsbedingungen und auch Lebensstandard bestand. In Harvard konnten wir zahlreiche Reagentien, Katalysatoren und gereinigte Lösungsmitteln sowie hochwertige TLC-Platten und viele andere Einwegartikel kaufen, die in Nagoya nicht erhältlich waren. Trockeneis und flüssiger Stickstoff standen als Kühlmittel jederzeit kostenlos für unsere Versuche zur Verfügung. Wir Postdoktoranden erhielten monatlich etwa 600 US-Dollar, dagegen betrug das Monatsgehalt eines Privatdozenten in Nagoya, der eine unabhängige Forschungsgruppe leitete, lediglich 65 US-Dollar (damaliger Kurs 1 US-Dollar = 360 japanische Yen und nicht 80 Yen wie heute). Der für mich größte Gewinn meines Aufenthalts war aber die herzliche Freundschaft vieler Studenten und Postdoktoranden des chemischen Instituts, die mir damals und später auf viele Arten halfen und mich anleiteten. Beispielsweise war K. Barry Sharpless, der zusammen mit mir 2001 den Nobelpreis erhielt, damals Postdoktorand in der Biochemie-Forschungsgruppe von Konrad Bloch und half mir bei der Aufgabe, ein PGF_{2 α} -Derivat selektiv zu hydrieren. Die HPLC war noch nicht entwickelt, und sein spezielles TLC-Verfahren mit einer AgNO₃/Acetonitril-impregnierten Kieselgelplatte erwies sich zur Analyse der strukturell sehr ähnlichen Alkenverbindungen als äußerst effizient. Sein Rat spielte eine entscheidende Rolle bei der Lösung meines Forschungsproblems.^[17] Richard R. Schrock, Nobelpreisträger im Jahr 2005, war fortgeschrittener Student bei John Osborn und unterstützte mich bei meinen Hydrierungen, indem er mir eine wertvolle Probe eines neuen Rh-Komplexes zur Verfügung stellte. Heute sind die Alumni der Corey-Schule in Hochschulen und Unternehmen der ganzen Welt verstreut und leisten einen gewaltigen Beitrag zur Schaffung der modernen organischen Synthese.

1972, kurz nach meiner Rückkehr nach Nagoya, wurde ich zum Professor berufen und heiratete danach Hiroko Oshima. Später bekamen wir zwei Söhne, Eiji (Journalist bei einem Zeitungsverlag) und Koji (Maler moderner Kunst). Ich ver-

brachte mehr als 30 Jahre in Nagoya mit Lehre, Forschung und Verwaltungsaufgaben, bevor ich 2003 als Präsident an das Institut RIKEN ging. Ich war stark einbezogen in die organische Synthese, die molekulare Katalyse und später die „Umweltchemie“, die eine Voraussetzung für die moderne chemische Synthese ist.^[59] Hisashi Yamamoto, ein Student von Nozaki und später von Corey, legte in der OMCOS-Forschung einen langen Weg mit uns zurück.

Das Leben war für meine Generation schwer, denn wir mussten nicht nur in unserer Kindheit, sondern auch bis in unsere ersten Studienjahre mit den wirtschaftlichen Schwierigkeiten Japans kämpfen. Der Lebensstandard in Japan hatte sich erst Anfang der 1980er Jahre wieder auf ein vernünftiges Niveau erhöht. Es liegt auf der Hand, dass diese harten Bedingungen uns dazu veranlassten, anders zu denken als Forscher in den USA oder Europa. Ich wünsche keinem aus unserer nächsten Generation die gleiche Art von Schwierigkeiten, doch es ist wahr, dass der Mangel in unserer Jugend dazu beitrug, die Menschen meiner Generation kreativ und emotional stark zu machen. Das große Erdbeben im Osten Japans am 11. März 2011 hinterließ in der Folge hunderttausende Opfer. Das tragischste sind die 1600 Kinder, die mindestens ein Elternteil verloren haben, und die etwa 260 Kinder davon, die beide Eltern verloren. Verwaist zu sein ist ein schreckliches Schicksal, aber ich hoffe aufrichtig, dass wenigstens einige dieser Kinder ihr Unglück überwinden und kreative Wissenschaftler werden. Desgleichen hoffe ich auf eine ähnliche Entwicklung bei den jungen Jahrgängen in den heutigen Entwicklungsländern Asiens und Afrikas.

