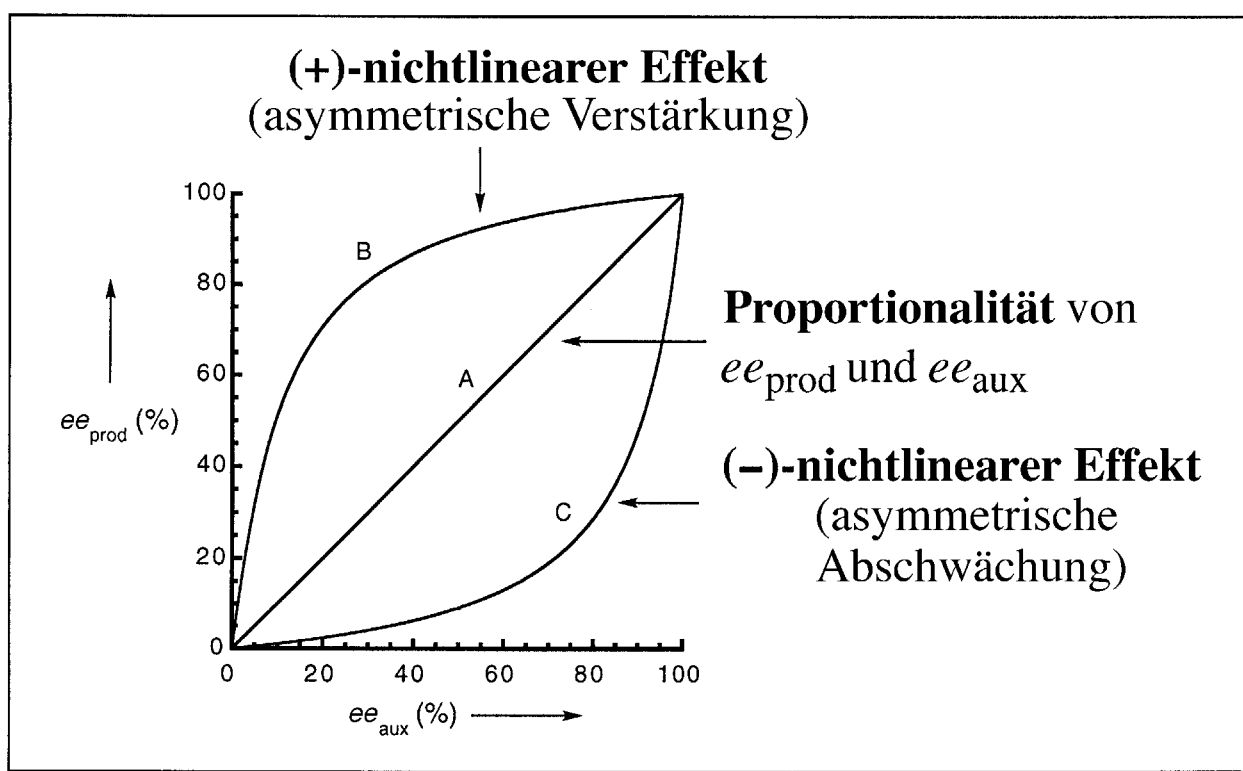
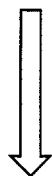


Enantioselective Katalyse mit nichtenantiomerenreinen chiralen Auxiliaren



Bei vielen enantioselectiven Reaktionen hängt
 ee_{prod} nicht linear von ee_{aux} ab.

Nichtlineare Effekte bei asymmetrischen Synthesen und stereoselektiven Reaktionen

Christian Girard und Henri B. Kagan*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Die frühen Organiker versuchten, die Anordnung der Atome in natürlichen Verbindungen nachzuvollziehen. Dabei entdeckten sie auch, wie geschickt die Natur chirale Substanzen herstellt. Vor allem die Bevorzugung eines bestimmten Enantiomers in lebenden Organismen erteilte ihnen eine Lektion über Perfektion. Die Entwicklung der asymmetrischen Synthese ermöglichte es, Methoden, Reagentien und Reaktionen zu entwickeln, um enantiomerenreine Substanzen zu erhalten – doch sind diese Arbeiten längst nicht abgeschlossen, und es sind noch viele Überraschungen zu erwarten. Kein Chemiker hätte vor 1986 erwartet, daß ein nicht enantiomerenreiner chi-

raler Hilfsstoff fast zu derselben Stereoselektion führen könnte, die mit dem enantiomerenreinen erreicht wird. Moleküle können sich in Lösung vielfältig verhalten; je nach Art des Moleküls oder seiner Umgebung kann Aggregation oder Organisation stattfinden. Diese Phänomene haben Einfluß auf den für ein Reaktionsprodukt zu erwartenden Enantiomerenüberschuß (*ee*). Die Abweichung der Beziehung zwischen den Enantiomerenüberschüssen des Hilfsstoffs oder Liganden und des Reaktionsprodukts von der Linearität bezeichnet man als nichtlinearen Effekt (NLE). Die NLEs bei asymmetrischen Synthesen und stereoselektiven Reaktionen spiegeln

molekulare Wechselwirkungen und die Komplexität von Reaktionsmechanismen wider; sie können genutzt werden, um mit nicht enantiomerenreinen, aber preiswerter herstellbaren chiralen Hilfsstoffen und Liganden Produkte hoher Enantiomerenreinheit zu erhalten. Darüber hinaus können die NLEs als Grundlage für Untersuchungsmethoden dienen, um Informationen über die subtilen Mechanismen zu erhalten, die für Enantioselektivität verantwortlich sind.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse

• Asymmetrische Synthesen • Asymmetrische Verstärkung • Autokatalyse • Chirale Auxiliare

1. Einleitung

Bereits in den frühen Jahren der Organischen Chemie erkannten Chemiker die Bedeutung der Chiralität in der Natur. Bald schon wurden Unterschiede in der biologischen Wirkung zweier Enantiomere entdeckt und die Bedeutung der bevorzugten oder ausschließlichen Bildung eines Enantiomers hervorgehoben. Untersuchungen an Enantiomeren-

gemischen deuteten wiederum auf Unterschiede im Verhalten der Racemate und der enantiomerenreinen Substanzen hin.

1848 zeigte Pasteur, daß Weinsäure je nach Herkunft die Polarisationssebene des polarisierten Lichts in verschiedene Richtungen dreht.^[1] Diese Entdeckung führte dazu, daß man die Polarimetrie nutzte, um Informationen über die Enantiomerenreinheit von Substanzen zu erhalten, da die Enantiomere entgegengesetzter absoluter Konfigurationen die Ebene des polarisierten Lichts um denselben Betrag drehen, aber mit unterschiedlichen Vorzeichen. Nichtracemische Mischungen aus Enantiomeren wurden nach dieser Methode analysiert und aus der resultierenden Drehung die relativen Anteile der einzelnen Komponenten bestimmt.^[2]

Allerdings wurden seitdem zahlreiche Ausnahmen von der Anwendbarkeit dieser Vorgehensweise gefunden. So ergaben Horeaus Arbeiten über 1-Ethyl-1-methylbernsteinsäure, daß dessen spezifischer Drehwert in Chloroform nicht linear von der Enantiomerenzusammensetzung abhängt.^[5] Dies wurde damit erklärt, daß sich über Wasserstoffbrückenbindungen diastereomere Assoziate bilden, die den nichtlinearen Zu-

[*] Prof. Dr. H. B. Kagan

Laboratoire des Réactions Organiques Sélectives
Institut de Chimie Moléculaire d'Orsay
Bâtiment 420, Université de Paris-Sud,
F-91405 Orsay Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 169-15-46-80
E-mail: kagan@icmo.u-psud.fr

Dr. C. Girard

Laboratoire de Vectorisation Moléculaire et Cellulaire
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris
11, rue Pierre et Marie Curie, F-75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)
E-mail: cgirard@ext.jussieu.fr

sammenhang zwischen dem Enantiomerenüberschuß (*ee*) der Säure und ihrer optischen Reinheit (*op*) bewirken. Bei der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel stellt man bei Messungen dieser optischen Eigenschaft eine streng lineare Beziehung fest (d.h. *ee* = *op*), da das Solvens in diesem Fall die Aggregation verhindert.

Das grundsätzliche Problem der Diastereomeren-Wechselwirkungen in der Lösung einer Mischung aus Enantiomeren ist 1974 von Horeau und Guetté diskutiert worden.^[6] Die physikochemischen Eigenschaften einer solchen Mischung können durch eine Änderung der Enantiomerenzusammensetzung beeinflusst werden. Zum Beispiel kann sich das ¹H-NMR Spektrum (in Lösung) einer racemischen Mischung von dem der enantiomerenreinen Verbindung unterscheiden, wie es erstmals von Uskokovic et al. für Dihydrochinin beschrieben wurde.^[7] 1996 wurde über die erste Auftrennung einer nichtracemischen Enantiomerenmischung durch fraktionierende Destillation berichtet.^[8] Isopropyltrifluorlactat ist über Wasserstoffbrückenbindungen stark assoziiert; es treten auch Änderungen der IR-Absorptionsbanden im flüssigen Zustand auf. Die Enantiomerenzusammensetzung einer nichtracemischen Mischung kann auch durch Chromatographie mit achiraler stationärer und mobiler Phase deutlich verändert werden. Es gibt dafür mehrere Beispiele, die mit diastereomeren Assoziaten in der mobilen und (oder) stationären Phase erklärt worden sind.^[9–14] Auch eine mathematische Simulation dieses Phänomens wurde durchgeführt.^[15]

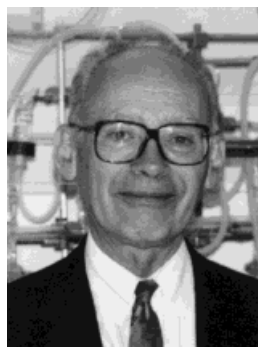
Das nichtideale Verhalten einer Enantiomerenmischung kann sich auch auf chemische Reaktionen in Lösung auswirken. Wynberg und Feringa legten 1976 basierend auf Symmetrieüberlegungen und Betrachtungen der Gibbs-Energie dar, daß die Umgebung eines gegebenen (*R*)-

Enantiomers unterschiedlich sein sollte, je nachdem, ob es in enantiomerenreinem Material oder einer racemischen Mischung vorliegt.^[16] Im zweiten Fall können (*R*)/(*S*)-Wechselwirkungen auftreten. Die Autoren stellten hierzu das folgende Prinzip vor: *When a chiral substance undergoes a reaction, the reaction rate and the product ratio will depend – inter alia – upon the enantiomeric excess present in the starting material.* Wynberg und Feringa fanden einige Fälle, die mit diesem Prinzip im Einklang sind: Die Diastereoselektivitäten der LiAlH₄-Reduktion von Campher, der McMurry-Kupplung von Campher und der *ortho*-Kupplung eines Phenolderivats wurden im enantiomerenreinen und im racemischen System verglichen; dabei wurden signifikante Unterschiede festgestellt. Die Reduktion von (+)-Campher und racemischem Campher lieferte Verhältnisse von Isoborneol zu Borneol von 90.2:9.8 bzw. 88.7:11.3. In ihrer Publikation finden sich allerdings weder Beispiele, bei denen der *ee*-Wert des chiralen Substrats von 0 oder 100 % verschieden wäre, noch eine Diskussion der quantitativen Veränderung der Diastereoselektivität in Abhängigkeit vom *ee*-Wert des Substrats.

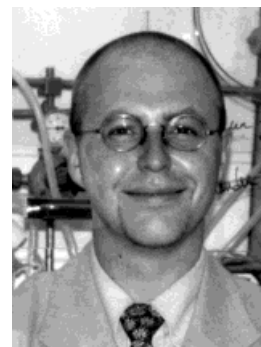
In der asymmetrischen Synthese wird ein benötigter chiraler Hilfsstoff immer nichtracemisch, vorzugsweise enantiomerenrein eingesetzt. Man könnte sich fragen, ob ein Enantiomerenüberschuß unter 100 % den *ee*-Wert des Produkts proportional erniedrigen wird oder ob der *ee*-Wert des Produkts aufgrund einer durch den *ee*-Wert des chiralen Hilfsstoffs hervorgerufenen Störung einen unvorhergesehenen Wert haben wird (wie in den Beispielen von Wynberg und Feringa). In der Praxis der asymmetrischen Synthese wurde diese Frage allerdings sehr selten gestellt.^[17] Erst seit 1986 sind quantitative Aspekte des Einflusses der Enantiomeren-

Henri B. Kagan wurde 1930 in Boulogne-Billancourt (Frankreich) geboren. 1954 schloß er sein Studium an der Sorbonne und an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris ab. Er promovierte als erster Student bei Prof. J. Jacques über modifizierte Steroide. 1962 begann er dann bei Prof. A. Horeau am Collège de France in Paris als Forschungsassistent, über Stereochemie und asymmetrische Synthesen zu forschen. 1965 arbeitete er als Forschungsassistent bei Prof. T. Mabry an der University of Texas, Austin (USA). Er wurde 1968 Assistenzprofessor an der Université de Paris-Sud, Orsay (Frankreich), wo er 1973 zum ordentlichen Professor ernannt wurde.