8. Die bezaubernde molekulare Schönheit von BINAP

Woher stammt die besondere Kreativität in der wissenschaftlichen Forschung? Ich bin davon überzeugt, dass außer den Erfahrungen von Kindheit und Jugend mit der familiären Umgebung und Erziehung auch die ethnische Kultur für die Förderung von Wissenschaftlern Bedeutung hat. Kultur ist eine Überlebensstrategie unserer Art. Wissenschaft und Kunst sind der ganzen Menschheit gemeinsam, wie die prähistorischen Zeichnungen von Jagdszenen und die dynamischen Darstellungen von Hirschen und Wisenten in der Altamira-Höhle in Nordspanien zeigen. Beide sind nicht nur wichtige Bestandteile der Kultur, vielmehr sind sie für unser Dasein selbst essenziell. Anders gesagt können Wissenschaft und Kunst als Dialog der Menschheit mit der Natur betrachtet werden.^[60] Der Wissenschaftler wie auch der Künstler trachten danach, sich selbst durch ihre Arbeit hervorzuheben und auszudrücken, und beide bereichern unser Leben spirituell und materiell. Wissenschaft und Kunst entstammen derselben Quelle, der einzige Unterschied liegt in der Gewichtung.^[61] Daher ist es für mich ein Rätsel, warum es zwischen Wissenschaftlern und Künstlern, wie Charles Percy Snow in seiner berühmten Rede „The Two Cultures“ in Cambridge 1959 fragte,^[62] auf den Gebieten Intellekt, Empfindungsvermögen und Technologie nicht mehr Gemeinsamkeiten gegeben hat. Wissenschaft und Kunst werden häufig als unvereinbar bezeichnet, zwei gegensätzliche Kulturen,

zwischen denen keine Verbindung besteht. Wenn das zutrifft, befürchte ich eine ernste Bedrohung der Forschungskultur, weil Exzellenz in der wissenschaftlichen Forschung zweifellos Intellekt, ästhetisches Empfindungsvermögen und ausgezeichnete Technologie erfordert.

Der Künstler ist kein Wissenschaftler. Dennoch ist die künstlerische Inspiration stark mit dem kulturellen Hintergrund und wissenschaftlichen und technologischen Ereignissen verknüpft, die das gleiche rationale Fundament haben. 1907 malte Pablo Picasso sein berühmtes Bild *Les Femmes d'Alger (O. J.)*, in dem er die traditionelle Perspektive durch Kubismus ersetzte. Nach Arthur Miller war die unerreichte Originalität dieses „Simultanblicks“ durch eine Reihe moderner, Ende des 19. Jahrhunderts erfundener Technologien inspiriert.^[63] Die Einführung von Telefon, Radio, Auto, Flugzeug und anderen Erfindungen überzeugten Picasso, der damals in Paris lebte, dass ein Thema nur dann in seiner Gesamtheit porträtiert werden kann, indem sich der Künstler bewegt und es aus allen möglichen Winkeln betrachtet. Vermutlich bestärkte ihn auch die Entdeckung von Röntgenstrahlen, Radioaktivität und Elektronen, diese neue Idee in Angriff zu nehmen. „Sehen kann Glauben sein“, in der Kunst wie in der Wissenschaft, aber die Wahrheit ist mit bloßem Auge nicht immer erkennbar.

Somit ist eine wissenschaftliche Arbeit auch ein Kunstwerk. Wissenschaft ist objektiv, aber wissenschaftliche Forschung ist eine menschliche Handlung. Ich bin in mehr als 40 Länder und Regionen gereist und habe mich an den kulturellen Unterschieden erfreut. Es gibt ethnische und regionale Besonderheiten bei den Forschungsansätzen.^[64] Die moderne Wissenschaft in Japan hat zwar erst eine 150-jährige Geschichte, aber unser Land wurde lange durch eine mehr als 1500 Jahre zurückreichende einzigartige kulturelle Tradition der Naturwertschätzung genährt.

Die asymmetrische Katalyse ist Kunst und Design, die sich auf eine dynamische Molekülfunktion richten. Das wissenschaftliche Thema muss nicht nur technologisch effizient sein, sondern auch dem Intellekt und dem Empfindungsvermögen der Wissenschaftler entsprechen. Wissenschaftliche Anstrengungen sind vollkommen grenzenlos und hängen zwangsläufig von internationaler Zusammenarbeit ab. Dennoch empfinde ich mein Leben als Wissenschaftler als zumindest teilweise von der Schönheit japanischen Kunsthandwerks geleitet.

Wissenschaft ist notgedrungen deskriptiv. Allerdings empfand ich es lange Zeit als schwierig, ihr innerstes Wesen angemessen wiederzugeben, vor allem in einer fremden Sprache. Bedauerlicherweise habe ich es vermieden, in Bezug auf prägnantere und klarere Ausdrucksformen neue Wege zu beschreiten. Wissenschaftliche Essenz drückt sich nach meinem Empfinden sowohl in ihren Abstraktionen als auch in ihren konkreten Darstellungen aus. Abstraktionen geben der Wissenschaft ihren universellen Charakter, ihre konkreten Darstellungen haben hingegen eine starke Sofortwirkung.

Zurück zu unserer Forschung: Da das Zentralmetall im asymmetrischen Organometallkatalysator (Abbildung 1) intrinsisch achiral ist, ist das passende Moleküldesign der chiralen Liganden (oder einer chiralen Anordnung von Liganden) entscheidend. Mitte der 1970er Jahre in Nagoya be-

schloss ich, die allgemeine Verwendung eines atropisomeren C_2 -chiralen Binaphthylgerüsts für die asymmetrische Synthese und Katalyse zu untersuchen, weil diese künstliche Molekülstruktur recht einfach und zweifellos ansprechend ist. Ich erinnere mich, dass die Synthesechemiker damals als Hilfsgruppen oder Liganden überwiegend Naturstoffderivate nutzten, die eine starre Struktur mit nichtsymmetrischer zentraler Chiralität aufweisen.

Jedes zielgerichtete Moleküldesign muss vernünftig sein. In dieser Hinsicht vereinfacht die C_2 -Symmetrie difunktionaler Binaphthyle die Chemie dadurch, dass die Zahl möglicher Diastereomere während der Reaktion halbiert wird. In unserem diesbezüglichen Forschungsprogramm entwickelten wir für die asymmetrische Reduktion von Ketonen zunächst ein Binaphthol-modifiziertes Lithiumaluminiumhydrid-Reagens, BINAL-H, mit dem das „15S-Problem“ in der von Corey beschriebenen kommerziellen Prostaglandinsynthese gelöst wurde.^[65,66]