Kagan erhielt zahlreiche französische und internationale Preise und Auszeichnungen, wurde 1991 zum Mitglied der Académie des Sciences des Institut de France gewählt und ist seit 1993 Mitglied des Institut Universitaire de France.



H. B. Kagan



C. Girard

Christian Girard wurde 1966 in Grandes-Bergeronnes (Québec, Kanada) geboren. 1985 schloß er sein Studium am François-Xavier Garneau College mit dem Diplom in Health Sciences ab und studierte dann Chemie an der Université Laval (Québec, Kanada), wo er seinen B. Sc. (1988) und M. Sc. (1990) für Arbeiten an chinoiden Verbindungen bei Prof. P. Brassard erhielt. Er promovierte 1994 an der Université de Montréal (Kanada) bei Prof. S. Hanessian über die Verwendung von Samarium(II)-iodid in der Kohlenhydratchemie. Im selben Jahr erhielt er ein Chateaubriand-Postdoktorandenstipendium und ging zu Prof. H. B. Kagan an die Université de Paris-Sud, Orsay (Frankreich), wo er über nichtlineare Effekte in der asymmetrischen Synthese arbeitete. Ab 1996 arbeitete er als Postdoktorand bei Prof. J.-P. Genêt an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, wo er seit 1998 als Forschungsassistent tätig ist.

reinheit eines chiralen Hilfsstoffs auf den entsprechenden ee -Wert im Produkt diskutiert und experimentell untersucht worden.^[19] Dieser Aufsatz faßt die wesentlichen Ergebnisse dieses Forschungsgebiets zusammen^[20] und stellt Beispiele vor für die asymmetrische Katalyse, für die (nichtkatalysierte) asymmetrische Synthese und für diastereoselektive Reaktionen (mit chiralen Substraten).

2. Asymmetrische Katalyse

2.1. Die ersten Beispiele – 1986

Kagan, Agami et al. dachten 1986 über asymmetrische Synthesen nach, bei denen der verwendete chirale Katalysator oder Hilfsstoff nicht enantiomerenrein vorliegt.^[19] Die allgemein akzeptierte Annahme, daß der ee -Wert des Produkts (ee_{prod}) einer asymmetrischen Synthese in linearem Bezug zu dem des chiralen Hilfsstoffs (ee_{aux}) steht, stellten sie in Frage. Zur Beschreibung des experimentell erhaltenen ee -Werts (ee_{prod}) durch Korrektur des maximalen ee -Werts des Produkts (ee_0 , unter Verwendung des enantiomerenreinen chiralen Katalysators oder Hilfsstoffs) verwendet man üblicherweise Gleichung (1). Dieser lineare Zusammenhang ist

$$ee_{\text{prod}} = ee_0 ee_{\text{aux}} \quad (1)$$

für $ee_0 = 100\%$ als Kurve A in Abbildung 1 dargestellt. Gleichung (1) bezieht nur die höchste Enantioselektivität (ee_0) ein, die mit einem chiralen Hilfsstoff erreicht werden

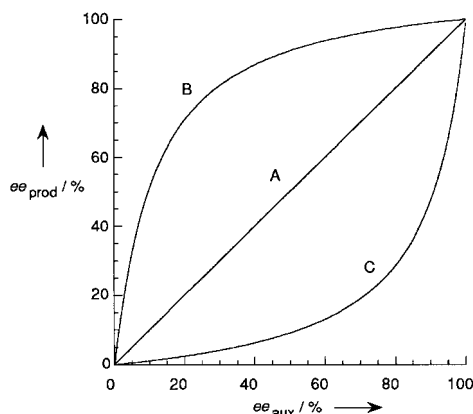


Abb. 1. Typische Kurvenverläufe für positive (B) und negative (C) nicht-lineare Effekte.

kann. Diese Linearität trifft man jedoch theoretisch nicht in Systemen an, die anderen Einflüssen unterliegen, etwa Wechselwirkungen zwischen den katalytischen Spezies. Wenn die Beziehung zwischen ee_{prod} und ee_{aux} nicht linear ist, kann man eine Kurve oberhalb (Kurve B, positiver nichtlinearer Effekt, abgekürzt als (+)-NLE) oder unterhalb (Kurve C, negativer nichtlinearer Effekt, abgekürzt als (–)-NLE) der Geraden erwarten (Abb. 1). Als Konvention werden hier alle Graphen von NLEs wie in Abbildung 1 dargestellt, unabhängig von der absoluten Konfiguration des Hilfsstoffs oder des

Produkts. Negative Koordinaten werden nicht berücksichtigt, außer wenn dies speziell benötigt wird.

Die in Abbildung 1 dargestellten Nichtlinearitäten können prinzipiell von einer Selbstassoziation der anfangs auftretenden chiralen Spezies oder deren Assoziation um eine Matrix herrühren, die zu diastereomeren Störungen führen. Diese Störungen sollten in Gleichung (1) als Korrekturterm eingehen, der die Beziehung zwischen ee_{prod} und ee_{aux} von der strengen Linearität abbringt. Gleichung (1) ist daher mit großer Vorsicht zu verwenden.

Um diese Hypothese zu prüfen, wurden 1986 drei Systeme betrachtet.^[19] Ergebnisse, die aus den dabei erhaltenen Daten abgeleitet werden konnten, zeigten deutlich, daß solche nichtlinearen Effekte in mehreren Fällen in Betracht gezogen werden müssen.^[20] Die erste untersuchte Reaktion war die asymmetrische Robinson-Anellierung (Hajos-Parrish-Wiechert-Reaktion^[25]) des Triketons **1** mit 3 Mol-% (*S*)-Prolin als Katalysator (Abb. 2). Trägt man den ee -Wert von (*S*)-Prolin (ee_{aux}) gegen den des *cis*-Ketols **2** (ee_{prod}) auf, so erkennt

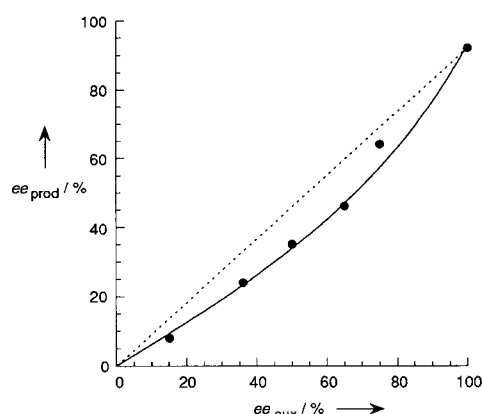
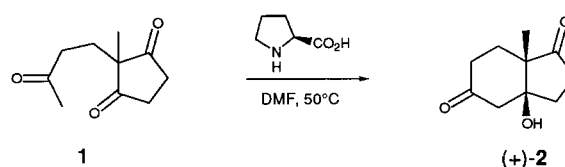


Abb. 2. (–)-NLE in der durch (*S*)-Prolin (3 Mol-%) katalysierten Hajos-Parrish-Wiechert-Reaktion von **1** zu **2**.

man einen leichten (–)-NLE. Als Ergebnis ihrer mechanistischen Untersuchungen schlugen Agami et al. vor, daß die Reaktion unter Bildung eines chiralen Enamins und nachfolgender Komplexierung durch ein Molekül des Katalysators verläuft. Dies wurde durch kinetische Modelle bestätigt, die für eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung bezüglich Prolin sprechen.^[26] Weiterhin wurde der (–)-NLE dadurch erklärt, daß, unter Annahme der Komplexe **3** als Intermediate, die Reaktion über die heterochiralen Komplexe zweimal schneller als über die homochiralen Komplexe verläuft (Abb. 3).

Bei der Sharpless-Epoxidierung^[27] von Geraniol **4** wurde bei diesen Untersuchungen ein anderer Effekt beschrieben:^[19] Verwendet man (*R,R*)-(+)-Diethyltartrat ((*R,R*)-(+)-DET)

homochirale Komplexe

heterochirale Komplexe

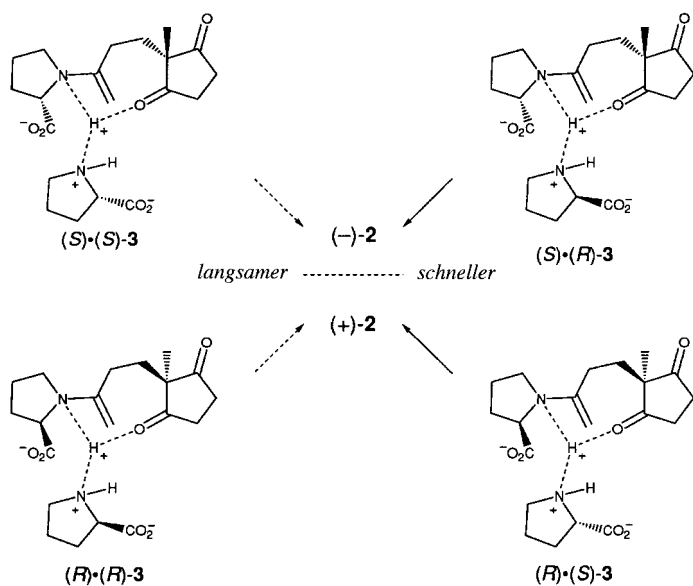


Abb. 3. Intermediäre Komplexe **3** bei der Hajos-Parrish-Wiechert-Reaktion von **1** zu **2**.

unterschiedlicher Enantiomerenreinheit, so stellt man bei der Reaktion einen positiven nichtlinearen Effekt fest (Abb. 4). Trägt man den Enantiomerenüberschuß des entstandenen Epoxids **5** (ee_{prod}) gegen den ee -Wert von (+)-DET (ee_{aux}) auf, so zeigt sich, daß er tatsächlich größer ausfällt als erwartet. Hier hilft eine dimere heterochirale Spezies, die weniger reaktiv und daher stabiler als ihr homochirales Gegenstück

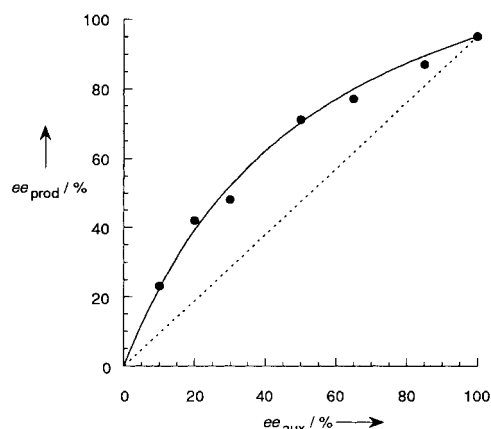
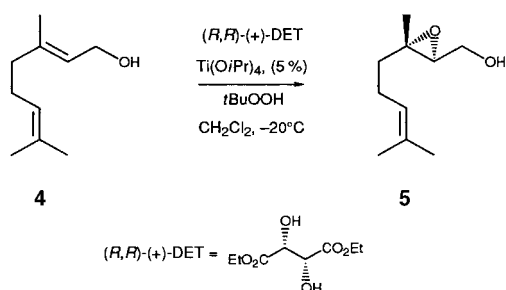


Abb. 4. (+)-NLE bei der Sharpless-Epoxidierung von Geraniol **4**.

ist, den (+)-NLE der Reaktion zu verstehen, da etwas racemisches DET im inaktiven Komplex zurückgehalten wird. Dies ist im Einklang mit dem Mechanismus der Sharpless-Epoxidierung, bei dem die Beteiligung eines aus zwei Tartrat-Einheiten aufgebauten, dimeren Komplexes angenommen wird.^[27b] Der (+)-NLE, der hier zum ersten Mal entdeckt wurde, ist später bei vielen Reaktionen festgestellt und von Oguni et al. als „asymmetrische Verstärkung“ bezeichnet worden.^[28]

Ein Wasser-modifiziertes Sharpless-Reagens wurde von Kagan et al. für die asymmetrische Oxidation von Sulfiden mit Hydroperoxiden entwickelt.^[29] Die Oxidierung von Methyl-*p*-tolylsulfid **6** zum Sulfoxid **7** verläuft vor dem Hintergrund der bislang diskutierten Ergebnisse unerwartet (Abb. 5). Die Beziehung zwischen den Enantiomerenüberschüssen läßt eindeutig einen (-)-NLE erkennen, aber dieser

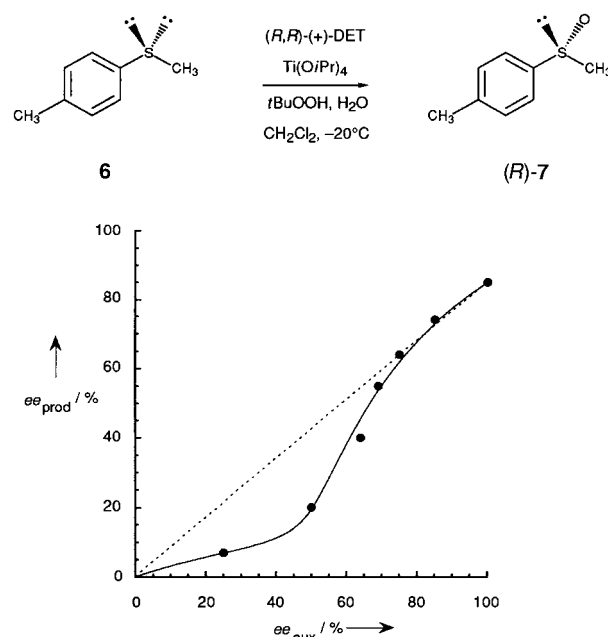


Abb. 5. (-)-NLE bei der asymmetrischen Oxidation von **6** mit einem chiralen Titanreagens.