Das lange gesuchte BINAP ist ein vollständig aromatisches Diphosphan, das nur aus vier Benzolringen, zwei Naphthalineinheiten und zwei Phosphoratomen besteht. Benzol wie auch Naphthalin sind organische Grundverbindungen, die hoch symmetrisch, starr und von Natur aus unbeweglich sind. Das daraus erhaltene BINAP ist dagegen axial dissymmetrisch, biegsam und dynamisch und auch funktionell. Vollständig aus sp^2 -Kohlenstoffatomen aufgebaut, ist das Molekül strukturell wohlgeordnet, aber beweglich. Wie Abbildung 2 zeigt, kann der völlig aromatische Diphosphanligand durch Drehungen um die $C(1)$ - $C(1')$ -Achse und die $C(2)$ - oder $C(2')$ -P-Bindungen des Binaphthyls ohne wesentliche Erhöhung der Torsionsspannung, aber unter Erhaltung der Eindeutigkeit des Grundgerüsts, verschiedene Übergangsmetalle M komplexieren. Eine röntgenkristallographische Untersuchung des BINAP/Rh-Komplexes (*R*)-**2** (L-L = Norbornadien) lässt darauf schließen, dass durch die Induced-fit-Koordinierung von (*R*)-BINAP an das Rh-Atom ein λ -verzerrter siebengliedriger Chelatring mit einem Diederwinkel der beiden Naphthalinebenen von 74.4° und einem P-Rh-P-Bisswinkel von 91.8° entsteht.^[26,67] Dagegen ist der Diederwinkel im analogen Ru-Komplex (*S*)-**3** (Ar = C_6H_5 , R = $C(CH_3)_3$) mit 65.6° wesentlich kleiner, während der P-Ru-P-Winkel mit 90.6° ähnlich bleibt.^[31a] Außerdem kann das BINAP/Metall-Gerüst in Abbildung 2 (M = Rh oder Ru) an den grün markierten Koordinationsstellen durch passende Konformationsänderung von BINAP, zu der auch eine Rotation der P-Phenyl-Bindung gehört, verschiedene Atome und Funktionalitäten unterbringen. Insgesamt bestimmen die chiralen reaktiven Metallzwischenstufen eindeutig die Asymmetrierichtung der Interligandreaktion in der Moleküelhöhle oder manchmal die an seiner Oberfläche ablaufende Reaktion. Bemerkenswerterweise weicht die Biegsamkeit oder Flexibilität des Grundgerüsts in Lösung, die eine Stabilisierung des Übergangszustands ermöglicht, von der schlaffen Struktur ab, die im Allgemeinen zu geringerer Stereoselektion führt.

Die Struktureigenschaften von BINAP passen gut zum Empfindungsvermögen japanischer Wissenschaftler (und vielleicht der Wissenschaftler einiger anderer Ethnien). Die molekulare Schönheit entspricht unserem Sinn für Ästhetik.

Viele Familienwappen japanischer Sippen haben Muster mit Symmetrieebenen oder Symmetrieachsen, wie die Beispiele in Abbildung 5 zeigen.^[68] Das eine ist ein flächensymmetri-

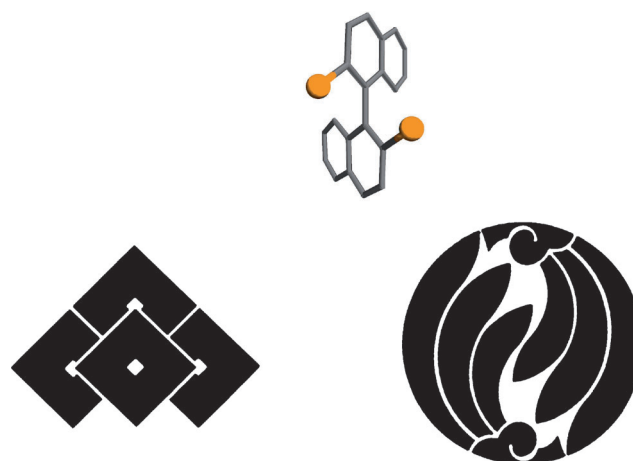


Abbildung 5. Flächen- und Rotationssymmetrie.

sches starres Wappen aus vier Quadraten. Das andere ist rotationsymmetrisch aus zwei gegenläufig angeordneten orientalischen Fächern aufgebaut und vermittelt einen weichen Bildeindruck. Von Japanern wird gesagt, dass sie Rotationssymmetrie bevorzugen, dagegen mag man im Westen eher Flächensymmetrie.^[69] Man hat auch bemerkt, dass wir weichen Strukturen den Vorzug geben, während Menschen im Westen starre Strukturen vorziehen. Beispielsweise lieben Japaner besonders die Biegsamkeit von Bambus, sie finden Bambushaine und aus Bambus hergestellte Objekte als gleich schön und angenehm.

Die in Schema 2 gezeigten asymmetrischen Katalysatoren sind eine Art hochwertige Handwerkskunst. Molekulare Kunst ist in der realen Welt von Nutzen. Soetsu Yanagi (1889–1961), ein Begründer der japanischen Volkskunstbewegung, sprach oft von „Yo-no-bi“, einem japanischen Begriff, der die Ästhetik der Funktion betrifft.^[70] Er behauptete, „Schönheit im Handwerk ist mit der Anwendung identifiziert. Sie ist aus dem Gebrauch geboren. Außer dem Nutzen gibt es keine Schönheit des Handwerks.“ In ähnlicher Weise sprach auch die 1919 in Deutschland von dem Architekten Walter Gropius, der Industrietechnik und Kunst verschmelzen wollte, begonnene (aber 1933 unter dem Druck der Nationalsozialisten beendete) Bauhaus-Bewegung von „funktioneller Schönheit“.^[71] Ich stimme diesen Handlungen und der kulturellen Philosophie vollkommen zu. Alles in allem sind die Ausgangspunkte wissenschaftlicher Zufallsentdeckungen höchst kompliziert.

9. Epilog

Der Lauf unseres Lebens wird durch unzählige Zufälle und sehr wenige Zwangsläufigkeiten bestimmt. Hier wurde mir die Gelegenheit gegeben, meine 50-jährige Erfahrung als Chemiker zu reflektieren. Glücklicherweise wurden einige

Träume des Don Quijote in Nagoya in Zusammenarbeit mit etlichen Sancho Panzas, wovon einige in den Zitaten dieses Essays genannt sind, wahr.

Ich glaube, dass die Grundlagenwissenschaft die Urquelle menschlichen Wissens ist und als solche ewigen kulturellen Wert hat. Die Technologie, die wir durch unsere wissenschaftlichen Kenntnisse erreicht haben, ist die Grundlage unserer zivilisierten Gesellschaft. Und die aus Wissenschaft und Technologie abgeleiteten kreativen Innovationen machen uns international wettbewerbsfähig und sichern unser dauerhaftes Überleben als unabhängige Nationen. Darüber hinaus ist die Innovationskraft ein wichtiger Aspekt unserer internationalen Zusammenarbeit, die den Weiterbestand der Menschheit gewährleistet.

Ich habe festgestellt, dass es nicht einfach ist, eine große Entdeckung oder Erfindung zu planen. Wissenschaftliche Entdeckungen verlangen Intellekt, Empfindungsvermögen sowie ausgezeichnete Fähigkeiten und Technologie. Es gibt aber noch etwas, das wir brauchen, und das ist Glück. Um überragende Technologie zu erfinden, müssen wir unser Wissen zusammenführen und festigen. Gleichzeitig müssen Forscher und Ingenieure von ihrem künftigen Erfolg überzeugt werden. Und wenn es eine Innovation mit gesellschaftlichem oder ökonomischem Wert gibt, brauchen sie nicht nur Wissen, sondern auch die Klugheit, weil die interdisziplinäre Zusammenarbeit oft entscheidend ist. Andere Faktoren, die sich auf die Ergebnisse auswirken, sind Teil des gesellschaftlichen Gefüges und umfassen Dinge wie die Ära, die Region und die Kultur, in der die Menschen arbeiten. Die Art und Weise, wie die Dinge heute stehen, wird in 50 Jahren sicherlich ganz anders sein, genau wie sich die gesellschaftlichen Elemente unserer Region von denen in europäischen, amerikanischen, arabischen oder afrikanischen Ländern unterscheiden.