Effekt beeinflusst die Enantioselectivität nur bis zu einem Wert von 70 % ee für das Diethyltartrat. Von da an überwiegt die lineare Beziehung, bis enantiomerenreines DET verwendet wird. Dieses ungewöhnliche Verhalten deutet auf eine ziemlich komplizierte Struktur des Wasser-modifizierten Reagens hin.^[30]

In diesen ersten Experimenten wurde das Verhalten von Gemischen enantiomerer Reagentien oder Katalysatoren aufgeklärt. Sie ergaben, daß einige komplexe und subtile Wechselwirkungen in Lösung unter Einbeziehung diastereomerer Spezies stattfinden. Analysiert man die Veränderung der Enantioselectivität der Reaktion, die durch Mischen unterschiedlicher Mengen der Enantiomere hervorgerufen wird, erhält man weitere Aufschlüsse über die Reaktion selbst. Die Suche nach nichtlinearen Effekten in einem gegebenen System könnte also als Untersuchungsmethode für die Natur der katalytischen oder der nicht abreagierenden Spezies in einer asymmetrischen Synthese genutzt werden.

2.2. Modelle und Prinzipien

Für ein besseres Verständnis und einen Einblick in das Verhalten des Katalysators während der Reaktion, die zu einem NLE führt, entwickelten Kagan et al. 1994 vereinfachte mathematische Modelle.^[31] Diese Modelle wurden bereits detailliert diskutiert^[31] und sollen hier daher nicht ausführlich erklärt werden, doch wollen wir die Systeme, Gleichungen und resultierenden Kurvenverläufe in diesem Abschnitt darstellen.

2.2.1. Das ML_2 -System

Das erste Modell beschreibt ein System, bei dem an einem Metallzentrum (M) einer reaktiven Spezies mit zwei chiralen Liganden (L_R und L_S) ein schneller Ligandenaustausch stattfindet: das ML_2 -System (Abb. 6). Die folgende Diskussion kann einfach auf ein $(ML)_2$ -System und auch auf eine

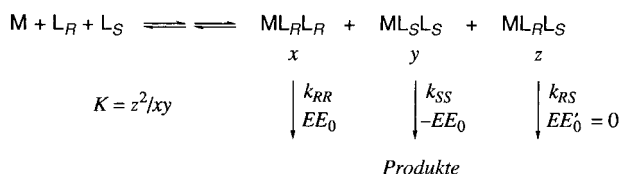


Abb. 6. Darstellung des ML_2 -Systems zur Erläuterung der NLEs.

reversible Dimerisierung in Abwesenheit eines Metallions (z. B. Assoziation über Wasserstoffbrückenbindungen) übertragen werden. Das Modell beruht auf der Annahme eines Fließgleichgewichts für die drei zu erwartenden Komplexe $ML_R L_R$, $ML_S L_S$ und $ML_R L_S$ (jeweils in den relativen Konzentrationen x , y und z), auf der Annahme eines abschließenden irreversiblen Reaktionsschritts mit den Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung k_{RR} , k_{SS} ($=k_{RR}$) und k_{RS} und auf einer Abhängigkeit nullter Ordnung bezogen auf das Substrat. Weiterhin bildet der *meso*-Katalysator ($ML_R L_S$) racemisches Produkt, während die homochiralen Komplexe zu enantiomerenreinen Produkten führen. Es ist einfach, den *ee*-Wert des Produkts in solch einem System abzuschätzen, wenn man die mathematische Formel verwendet, die das System beschreibt. Aus Gleichung (2) erhält man für jeden

$$EE_{\text{prod}} = EE_0 \cdot ee_{\text{aux}} \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} \quad (2)$$

Wert ee_{aux} einen errechneten *ee*-Wert für das Produkt (EE_{prod}), wenn man den maximalen Wert, der mit dem enantiomerenreinen Katalysator erreicht werden kann (EE_0), und die Parameter des Systems kennt. Die in dieser Gleichung neu eingeführten Parameter sind β und g . β beschreibt die relativen Anteile der Komplexe ($\beta = z/(x+y)$) und g die relative Reaktivität des heterochiralen gegenüber dem homochiralen Komplex ($g = k_{RS}/k_{RR}$).

Für $\beta = 0$ (kein *meso*-Katalysator) oder $g = 1$ (identische Reaktivitäten der hetero- und homochiralen Spezies) vereinfacht sich Gleichung (2) zu Gleichung (1), und es ergibt sich ein linearer Zusammenhang. In anderen Fällen ist der Korrekturfaktor $(1 + \beta)/(1 + g\beta) \neq 1$, und die Beziehung ist

nichtlinear. Ist der Faktor > 1 , weist das System einen (+)-NLE auf, dessen Ausmaß von der Größe dieses Faktors abhängt. Dies gilt für Fälle mit $g < 1$, wenn also ein weniger reaktiver heterochiraler Komplex vorliegt. Für $g > 1$ wird das System wegen der höheren Reaktivität des *meso*-Katalysators einen (–)-NLE aufweisen. Um Kurvenverläufe aus diesem Modell zu berechnen, ist es notwendig, die Gleichung nach ee_{aux} und den relativen Anteilen der Komplexe umzustellen, wobei die Variable $K = z^2/(xy)$ eingeführt wird (also die Gleichgewichtskonstante, falls die Komplexe sich während ihrer Bildung schnell ineinander umwandeln). Das Verhältnis β der hetero- und der homochiralen Spezies ist dann über Gleichung (3) zugänglich.

$$\beta = \frac{-Kee_{\text{aux}}^2 + \sqrt{-4Kee_{\text{aux}}^2 + K(4 + Kee_{\text{aux}}^2)}}{4 + Kee_{\text{aux}}^2} \quad (3)$$

Unter Verwendung der Gleichungen (2) und (3) kann man EE_{prod} berechnen und Kurvenverläufe nach diesem Modell zeichnen. In Abbildung 7 sind die Ergebnisse für $K = 9$ und

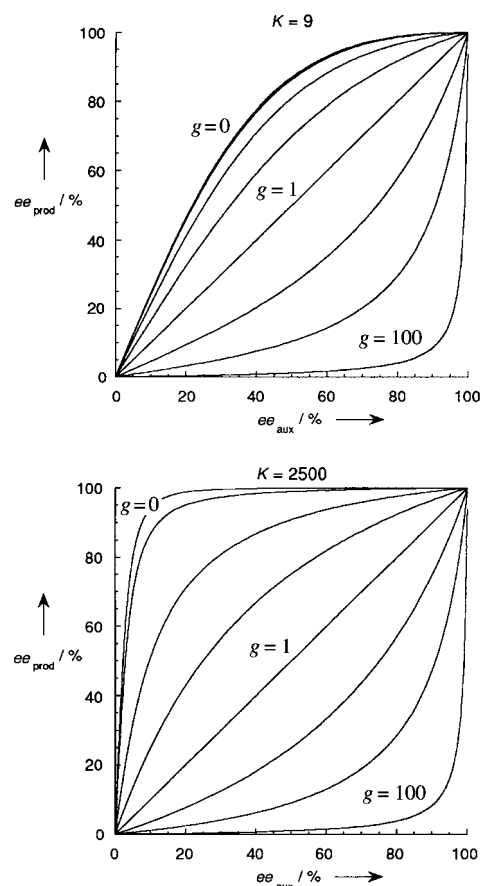


Abb. 7. Berechnete Kurvenverläufe des ML_2 -Systems für $K = 9$ und 2500.

2500 gezeigt. Die Kurvenverläufe wurden für verschiedene Werte von g berechnet. Eine Vereinfachung ergibt sich für die Fälle, in denen die Liganden in Komplexen statistisch verteilt sind, wodurch K den Wert 4 annimmt. Dadurch vereinfacht sich auch der Ausdruck für β , der nach Einbeziehung von Gleichung (3) durch $\beta = (1 - ee_{\text{aux}}^2)/(1 + ee_{\text{aux}}^2)$ gegeben ist. Nach Einführung dieser neuen Ausdrücke in Gleichung (2)

kann EE_{prod} aus der resultierenden Gleichung (4) berechnet werden.

$$EE_{\text{prod}} = EE_0 ee_{\text{aux}} \frac{2}{1 + g + (1 - g) ee_{\text{aux}}} \quad (4)$$

Der maximale (+)-NLE, der für dieses System erwartet werden kann, wird bei $g=0$ erreicht, wenn keine der heterochiralen Spezies reagiert. Linearität wird wieder für $g=1$ erreicht, während bei größeren g -Werten der NLE negativ wird. Die berechneten Kurven für dieses Modell sind in Abbildung 8 gezeigt.

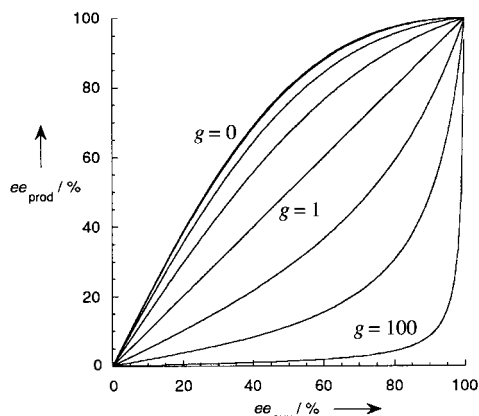


Abb. 8. Berechnete Kurvenverläufe des ML_2 -Systems bei einer statistischen Verteilung der Liganden.

Legt man das Modell der nichtstatistischen Verteilung zugrunde, also die Gleichungen (2) und (3), können oft gute Übereinstimmungen mit den experimentellen Daten erreicht werden.^[31] So entspricht bei der asymmetrischen Epoxidierung von Geraniol **4** der Kurvenverlauf, der den ermittelten Daten angenähert ist, den Werten $EE_0 = 95\%$, $K = 1000$ und $g = 0.35$ (Abb. 4). Dies bedeutet, daß der *meso*-Titankomplex weniger reaktiv ($g = k_{RS}/k_{RR} \approx 1/3$) und im Gleichgewicht stark angereichert ist ($K = z^2/(xy) = 1000$). Damit ist gezeigt, daß das Modell bei der Betrachtung von NLEs hilfreich sein kann und außerdem Parameter für die Diskussion der möglichen bei einer enantioselektiven Reaktion beteiligten Katalysatoren liefert.

Nützliche Weiterentwicklungen des ML_n -Modells wurden von Blackmond beschrieben.^[20] Die Autorin zeigte, daß aus diesen Modellen auch Vorhersagen über relative Reaktionsgeschwindigkeiten erhalten werden können. Vergleicht man diese mit den experimentellen Daten, so erhält man daraus einen unabhängigen Beweis für die Richtigkeit des postulierten Modells. Zum Beispiel müssen für die Berechnungen für das ML_2 -Modell die relativen Mengenverhältnisse (x, y, z) der drei in Abbildung 6 gezeigten Komplexe in Abhängigkeit von ee_{aux} für einen gegebenen Wert von K ermittelt werden. Daraus kann die Gesamtgeschwindigkeit einfach bestimmt und mit der des homochiralen Komplexes verglichen werden ($ee_{\text{aux}} = 100\%$). Diese Berechnungen wurden für den in Abbildung 4 gezeigten NLE durchgeführt und lassen eine starke Erniedrigung der Reaktionsgeschwindigkeit erkennen, wenn ee_{aux} erniedrigt würde. Wie man in den folgenden Beispielen noch oft sehen wird, geht ein (+)-NLE in der Regel auf Kosten der Produktbildungsgeschwindigkeit.

2.2.2. Das M^*L_2 -System

Ein dem zuvor besprochenen ML_2 -System sehr ähnliches Modell kann für die Fälle abgeleitet werden, in denen die Einführung chiraler Liganden an einem Metallzentrum an diesem selbst Chiralität hervorruft. In solch einem Modell entspricht der *meso*-Komplex $ML_R L_S$ (Abschnitt 2.2.1) jetzt $M^*L_R L_S$. Die Chiralität an M wird durch die sukzessive Einführung von Liganden erzeugt, was zuerst zu $M_R L_R$, $M_R L_S$, $M_S L_R$ und $M_S L_S$ führt. Diese reagieren mit weiterem L_R und L_S , was schließlich zur Bildung der vier in Abbildung 9

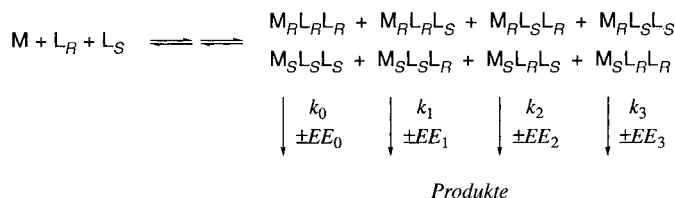


Abb. 9. Ein weiteres Modell für NLEs: das M^*L_2 -System.

gezeigten Enantiomerenpaare führt. In diesem Fall sind heterochirale Komplexe wie $M_R L_R L_S$ und $M_S L_S L_R$ Enantiomere. Jedes Stereoisomer in Abbildung 9 hat seine eigene Reaktivität (k_i) und Selektivität (EE_i) und wird damit zum endgültigen EE_{prod} beitragen. Mit denselben Annahmen, die für das ML_2 -System zugrundegelegt wurden, kann auch das M^*L_2 -Modell durch die Gleichungen (2) und (3) beschrieben werden. Allerdings werden die Parameter K , g und EE_0 anders definiert.