Das Prinzip unserer Wissenschaft unterscheidet sich nicht von jenen Gesetzmäßigkeiten, denen die gesamte Wissenschaft unterliegt. Allerdings steht die Synthesechemie vor mehr als nur intellektuellen Herausforderungen. Das Lösen einer Reihe wissenschaftlicher und technologischer Probleme macht deutlich, dass oberflächliche Neuerungen überhaupt keinen Sinn haben. Wegen der ständig steigenden Bedeutung unserer Arbeit müssen wir „funktionelle Eleganz“ anstreben.^[72] Ich habe festgestellt, dass nur wirklich nützliche Methoden oder Verfahren in unserer Welt bestehen können. Ich erinnere mich, dass jede Lösung, die wir erreichten, nie universell sein konnte, sondern sich nur auf ein sehr spezielles Problem beschränkte. So folgte jeder kleinsten Zufriedenheit in meiner Forschung ein noch größerer Selbstvorwurf. Auch wenn mir die akademische Forschung ein geistiges Hochgefühl verschafft hat, sind die resultierenden wissenschaftlichen Publikationen vielleicht nicht mehr als Selbstzufriedenheit ohne jede praktische Bedeutung. Was die kleine Saat unserer Arbeit an gesellschaftlichen Werten hervorgebracht haben könnte, wurde weitgehend durch die Zusammenarbeit mit Kollegen in anderen Instituten erreicht. Ich hatte das Glück, mit vielen aktiven Forschern in der Industrie zu kommunizieren, und bot demzufolge eine Prüfung unseres wissenschaftlichen Konzepts an. Jede Anerkennung meiner lebens-

langen akademischen Leistungen muss diese Kollegen einschließen.

Auf der ganzen Welt arbeiten Forscher in unterschiedlichen Positionen hart an der Erreichung ihrer Ziele und finden täglich eine unglaubliche Zahl von Fakten heraus. Ich bin jedoch zu der Erkenntnis gelangt, dass die Entdeckung von Werten, ob sie wissenschaftlich, technologisch oder gesellschaftlich sind, noch wichtiger ist als das Feststellen bloßer Fakten. Den Forschern sei geraten, die Auswirkungen ihrer experimentellen Ergebnisse sorgfältig zu beurteilen, selbst wenn diese Ergebnisse erfolglos oder nicht mit der ursprünglichen Absicht vereinbar sind. Ihre Entdeckungen könnten sehr viel wertvoller sein als es zunächst den Anschein hatte, wie dieser Essay beispielhaft zeigt. In den jungen Forschern liegt großes Potenzial. Ich hoffe sehr, dass sie ihre Fähigkeiten in künftigen Tätigkeiten in der Wissenschaft oder der Gesellschaft vollständig umsetzen können.

Eingegangen am 30. Juli 2012

Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] R. M. Roberts, *Serendipity*, Wiley, New York, **1989**.
- [2] Siehe z.B.: a) M. Gardner, *The New Ambidextrous Universe*, 3. Aufl., Freeman, New York, **1990**; b) E. Heilbronner, J. D. Dunitz, *Reflections on Symmetry*, VCH-VCH, Basel, Weinheim, **1993**; c) R. Hoffmann, *The Same and Not the Same*, Columbia University Press, New York, **1995**; d) H. Brunner, *Rechts oder links in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; e) I. Hargittai, M. Hargittai, *In Our Own Image, Personal Symmetry in Discovery*, Kluwer/Plenum, New York, **2000**; f) D. Schattschneider, *M. C. Escher. Visions of Symmetry*, Thames & Hudson, London, **2004**.
- [3] Als Ursache der Thalidomid-Tragödie galt die nicht passende Chiralität der Verbindung: Das *R*-Enantiomer hat die gewünschten sedativen Eigenschaften, das *S*-Enantiomer wirkt dagegen teratogen und induziert Missbildungen bei Föten (G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* **1979**, 29(II), 1640). Diese Aussage muss jedoch vorsichtig interpretiert werden, da das *R*-Enantiomer in vivo racemisiert.
- [4] a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239; b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655; c) H. Takaya, Dissertation, Universität Kyoto, **1970**.
- [5] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [6] a) *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, T. Yamano in *Applied Homogeneous Catalysis by Organometallic Complexes*, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH-Wiley, Weinheim, **2002**, S. 557; c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [7] Ein frühes Beispiel für eine erfolgreiche asymmetrische Katalyse war die Ni-katalysierte Hydrovinylisierung von Norbornen: B. Bogdanović, B. Henc, A. Lösler, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 1013; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 954.
- [8] G. Herzberg, J. Shoosmith, *Nature* **1959**, 183, 1801.