Dieses Modell kann auf Reaktionen wie die asymmetrische Robinson-Anellierung (Abschnitt 2.1, Abb. 2) angewendet werden. Die Intermediate, die Abbildung 3 zeigt, entsprechen dem M^*L_2 -Typ. In einem Komplex wie $M_R L_R L_S$ symbolisiert M_R die Bildung eines asymmetrischen Kohlenstoffzentrums mit (*R*)-Konfiguration während der Enaminbildung mit dem ersten Prolinmolekül (L_R); L_S ist das zweite Prolinmolekül, das in die Bildung des chiralen Komplexes einbezogen wird. In dieser besonderen Situation, in der nur vier Stereoisomere entstehen können, darf das System als ML_2 mit statistischer Verteilung betrachtet werden. Gleichung (4) liefert mit $EE_0 = 93\%$ und $g (=k_{RS}/k_{RR}) = 2$ einen den experimentellen Daten entsprechenden Kurvenverlauf. Genau dieser Wert wurde von Agami et al. in deren kinetischer Analyse der Reaktion bestimmt ($k_{\text{homo}}/k_{\text{hetero}} = 0.5$).^[26]

Die für ML_2 -Systeme aufgestellten Gleichungen können auch auf Fälle angewendet werden, in denen mit oder ohne Einfluß des Substrats $ML_R L_R$, $ML_S L_S$ und $ML_R L_S$ -Komplexe irreversibel zu ML_R und ML_S dissoziieren, wobei diese dann in den letzten irreversiblen Schritt der Katalyse einbezogen werden. Diese Näherung liefert gute Ergebnisse, soll an dieser Stelle aber nicht weiter diskutiert werden.^[31]

2.2.3. Das ML_3 -System

Denkbar ist auch ein Modell, bei dem Spezies wie ML_3 oder $(ML)_3$ katalytisch aktiv sind. Mindestens vier molekulare Einheiten sind hier für die Katalyse verantwortlich: $ML_R L_R L_R$, $ML_S L_S L_S$, $ML_R L_R L_S$ und $ML_S L_S L_R$. Alle dabei

gebildeten heterochiralen Komplexe sind chiral, und das enantiomerenangereicherte Produkt wird sowohl durch homo- als auch durch heterochirale Spezies gebildet (Abb. 10).

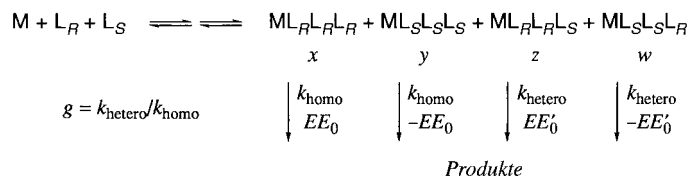


Abb. 10. Komplexere NLEs beim ML_3 -System.

Die Berechnung von EE_{prod} als Funktion von ee_{aux} ist hierbei allerdings wesentlich komplizierter. Die Annahme einer statistischen Verteilung der chiralen Liganden zwischen den vier Komplexen führt aber zu einer vereinfachten Funktion [Gl. (5)]. In dieser Gleichung entsprechen EE_0 und EE'_0 den

$$EE_{\text{prod}} = EE_0 ee_{\text{aux}} \frac{3 + 3g EE'_0/EE_0 + (1 - 3g EE'_0/EE_0) ee_{\text{aux}}^2}{1 + 3g + 3(1 - g) ee_{\text{aux}}^2} \quad (5)$$

Enantiomerenüberschüssen des Produkts, jeweils unter Verwendung der homochiralen und heterochiralen Komplexe mit 100 % *ee*. Der Parameter $g = k_{\text{hetero}}/k_{\text{homo}}$ ist wie beim ML_2 -System definiert. Abbildung 11 zeigt einige ausgewählte

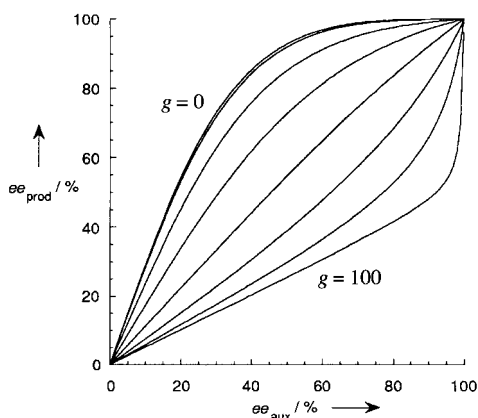


Abb. 11. Berechnete Kurvenverläufe des ML_3 -Systems mit $EE_0 = 100\%$ und $EE'_0 = 50\%$.

Kurvenverläufe für Beispiele, in denen die homochiralen Komplexe selektiver ($EE_0 = 100\%$) reagieren als ihre heterochiralen Pendanten ($EE'_0 = 50\%$).

Aus diesen Kurvenverläufen kann abgeleitet werden, daß bei einer höheren Reaktivität der homochiralen Komplexe ($0 < g < 1$) positive NLEs auftreten. Reagieren hingegen die weniger selektiven heterochiralen Komplexe schneller ($g > 1$), kommt es zu einem (–)-NLE. Falls jedoch die heterochiralen Komplexe enantioselektiver reagieren als die homochiralen, wird die Situation eine ganz andere sein: Wählt man $EE_0 = 50\%$ und $EE'_0 = 100\%$, so ergeben sich aus Gleichung (5) die in Abbildung 12 für verschiedene g -Werte gezeigten Kurvenverläufe. Für g -Werte < 1 lassen die Kurven ein ähnliches Verhalten wie in Abbildung 11 erkennen. Ein

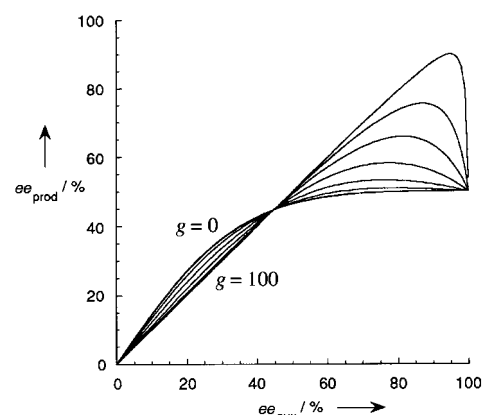


Abb. 12. Berechnete Kurvenverläufe des ML_3 -Systems mit $EE_0 = 50\%$ und $EE'_0 = 100\%$.

sehr interessantes Verhalten tritt in diesem mathematischen Modell aber für größere Werte von g auf. EE_{prod} kann bei niedrigerem ee_{aux} höher sein als für 100 % ee_{aux} , denn dann sinkt EE_{prod} auf den Wert von EE_0 (= 50 %). Das bedeutet: Falls ein System durch dieses Modell beschrieben werden kann, ist der teiltracemische chirale Hilfsstoff wesentlich effizienter als der enantiomerenreine!

2.2.4. Das ML_4 -System

In einem noch komplizierteren Szenario kann der Komplex bis zu vier chirale Liganden enthalten (ML_4 - oder $(\text{ML})_4$ -System). Die folgenden fünf Komplexe sind möglich: $\text{M}(\text{L}_R)_4$, $\text{M}(\text{L}_S)_4$, $\text{M}(\text{L}_R)_3\text{L}_S$, $\text{M}(\text{L}_S)_3\text{L}_R$ und $\text{M}(\text{L}_R)_2(\text{L}_S)_2$. Unter den Voraussetzungen, daß der $\text{M}(\text{L}_R)_2(\text{L}_S)_2$ -Komplex ein *meso*-Komplex ist (also racemisches Produkt bildet), daß es keine weiteren das M-Zentrum einbeziehenden Stereoisomere gibt und daß sich schließlich die Liganden statistisch auf das Zentrum verteilen, kann das Modell stark vereinfacht werden. Führt man die relativen Reaktivitäten der beiden heterochiralen Komplexe (g und f) ein und beachtet man die Enantioselektivitäten der enantiomerenreinen homochiralen (EE_0) und heterochiralen (EE'_0) Komplexe, so erhält man Gleichung (6). Kann keine statistische Verteilung der

$$EE_{\text{prod}} = \frac{1 + ee_{\text{aux}}^2 + 2g(1 - ee_{\text{aux}}^2)EE'_0/EE_0}{8EE_0 ee_{\text{aux}} (1 + ee_{\text{aux}})^4 + (1 - ee_{\text{aux}})^4 + 8g(1 - ee_{\text{aux}}^4) + 6f(1 - ee_{\text{aux}}^2)^2} \quad (6)$$

Liganden auf die vier Komplexe angenommen werden, so braucht man zwei weitere Parameter, um die relativen Anteile der vier Komplexe zu definieren.^[31]

Das ML_4 -Modell kann zum Beispiel effektiv das Verhalten des Katalysators beschreiben, der in der asymmetrischen Oxidation von Methyl-*p*-tolylsulfid **6** (Abb. 5) eingesetzt wird. So kann man aus den experimentellen Daten einen Kurvenverlauf ermitteln, bei dem die verwendeten Parameter für eine aktive, aber wenig selektive heterochirale Spezies und für die Vorherrschaft eines wenig aktiven *meso*-Komplexes stehen. Auf der Grundlage des ML_4 -Modells können ziemlich komplizierte Kurvenverläufe erzeugt werden. Als Beispiele sind in Abbildung 13 zwei dreifach geschwungene Kurven gezeigt.^[31]

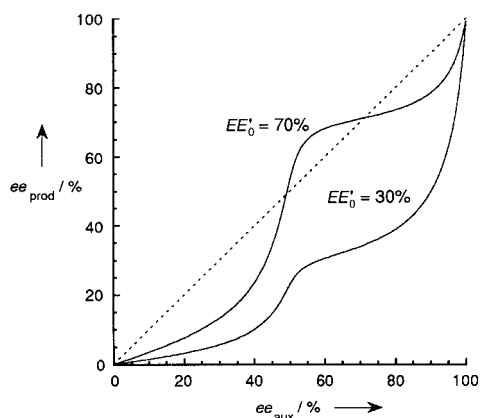


Abb. 13. Berechnete Kurvenverläufe des ML_4 -Systems mit $EE'_0 = 30$ oder 70% , $K = 1000$, $K' = 1$, $g = 10$ und $f = 100$.

2.2.5. Der Reservoir-Effekt

Die Verwendung teileracemischer chiraler Liganden in der asymmetrischen Synthese kann über die Bildung diastereomerer Komplexe zu Störungen führen. Es ist nicht möglich, solche Störungen im Katalysezyklus allein aus dem Verhalten des aus einem enantiomerenreinen Liganden hergestellten Katalysators abzuleiten. Zu einer adäquaten Beschreibung des Systems ist eine detailliertere Analyse notwendig und ein Modell, in dem aktive und inaktive Katalysatorkomplexe betrachtet werden. Das im folgenden vorgestellte Modell basiert auf der Bildung dieser beiden Katalysatortypen (Abb. 14).

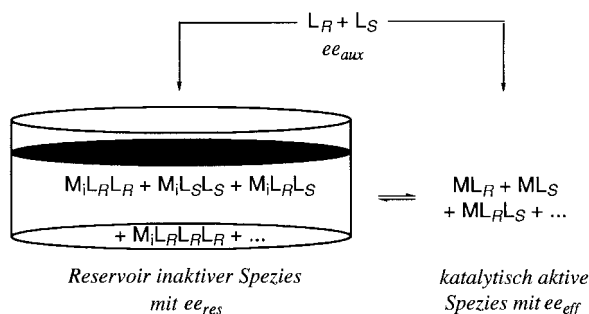


Abb. 14. Ein großer Pool unproduktiver Komplexe: Das Reservoir-Effekt-Modell. ee_{res} und ee_{eff} beziehen sich auf die Gesamtheit der Liganden.

Wenn eine molare Menge eines Liganden mit definiertem ee_{auX} die verschiedenen Spezies bildet, so kann ein Teil (α) davon in ein Reservoir unproduktiver Komplexe mit dem ee -Wert ee_{res} überführt werden. Dieser Vorrat an unproduktiven Komplexen wird den resultierenden ee -Wert des aktiven Teils des Katalysators dahingehend beeinflussen, daß ein neuer ee -Wert für den Anteil $1 - \alpha$ des Katalysators erhalten wird, den man den effektiven Enantiomerenüberschuß (ee_{eff}) nennt. Dieser Wert kann nach Gleichung (7) berechnet werden. Ein

$$ee_{eff} = \frac{ee_{auX} - \alpha ee_{res}}{1 - \alpha} \quad (7)$$

solches Reservoir kann über verschiedene Prozesse gebildet werden. So kann eine Aggregation stattfinden, bevor oder während im Katalysezyklus das Fließgleichgewicht erreicht wird. Die Komplexe werden dann in inaktiven oligomeren

Spezies „gespeichert“, wobei diejenigen mit geringeren Aggregationsgraden als Katalysatoren oder deren Vorstufen fungieren. Ein Reservoir racemischer Zusammensetzung kann noch einfacher erhalten werden durch die Bildung von Heterodimeren (*meso*), die thermodynamisch stabil und katalytisch inaktiv sind. Die meisten der in diesem Aufsatz vorgestellten (+)-NLEs können auf diese Weise erklärt werden. In diesem vereinfachten Modell ersetzt ee_{eff} ee_{auX} in Gleichung (1) und liefert damit eine gute Näherung an die experimentellen Daten.^[31]

Die Modelle, die in Abschnitt 2.2 vorgestellt wurden, können sehr nützlich sein, um das Verhalten von Katalysatoren zu verstehen. Die mathematischen Ausdrücke werden hier verwendet, um quantitative Parameter für die verschiedenen oligomeren Spezies, die in Lösung vorliegen, zu bestimmen. Dieser Ansatz ist eine rein mathematische Interpretation der experimentellen Befunde. In den folgenden Abschnitten werden einige der Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen dargestellt, die sich auf die Suche nach nichtlinearen Effekten in der asymmetrischen Synthese beziehen haben.

2.3. Enantiomere Katalysatoren

2.3.1. Addition von Organozinkverbindungen an Aldehyde

Eine nützliche Methode, Carbonylverbindungen zu alkylieren, ist die Verwendung von Organozinkverbindungen in Kombination mit einem Katalysator, ohne den die Reaktion nicht stattfindet. Während ihrer Arbeiten zur Alkylierung von Benzaldehyd **8** mit Diethylzink entdeckten Oguni et al. 1988 einen nichtlinearen Effekt bei der Verwendung von chiralen β -Aminoalkoholen als Katalysatoren.^[28] Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse solcher Alkylierungen in Gegenwart verschiedener chiraler Aminoalkohole. Alle diese Katalysatoren hatten bei dieser Reaktion (+)-NLEs zur Folge (von den Autoren als „asymmetrische Verstärkung“ bezeichnet). In Abbildung 15 (wie auch in allen anderen Abbildungen dieses Aufsatzes) werden ee_{prod} willkürlich positive Werte zugewiesen, auch wenn hier mit (–)-PDB (oder (–)-DDB) und (+)-P_yDB Alkohole entgegengesetzter absoluter Konfiguration erhalten werden. Der (+)-NLE wurde von den Autoren mit der Bildung dimerer Spezies in Lösung erklärt. Dies bestätigten kryoskopische Molekülmassenbestimmungen der Katalysatoren, die bei Reaktionen von Diethylzink mit enantiomerenreinem und racemischem PDB gebildet wurden. Weiterhin ergaben kinetische Experimente, daß Reaktionen unter Verwendung eines Katalysators, der mit PDB von 60% ee hergestellt wurde, 5.5mal so schnell verliefen, als wenn racemisches PDB eingesetzt wurde.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann angenommen werden, daß Dimere, ähnlich den im vorherigen Abschnitt diskutierten, an der Verstärkung des ee_{prod} -Werts beteiligt sind. Bei der Alkylierung mit Diethylzink kann folglich angenommen werden: Wenn Dimere gebildet werden, wird das Nebenantiomer des Katalysators in der weniger reaktiven, heterochiralen Spezies gebunden, und somit kann das homochirale, angereicherte Dimer in der Reaktion als aktives

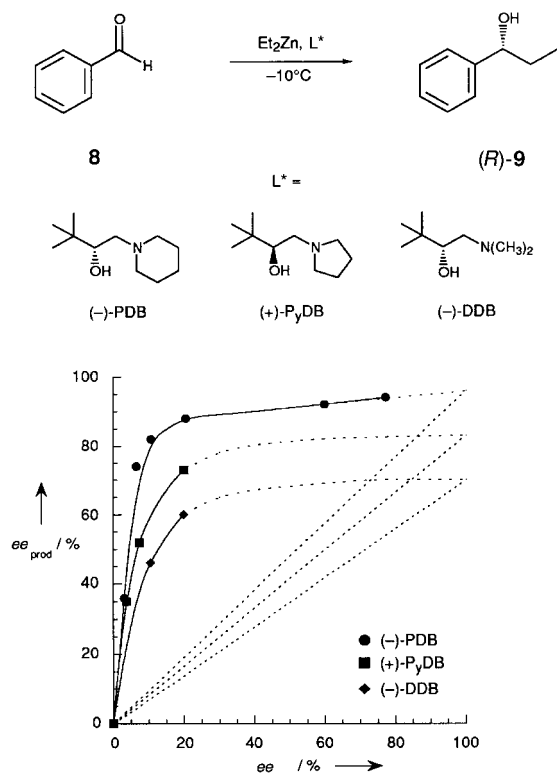


Abb. 15. (+)-NLEs bei der durch Aminoalkohol-Liganden L^* (2 Mol-%) katalysierten Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8** in *n*-Hexan.

Agens oder dessen Vorstufe wirken. Ogunis System, bei dem PDB verwendet wird (Abb. 15), kann als ML_2 -Modell mit $EE_0 = 94\%$, $K = 4000$ und $g = 0.015$ ($k_{\text{RS}}/k_{\text{RR}} \approx 1.5/100$) beschrieben werden, was wiederum die geringere Aktivität und die Anreicherung der heterochiralen katalytischen Spezies belegt. Wird an dieser Stelle das Reservoir-Effekt-Modell verwendet, so kann der Kurvenverlauf mit ähnlichen Parametern an die Meßwerte angepaßt werden ($EE_0 = 94\%$, $ee_{\text{res}} = 0\%$ und $\alpha = 0.87$).

1989 veröffentlichten Noyori et al. mechanistische Studien zur katalytischen Addition von Organozinkverbindungen an Aldehyde.^[32a] Auch sie stellten einen starken (+)-NLE fest, wenn sie $\text{(-)-3-exo-(Dimethylamino)isoborneol}$ ((-)-DAIB) unterschiedlicher Enantiomerenreinheit als Katalysator einsetzten (Abb. 16). Dieser Effekt ist noch ausgeprägter als der zuvor erwähnte; die maximale Enantioselektivität der Reaktion wird schon bei einem sehr geringem ee -Wert von DAIB erreicht (●). Bei der Umsetzung von **8** zu (*S*)-1-Phenylpropanol kann dieses demnach mit einem sehr unreinen Katalysator (15% ee) in hoher Enantiomerenreinheit (95% ee) hergestellt werden. Ein ähnlicher, aber weniger ausgeprägter Effekt wurde auch festgestellt, wenn man Dimethylzink bei der Alkylierung verwendete (■). Die Autoren schlugen vor, daß dieser starke (+)-NLE auf der Selbstassoziation des chiralen Reagens beruht, das in der Reaktion der Organozinkverbindung mit (-)-DAIB gebildet wird. Der DAIB-Zink-Komplex dimerisiert, wie in Abbildung 17 gezeigt. Setzt man ein Gemisch aus (-)-DAIB und (+)-DAIB ein, so bilden sich zwei Arten dimerer Spezies: homochirale ((-)-DAIB)_2 und ((+)-DAIB)_2 und heterochirale $\text{((-)-DAIB)(+)-DAIB}$. Dabei

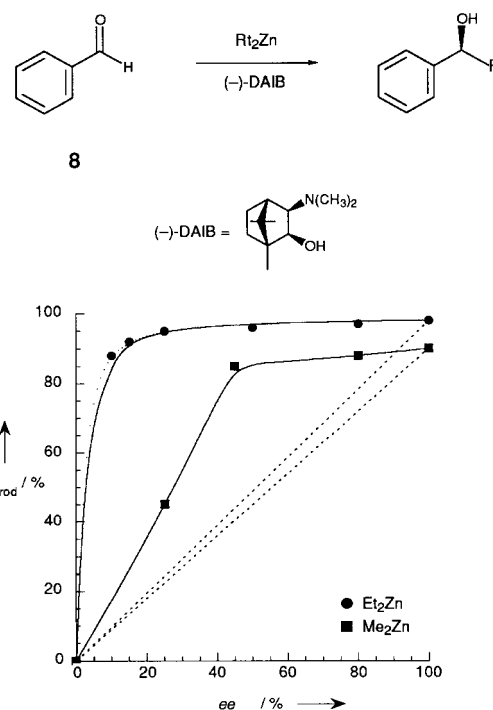


Abb. 16. (+)-NLEs bei der durch DAIB (8 Mol-%) katalysierten Addition von Dialkylzinkverbindungen an Benzaldehyd **8** in Toluol.

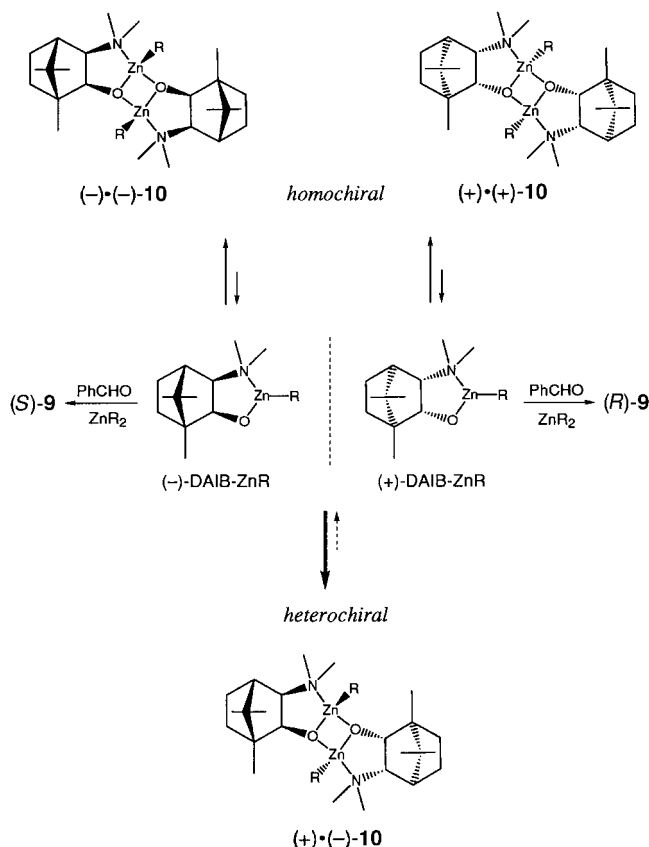


Abb. 17. Homochirale und heterochirale Dimere, die aus dem DAIB-Alkylzink-Reagens gebildet werden.

beziehen sich die Vorzeichen auf die Enantiomere des chiralen Liganden, der in diesem Komplex enthalten ist. Die enantiomeren Monomere DAIB-ZnR ($\text{R} = \text{Me}$ oder Et) sind

bei dieser Reaktion die aktiven Katalysatoren, und jeder wird vornehmlich ein Enantiomer des Alkohols **9** produzieren.

In einer Untersuchung über den Einfluß der eingesetzten Katalysatormenge auf die Reaktionsprodukte wurde (–)-DAIB mit 14% *ee* verwendet und der *ee*_{prod}-Wert von (S)-**9** als Funktion der relativen Stoffmenge (Mol-%) des Katalysators untersucht (Abb. 18). Aus den Ergebnissen wurde für die

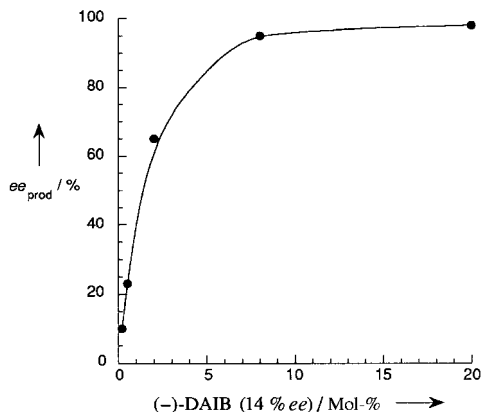


Abb. 18. Abhängigkeit von *ee*_{prod} für (S)-**9** von der verwendeten Menge an (–)-DAIB (14% *ee*) bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8**.

homochirale Katalysatorvorstufe eine 1200mal größere Cyclenzahl als für die heterochirale abgeschätzt.

Die Existenz und das Verhalten der dimeren Spezies wurde in zahlreichen Experimenten bestätigt. Kryoskopische Molekülmassenbestimmungen ergaben z. B., daß die DAIB-ZnR-Spezies in Lösung dimer vorliegen. Durch NMR-Messungen an homochiralen und heterochiralen Reagentien erhielt man Einblicke in die relative Stabilität der dimeren Organozinkverbindungen: Nach Zugabe von Benzaldehyd wurden im NMR-Spektrum des homochiralen (–)·(–)-**10** merkbare Änderungen festgestellt, wohingegen das Spektrum des heterochiralen Komplexes (+)·(–)-**10** unverändert blieb, was für eine höhere Stabilität spricht.