- [9] a) P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376. Siehe auch: b) R. Casanova, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 417; c) M. S. Newman, P. F. Beal III, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5161.
- [10] Siehe z.B.: a) P. S. Skell, R. M. Etter, *Chem. Ind.* **1958**, 624; b) C. E. H. Bawn, A. Ledwith, J. Whittleston, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 115; c) G. Wittig, K. Schwarzenbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1; d) R. Huisgen, G. Juppe, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2332; e) E. Müller, H. Fricke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661*, 38; f) W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, **1964**, S. 13.
- [11] K. R. Kopecky, G. S. Hammond, P. A. Leermakers, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1015.
- [12] G. Porter, M. R. Wright, *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, *27*, 18.
- [13] Y. Inouye, T. Sugita, H. M. Walborsky, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1695. Die absolute Konfiguration des *cis*-Produkts war noch unbestimmt.
- [14] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [15] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. DIPAMP = Ethan-1,2-diylbis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphan]; DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin.
- [16] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [17] E. J. Corey, R. Noyori, T. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2586.
- [18] J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- [19] S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature* **1956**, *178*, 323.
- [20] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445; b) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [21] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481. DIOP = 2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphano)butan.
- [22] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [23] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [24] a) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245; b) K. J. Brown, M. S. Berry, K. C. Waterman, D. Lingenfelter, J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4717.
- [25] R. Noyori, H. Takaya (Ajinomoto Co. Inc.), „Catalysts for asymmetric hydrogenation“, Jpn. Pat. Appl. Sho-53-136605, 6. November, **1978**; <patn/Jpn. Kokai Tokkyo Koho Sho-55-61937, 10. Mai, **1980**.
- [26] K. Toriumi, T. Ito, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 807.
- [27] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.
- [28] a) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49; c) R. Noyori, S. Suga, H. Oka, M. Kitamura, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 85; d) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, M. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767; e) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
- [29] a) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746; b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3040.
- [30] Zu einer Lösung für dieses Problem siehe: I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183.
- [31] a) T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566; b) R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.
- [32] M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649.
- [33] T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akutagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922.
- [34] a) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; c) R. Noyori, *CHEMTECH* **1992**, *22*, 360; d) R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259; e) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380.
- [35] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
- [36] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675; b) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [37] C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñoz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490.
- [38] T. Ohkuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. Muñoz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288.
- [39] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97; b) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285; c) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.
- [40] T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi, K. Murata, C. A. Sandoval, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724.
- [41] a) C. A. Sandoval, Q. Shi, S. Liu, R. Noyori, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1221; b) M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818.
- [42] a) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134; b) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144.
- [43] (*R*)-1,2-Propandiol ist auch durch Hydrierung von Methyl-(*R*)-lactat mit [RuHCl(CO){HN(CH₂CH₂PPh₂)₂}] und CH₃ONa zugänglich: W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 166.
- [44] a) W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238 und die Beiträge in diesem Themenheft; b) T. Ohkuma, R. Noyori in *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Bd. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 25; c) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin **1999**, Kap. 6.1; d) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 1.
- [45] a) K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 600; b) K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- [46] Zum Reaktionsmechanismus siehe: a) M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics* **1992**, *11*, 3167; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, Kap. 3.
- [47] K. Takabe, T. Yamada, T. Katagiri, J. Tanaka, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 48.
- [48] a) S. Otsuka, K. Tani, *Synthesis* **1991**, 665; b) S. Otsuka, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 353.
- [49] a) S. Akutagawa in *Organic Synthesis in Japan: Past, Present, and Future* (Hrsg.: R. Noyori, T. Hiraoka, K. Mori, S. Murahashi, T. Onoda, K. Suzuki, O. Yonemitsu), Tokyo Kagaku Dozin, Tokyo, **1992**, S. 75; b) persönliche Mitteilung von Dr. Noboru Sayo, Takasago International Corporation, **2012**. TolBINAP = 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphano)-1,1'-binaphthyl.
- [50] a) *Chem. Eng. News* **1990**, *68*(12), 26; b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*(28), 9.