Die Unterschiede wurden durch Röntgenkristallstrukturanalysen der jeweiligen Dimere aufgeklärt, die man aus der Reaktion von Dimethylzink mit den chiralen Katalysatoren erhalten hatte (Abb. 19). Die homochiralen Spezies (–)·(–)-**10** (R = CH₃) sind C₂-symmetrisch und haben einen viergliedrigen Zn₂O₂-Ring, was zu einer *syn*-Beziehung zwischen den Methylgruppen an den Zinkatomen führt. Dieser Ring ist relativ zum DAIB-Zn-System „endo-anelliert“. Das heterochirale Dimer (+)·(–)-**10** (R = CH₃) weist auch einen Zn₂O₂-Ring auf, der ebenfalls an die Struktur „endo-anelliert“ ist, wobei aber die Methylgruppen an den Metall-Zentren sowie die DAIB-Fragmente zueinander *anti* angeordnet sind, was die höhere thermodynamische Stabilität dieser Dimere erklärt. Von derselben Arbeitsgruppe wurden diese Ergebnisse später durch Ab-initio-Berechnungen an einfacheren Modellsystemen vervollständigt.^[32b]

Wendet man das ML₂-Modell auf die von Noyori et al. durchgeführten Reaktionen mit DAIB an, so ergeben sich für einen Kurvenverlauf, der den experimentellen Daten entspricht, die Werte *EE*₀ = 98%, *K* = 5000 und *g* = 0.01 (*k*_{RS}/*k*_{RR} ≈ 1/100). Diese Ergebnisse können auch nach dem

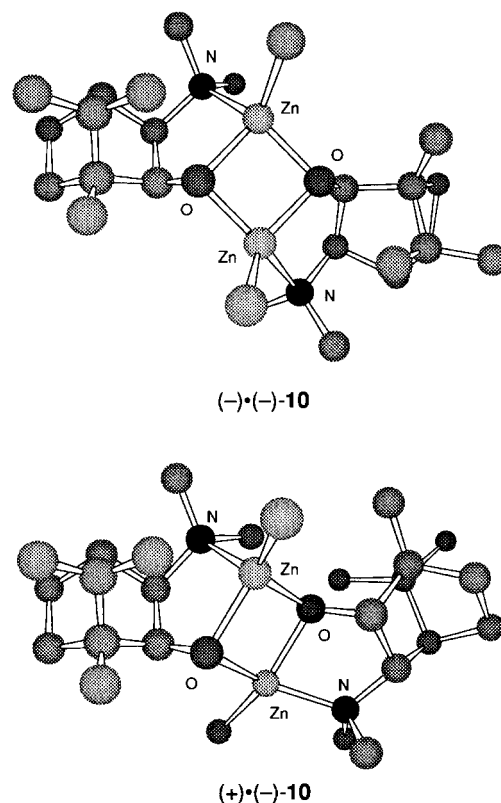


Abb. 19. Dreidimensionale Modelle der Dimere von (–)-DAIB-Methylzink: (–)·(–)-**10** (homochiral) und (–)·(+)-**10** (heterochiral).

Reservoir-Effekt-Modell analysiert werden, dabei wird das System mit *EE*₀ = 98%, *ee*_{res} = 0% und *α* = 0.88 noch besser beschrieben. Die Werte, die hieraus ermittelt werden können, bestätigen die höhere Stabilität (*k*_{RS}/*k*_{RR} ≈ 1/100) der heterochiralen Komplexe und ihr zahlenmäßiges Übergewicht gegenüber den homochiralen (*K* = 5000).

Auch Bolm et al. haben sich mit der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8** beschäftigt, doch verwendeten sie als chiralen Katalysator einen substituierten Pyridinalkohol (Abb. 20).^[33] Die Ethylierung von **8** zu (R)-1-Phenylpropanol (R)-**9** verlief mit 5 Mol-% des Katalysators sehr effizient. Bei Verwendung des Pyridinkatalysators in unterschiedlicher Enantiomerenreinheit stellten die Autoren einen (+)-NLE fest, wie in Abbildung 20 gezeigt ist.

(R)-cat-ZnEt und (S)-cat-ZnEt können in Lösung unter Bildung der homochiralen Dimere (R)·(R)-**11** und (S)·(S)-**11** und der heterochiralen Spezies (R)·(S)-**11** wechselwirken (Abb. 21). Wenn hierbei der heterochirale Komplex gegenüber dem homochiralen bevorzugt wird, bedingt der Effekt der Abtrennung des Nebenantionomers aus der Reaktionsmischung einen Netto-Anstieg des *ee*-Werts des chiralen Katalysators, was zu diesem starken (+)-NLE führt.

Bolm et al. stellten bei der Behandlung des Pyridinalkohols mit einem Überschuß an Diethylzink die Bildung eines weißen Niederschlags fest. Beginnt man mit einem (R)-Katalysator mit 50% *ee*, filtriert den entstehenden Niederschlag ab und hydrolysiert dann sowohl die Mutterlauge als auch den Niederschlag, so erhält man zwei Fraktionen des Katalysatorliganden. Diejenige, die man aus dem kristallinen Material erhält, entspricht 74% des Ausgangsmaterials und

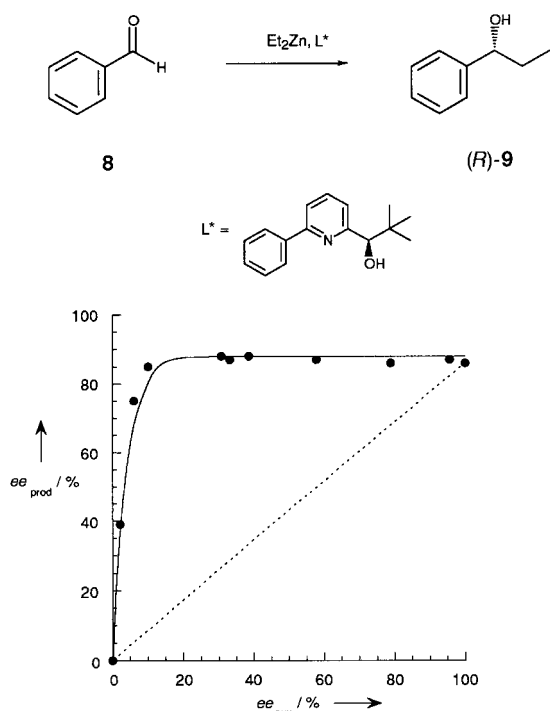


Abb. 20. (+)-NLEs bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8** unter Verwendung eines Pyridinalkohols als Katalysator.

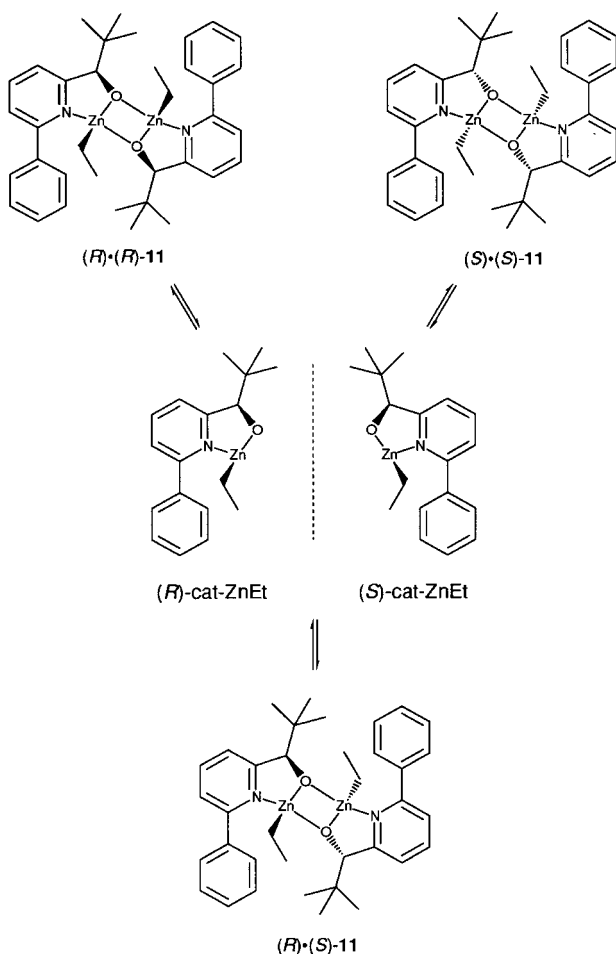


Abb. 21. Die unterschiedlichen Dimere **11**, die in Lösung aus den enantiomeren Pyridinalkohol-Ethylzink-Reagentien gebildet werden.

weist einen *ee*-Wert von 44 % auf. Dagegen hat der aus dem Filtrat zurückisolierte Ligand (26 % Ausbeute) einen *ee*-Wert von 84 %. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf die Anreicherung des Hauptenantomers in der Mutterlauge durch bevorzugtes Ausfällen des *meso*-Komplexes, was für eine höhere Stabilität dieser Spezies spricht.

Als man unabhängig voneinander den (*R*)-Katalysator und seine racemische Form fällen wollte, erwies sich der Niederschlag aus dem enantiomerenreinen Pyridinalkohol als sehr instabil, während der stabilere aus dem racemischen Gemisch isoliert werden konnte. Die Struktur des kristallinen Feststoffs wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestimmt: Es handelt sich um einen zweikernigen, C_2 -symmetrischen Zinkkomplex, das heterochirale Dimer (*R*)·(*S*)-**11** (Abb. 22). Die

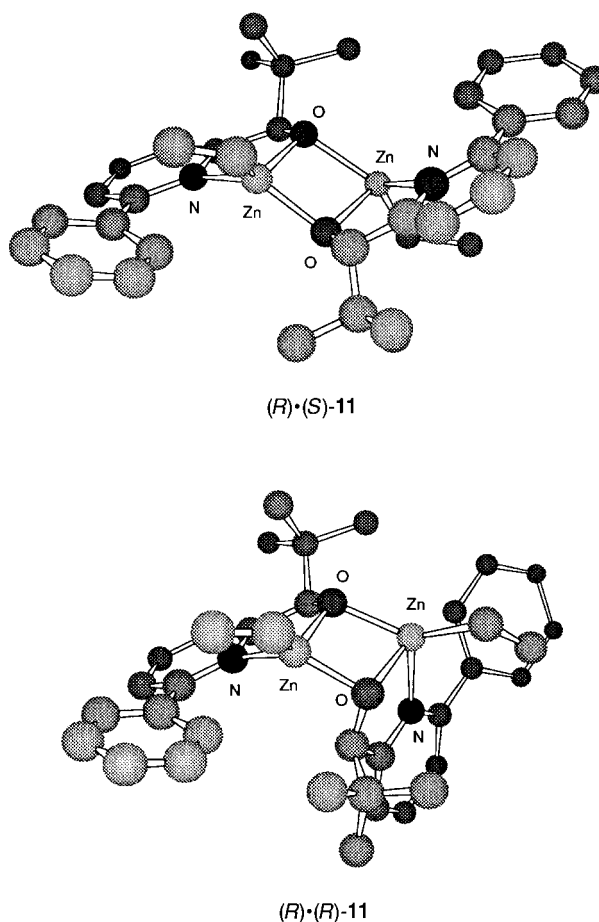


Abb. 22. Struktur der dimeren Spezies (*R*)·(*S*)-**11** im Kristall und vermutete Struktur von (*R*)·(*R*)-**11**.

Ethyl- und *tert*-Butyl-Substituenten an jeder Untereinheit stehen *syn* zueinander, aber, bedingt durch die gesamte Symmetrie, *anti* zu den Substituenten in der anderen Untereinheit der Gesamtstruktur. Auch die vermutete Struktur des homochiralen Dimers ist in Abbildung 22 gezeigt. Der Komplex (*R*)·(*R*)-**11** ist C_2 -symmetrisch und enthält ebenfalls den Zn_2O_2 -Ring. Die Alkylketten der Untereinheiten stehen auch hier *syn* zueinander, aber der Komplex bildet einen molekularen Hohlraum. Die durch diese Geometrie bedingte sterische Überfrachtung sowie die Tatsache, daß die Zinkatome

auf der konvexen Oberfläche dieses Dimers gut zugänglich sind, erklären, warum das homochirale Dimer weniger stabil und reaktiver gegenüber Luft und Feuchtigkeit ist.

Die dimere Struktur konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Beim Feststoff, der aus dem reinen (*R*)-Katalysator isoliert wurde, gab es keine eindeutigen Hinweise auf solche dimeren Spezies, da der Moleküllionenpeak im Massenspektrum eine sehr geringe Intensität hat. Wenn also das Homodimer überhaupt gebildet wird, ist seine Stabilität sehr gering. Die exakte Struktur wurde nicht ermittelt, doch die NMR-Spektren der homo- und der heterodimeren Spezies unterscheiden sich.

Ein weiteres Beispiel für derartige nichtlineare Effekte sind die Arbeiten von Kellogg et al., bei denen Derivate und Analoga von Ephedrin als Katalysatoren verwendet wurden.^[34] Die Reaktionen wurden mit 5 Mol-% *N*-Methylephedrin (NME), *N*-Methylephedrindisulfid (NMED) und *N*-Methylephedrinthiolhydrochlorid (NMET·HCl) durchgeführt (Abb. 23). Die Ethylierung von Benzaldehyd **8** unter

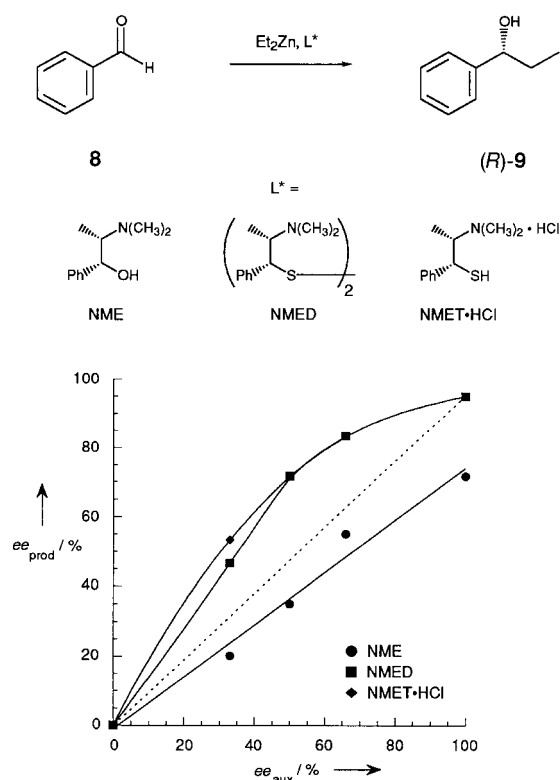


Abb. 23. NLEs bei der 1,2-Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8**, katalysiert durch Derivate und Analoga von Ephedrin (5 Mol-%, Toluol, –20 °C).

diesen Bedingungen lieferte in allen Fällen den Alkohol (*R*)-**9**. Bei Verwendung von NME wurden keine starken Abweichungen von der linearen Beziehung zwischen dessen *ee*-Wert und dem von (*R*)-**9** festgestellt. Wenn aber NMED oder NMET·HCl verwendet wurden, so fand man in beiden Fällen einen deutlichen (+)-NLE.

Um den Unterschied zwischen den Katalysatoren zu verstehen, wurden mit NME und NMET·HCl nach der Reaktion mit verschiedenen Mengen Et₂Zn kryoskopische

Molekülmassenbestimmungen durchgeführt. Mit einem Äquivalent Diethylzink scheinen in beiden Fällen oligomere Strukturen in Lösung vorzuliegen. Aus den Ergebnissen wurde abgeleitet, daß NME zu gleichen Teilen dimere und tetramere Strukturen hervorbringt, während man mit NMET·HCl nur die Masse des tetrameren Komplexes ermittelte. Die Zugabe eines weiteren Äquivalents Diethylzink führte zu einem vollständigen Zusammenbruch der oligomeren Strukturen; für beide chiralen Verbindungen wurden nur Monomere gefunden. Wenn ein NLE nachgewiesen werden soll, so die Autoren, müßten die heterochiralen (*meso*-)Aggregate im Unterschied zu den hier untersuchten homochiralen Aggregaten stabil gegenüber einem Überschuß an Diethylzink sein, der zu einer Aggregations-induzierten Anreicherung des Hauptenantomers im Katalysator führt.

2.3.2. 1,4-Addition von Organozinkverbindungen

Die Verwendung von Alkylzinkverbindungen ist nicht auf die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen 1,2-Additionen beschränkt, sondern ist auch bei 1,4-Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen möglich. Hierzu verwendet man eine Dialkylzinkverbindung, einen chiralen Katalysator und katalytische Mengen an Nickel(II), um die Reaktion asymmetrisch zu führen.

Bolm und Mitarbeiter haben diese Reaktion mit einem Pyridinalkohol als Katalysatorvorstufe untersucht (Abb. 24).^[35]

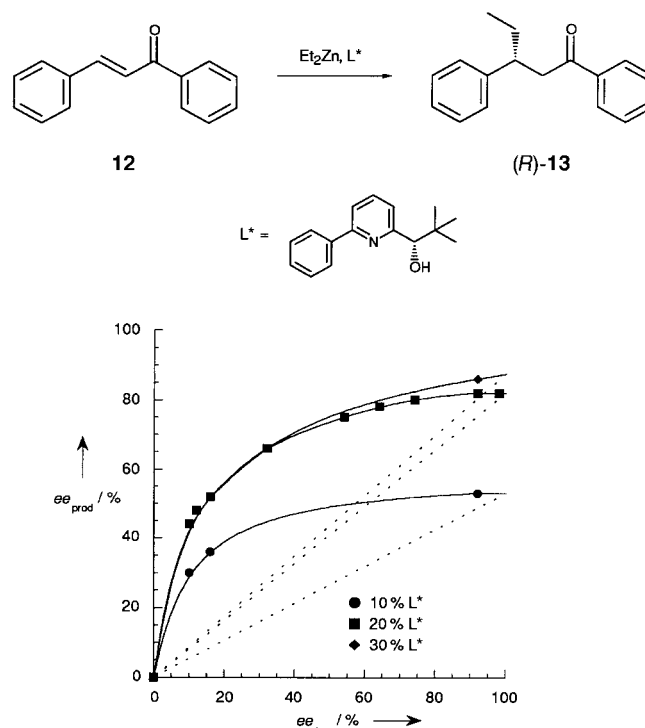


Abb. 24. (+)-NLEs bei der durch einen Pyridinalkohol (20 Mol-%) katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von Diethylzink an Chalkon **12** (1 Mol-% [Ni(acac)₂], Acetonitril, –30 °C).

Die Addition von Diethylzink an Chalkon **12** in Gegenwart von 20 Mol-% des Katalysators und 1 Mol-% [Ni(acac)₂] bietet einen effizienten Zugang zum Keton (*R*)-**13** (acac =

Acetylacetonat). Wurde der Katalysator in verschiedenen Enantiomerenüberschüssen unter diesen Bedingungen eingesetzt, so stellte man einen starken (+)-NLE fest. Ferner hat die Menge des verwendeten Katalysators einen Einfluß auf den resultierenden Kurvenverlauf: Während 30 Mol-% im wesentlichen denselben Verlauf wie 20 Mol-% bedingen (Kurven \blacklozenge bzw. \blacksquare), erhält man für kleinere Katalysatormengen (10 Mol-%, Kurve \bullet) eine geringere Enantioselectivität und einen veränderten Kurvenverlauf.

Der positive Einfluß der Katalysatorkonzentration wurde in Experimenten mit verschiedenen Stoffmengen (Mol-%) des chiralen Pyridinliganden bestätigt, der mit 16 % *ee* vorlag. Die Ergebnisse sind in Abbildung 25a gezeigt; die Auftra-

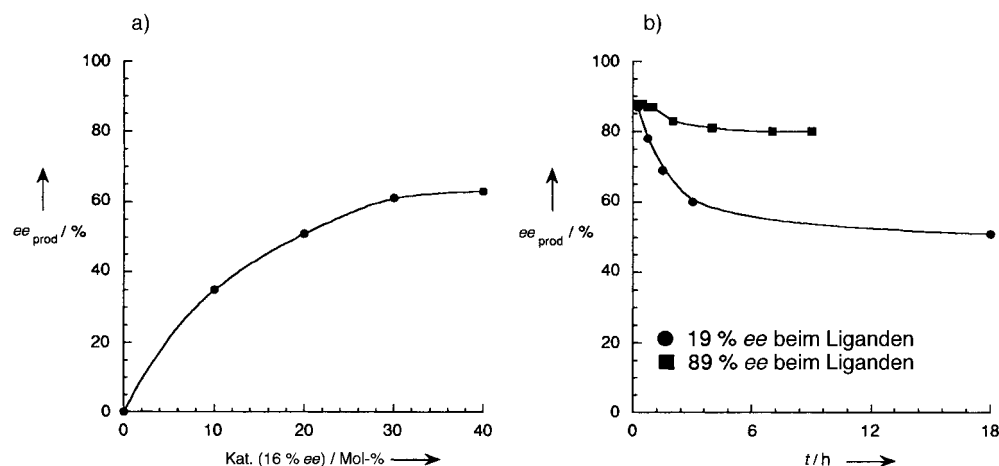


Abb. 25. *ee*-Wert des Produkts (*R*)-**13** in Abhängigkeit von a) der Menge des Pyridinalkohols (16 % *ee*) und b) der Reaktionszeit mit dem Liganden in 19 und 89 % *ee*.

gung gegen den *ee*-Wert des Produkts läßt deutlich die erhöhte Selektivität bei Verwendung größerer Mengen der katalytisch aktiven Spezies erkennen, die bei 30–40 Mol-% ein Maximum erreicht. Die asymmetrische Verstärkung wurde auch im Zusammenhang mit der Reaktionsdauer bis zum vollständigen Umsatz geprüft (Abb. 25b). Verwendete man bei dieser Reaktion einen Katalysator mit 19 % *ee*, so nahm der *ee*-Wert des Produkts mit dem Umsatz stark ab. Bei Verwendung eines substituierten Pyridins mit 89 % *ee* zeigte sich ebenfalls eine Zeitabhängigkeit von *ee*_{prod}, allerdings weniger deutlich.

Der (+)-NLE wurde anfangs auf der Grundlage der Studien von Bolms Arbeitsgruppe zur 1,2-Addition von Organozinkverbindungen gedeutet.^[33] Die Bildung eines dimeren Zinkkatalysators (Abb. 21) erklärt die beobachteten Phänomene hinreichend. Das stabile heterochirale Dimer, das als „Speicher“ für das Nebenenantiomere dient, erhöht den *ee*-Wert der Hauptkomponente (Reservoir-Effekt). Die übrigen, reaktiveren, homochiralen Dimere können dann mit Nickel(II) reagieren und den aktiven Katalysator bilden, der einen höheren *ee*-Wert als das zu Anfang in die Reaktionsmischung eingebrachte Pyridin haben sollte. Der Konzentrations-Effekt kann durch eine Änderung des Gleichgewichts zwischen Monomeren und Dimeren erklärt werden. Je konzentrierter der Katalysator vorliegt, desto mehr Dimere sollten sich bilden, was den (+)-NLE verstärkt.

Die Verwendung koordinierender Lösungsmittel wie Acetonitril, die für die Nickelkatalyse benötigt werden, hat jedoch bei anderen Alkylierungsreaktionen einen vernichtenden Einfluß auf die Enantioselectivität, da das Lösungsmittel eine Dimerisierung der Katalysator-Zink-Spezies verhindert. Für den oben beschriebenen Fall war daher eine andere Erklärung nötig, die Bolm et al. lieferten (Abb. 26). Es liegt hier ein ähnlicher Typ der homo- und heterochiralen Beziehungen zwischen den beiden Katalysatormolekülen vor, aber die Metallkomplexierung verläuft ganz anders. Für diesen Fall ist postuliert worden, daß das chirale Pyridin zuerst mit [Ni(acac)₂] reagiert und die beiden Enantiomere (*S*)-**14** und (*R*)-**14** bildet. Diese reagieren daraufhin mit einem weiteren

Molekül Pyridin derselben (homo) oder der entgegengesetzten Konfiguration (hetero). Das führt zur Bildung der homochiralen, einkernigen Komplexe (*S*)-(*S*)-**15** und (*R*)-(*R*)-**15** und des heterochiralen Komplexes (*S*)-(*R*)-**15**. Diethylzink reagiert mit dem weniger stabilen dieser Komplexe; dem (+)-NLE zufolge, der in diesem besonderen Fall auftritt, sind dies die homochiralen Komplexe (*S*)-(*S*)-**15** und (*R*)-(*R*)-**15**. Eine heterochirale Spezies, (*S*)-(*R*)-**15**, entfernt das Nebenenantiomere aus dem katal-

ytischen Kreislauf, wodurch der positive nichtlineare Effekt hervorgerufen wird.

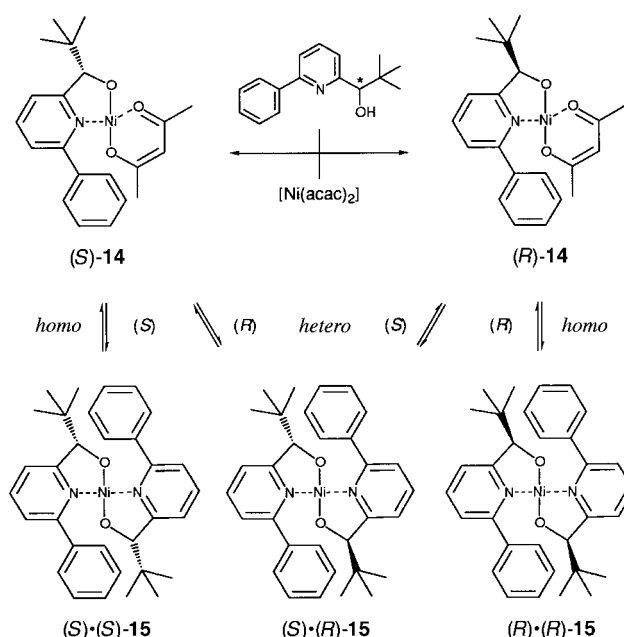


Abb. 26. Das vorgeschlagene Gleichgewicht zwischen Monomer und Dimer bei der katalysierten Addition von Dialkylzinkverbindungen in Gegenwart von Nickel(II).