- [51] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, 70(39), 46.
 [52] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(20), 45.
 [53] G.-Q. Lin, J.-G. Zhang, J.-F. Cheng in *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*, 1. Aufl. (Hrsg.: G.-Q. Lin, Q.-D. You, J.-F. Cheng), Wiley, Hoboken, **2011**, Kap. 1.
 [54] a) T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1839; b) T. Aratani in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1451.
 [55] a) T. Otsubo, *Kagaku to Kogyo* **2006**, 59, 780; b) *Sumitomo Chemical CSR Highlight* **2010**, S. 8; c) R. C. Malima, S. M. Magesa, P. K. Tungu, V. Mwingira, F. S. Magogo, W. Sudi, F. W. Mosha, C. F. Curtis, C. Maxwell, M. Rowland, *Malar. J.* **2008**, 7, 38.
 [56] <http://www.rollbackmalaria.org/> (The RBM Partnership).
 [57] J. Halpern, *Chem. Eng. News* **1966**, 31. Okt., S. 68.
 [58] R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 711.
 [59] Siehe z.B.: a) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Science* **1995**, 269, 1065; b) K. Sato, M. Aoki, R. Noyori, *Science* **1998**, 281, 1646; c) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
 [60] Z.B.: a) I. Stewart, *What Shape is a Snowflake?*, The Ivy Press, **2001**; b) B. Atalay, *Math and the Mona Lisa: The Art and Science of Leonardo da Vinci*, Smithsonian Institution, **2004**; c) J. D. Barrow, *Cosmic Imagery. Key Images in The History of Science*, Random House, **2008**; d) *Medicine and Art: Imaging a Future for Live and Love. Leonardo da Vinci, Okyo, Damien Hirst, Mori Art Museum, Tokyo*, **2009**.
 [61] S. Zeki, Balthus, *Balthus ou La Quete de L'essentiel*, Les Belles Lettres, Paris, **1995**.
 [62] C. P. Snow, *The Two Cultures and the Scientific Revolution*, Cambridge University Press, Cambridge, **1959**.
 [63] A. I. Miller, *Einstein, Picasso. Space, Time, and the Beauty That Causes Havoc*, Basic Books, New York, **2001**.
 [64] E. Norrby, *Nobel Prizes and Life Sciences*, World Publishing, Singapore, **2010**.
 [65] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709; b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717. BINAL = 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyllithiumaluminiumhydrid.
 [66] Das Verfahren wurde bei der Ono Pharmaceutical Company, Japan, eingeführt.
 [67] R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Scr.* **1985**, 25, 83.
 [68] *The Patterns of Japan*, Vol. 2, Medium Shuppan-sha, Tokyo, **1988**.
 [69] a) *Katachi „U“ Symmetry* (Hrsg.: T. Ogawa, K. Miura, D. Nagy), Springer, Tokyo, **1996**; b) M. Franci, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 142.
 [70] S. Yanagi, *The Unknown Craftsman. A Japanese Insight into Beauty*, Kodansha International, Tokyo, **1972** und **1989**.
 [71] Siehe z.B.: a) F. Whitford, *Bauhaus*, Thames & Hudson, London, **1984**; b) J. C. Arthur, *Bauhaus*, Carlton, London, **2000**; c) *Bauhaus Archive Berlin: The Collection*, Bauhaus-Archiv, Berlin, **2004**.
 [72] R. Noyori, *Chem. Commun.* **2005**, 1807.