Da die Bildung der heterochiralen Dimere die Gesamtmenge des aktiven Katalysators in der Lösung herabsetzt, ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei Katalysatoren mit geringem Enantiomerenüberschuß erniedrigt. Man sieht an den Kurvenverläufen der Abbildung 25b, daß die Reaktion mit einem Katalysator von 89% *ee* in 9 Stunden beendet ist, während mit einem Katalysator von 19% *ee*, wegen des größeren Anteils der weniger reaktiven *meso*-Dimere, die doppelte Zeit benötigt wird. Auch wenn die heterochiralen Spezies wesentlich stabiler sind als die homochiralen, scheinen längere Reaktionszeiten ihren Zerfall zu begünstigen, was aus dem mit steigendem Umsatz sinkenden *ee*_{prod}-Wert gefolgert werden kann. Mit dem mit 89% *ee* eingesetzten Katalysator, der nur zu einem geringen Teil aus den heterochiralen Dimeren besteht, wurde nur ein leichter Abfall des *ee*-Werts festgestellt, mit dem anderen Katalysator (19% *ee*) hingegen ein abrupter.

Bei der von Bolm et al. beschriebenen 1,4-Addition von Diethylzink an Chalkon **12** (Abb. 24) wurden auf der Grundlage des ML₂-Modells folgende Parameter ermittelt: *EE*₀ = 82%, *K* = 1000 und *g* = 0.1 (*k*_{RS}/*k*_{RR} ≈ 1/10). Diese Werte und die experimentellen Daten sind im Einklang mit der Hypothese stabilerer *meso*-Komplexe. Dieselbe Reaktion wurde auch von Feringa et al. untersucht, allerdings unter Verwendung von (–)-DAIB als chiralem Katalysator (Abb. 27).^[36] Die 1,4-Addition an **12** wurde mit 16 Mol-% DAIB durchgeführt. Wenn man dessen *ee*-Wert variierte und ihn gegen

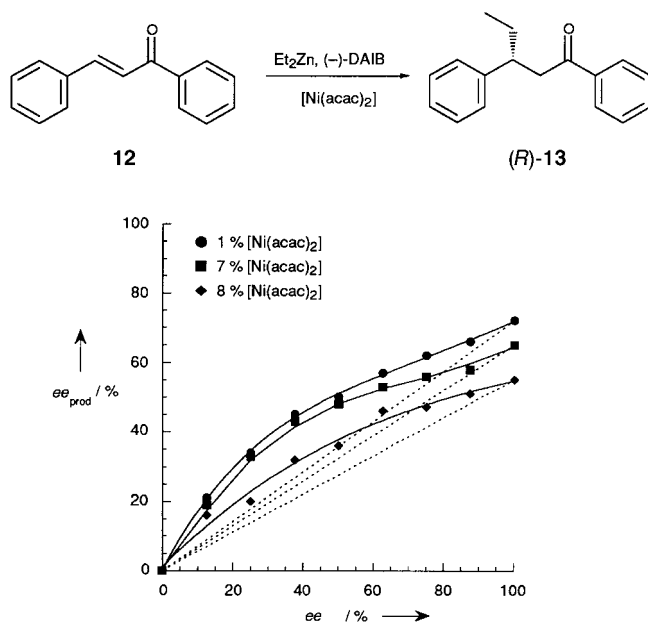


Abb. 27. (+)-NLEs bei der durch DAIB (16 Mol-%) katalysierten 1,4-Addition von Diethylzink an Chalkon **12** (Acetonitril, –30 °C).

den *ee*-Wert des Produkts (*R*)-**13** auftrag, ließ sich ein (+)-NLE erkennen. Dieser NLE ist konzentrationsabhängig, wie es auch bei Bolms System der Fall war, aber Feringa et al. untersuchten auch den Einfluß der Menge an Nickel(II). Bei konstanter DAIB-Konzentration (16 Mol-%) wurden 1, 7 oder 8 Mol-% (entsprechend den Kurven ●, ■ und ◆) an [Ni(acac)₂] zugefügt; die Erhöhung des Nickel-Anteils wirkte

sich vernichtend auf die maximale Enantioselektivität und auch auf das Ausmaß des NLE aus.

Es wurde vermutet, daß 2 Äquiv. DAIB mit [Ni(acac)₂] reagieren, so wie es in Abbildung 28 gezeigt ist. Die Anwesenheit zweier Moleküle des chiralen Hilfsstoffs sollte zu

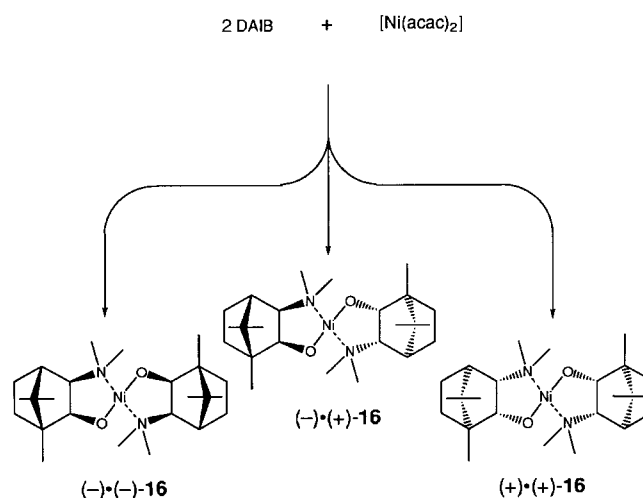


Abb. 28. Dimere Zwischenprodukte bei der DAIB-katalysierten 1,4-Addition.

drei möglichen Komplexen führen: zu den homochiralen Einheiten (–)·(–)-**16** und (+)·(+)-**16** und zum heterochiralen (–)·(+)-**16**. Der hier auftretende (+)-NLE impliziert eine höhere Stabilität der *meso*-Spezies (–)·(+)-**16**. Die in Abbildung 29 gezeigten Strukturen helfen, die strukturellen

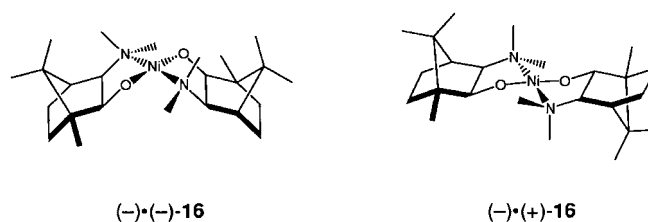


Abb. 29. Perspektivische Strukturformeln der DAIB-Nickel-Komplexe (–)·(–)-**16** und (–)·(+)-**16**.

Unterschiede zwischen (–)·(–)-**16** und (–)·(+)-**16** zu verstehen. In (–)·(+)-**16** stehen die beiden enantiomeren Aminoisobornyloxy-Untereinheiten antiperiplanar zueinander und gewährleisten so eine geringere sterische Wechselwirkung als im (–)·(–)-Analogon. Die weniger stabilen homochiralen Spezies sollten dann eher an der Reaktion teilnehmen als die heterochiralen. Das Nebenenantiomer wird in einer thermodynamisch kontrollierten Dimerisierung von der Reaktion ferngehalten.

2.3.3. 1,4-Addition von Cupraten

Nichtlineare Effekte bei 1,4-Additionen sind nicht auf die bisher diskutierten Reagentien beschränkt; sie treten auch bei Reaktionen mit Cupraten auf. 1994 berichteten Pfaltz und Zhou von einem (–)-NLE bei der Addition von Isopropylcuprat an Cyclohepton **17** (Abb. 30).^[37] Die Verwendung eines chiralen Kupferoxazolidthiolats als Katalysator bei

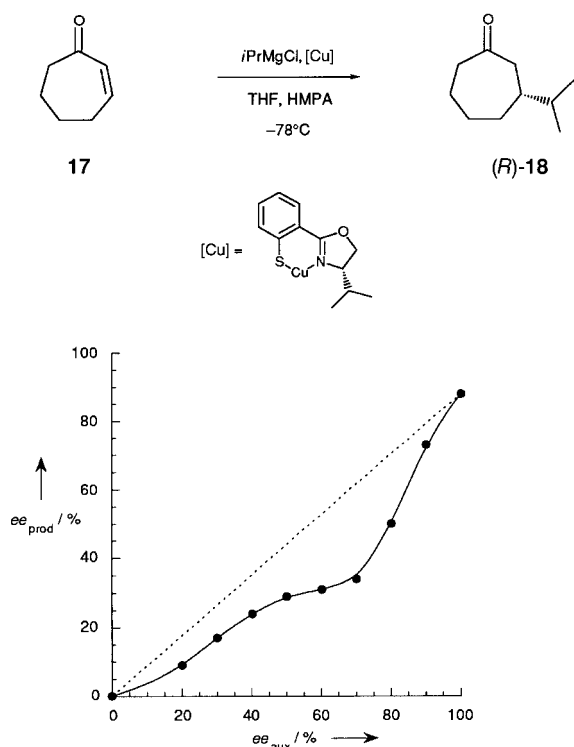


Abb. 30. (–)-NLE bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von $i\text{PrMgCl}$ an **17**.

dieser Reaktion eröffnete den Zugang zum substituierten Suberon (**(R)-18**). Der Enantiomerenüberschuß dieses Produkts war für alle ee_{aux} -Werte niedriger als erwartet, was sich auch in dem mehrfach geschwungenen Kurvenverlauf in Abbildung 30 äußert. Dieser (–)-NLE läßt, gerade im Vergleich mit den Ergebnissen der im letzten Abschnitt besprochenen 1,4-Addition, deutlich das besondere Verhalten des Kupferkatalysators erkennen. Zwar wurde für diesen NLE keine Erklärung gegeben, doch kann man vermuten, daß die Aggregation der Cuprate, die meistens komplizierter als bei anderen metallorganischen Reagentien ist, für den Effekt verantwortlich ist. Weitere Informationen zur Struktur der beteiligten katalytischen Spezies wären nötig, um zu einem besseren Verständnis des Phänomens zu gelangen.

Das hier beschriebene Verhalten scheint übrigens für alle Cuprat-Additionen charakteristisch zu sein (zumindest bei Verwendung analoger Katalysatoren); so entdeckten van Koten et al. einen NLE höherer Ordnung, als sie die Methylierung von Benzylidenacetone **19** untersuchten.^[38] Hier bedingt das chirale, aromatische Kupferaminothiolat (Abb. 31) eine effektive Alkylierung zum Produkt (**(S)-20**). Der dabei festgestellte nichtlineare Effekt liegt zwischen 0 und 50% ee knapp oberhalb eines linearen Zusammenhangs von ee_{prod} und ee_{aux} ; bei höheren ee -Werten tritt ein mäßiger (–)-NLE auf. Es wurde vermutet, daß das Eingreifen mehrkerniger Spezies für diesen NLE verantwortlich sei, aber eine genaue Erklärung kann hier nicht gegeben werden. Oligomere Strukturen sollten den ee -Wert des Katalysators beeinflussen und zu einer einkernigen Spezies mit verändertem Enantiomerenüberschuß führen. Die in Abbildung 30 und 31 gezeigten Kurvenverläufe erinnern an die für das ML_4 -Modell diskutierten.

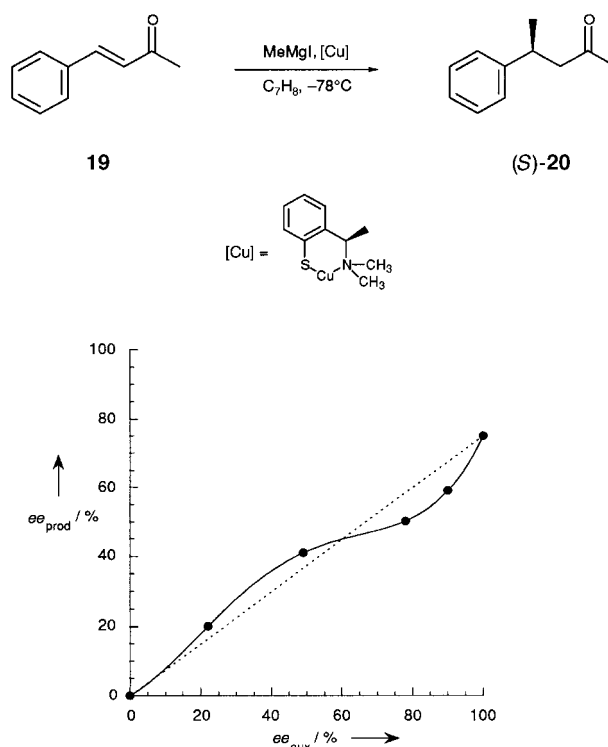


Abb. 31. NLE bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von MeMgI an Benzylidenacetone **19**.

2.3.4. Glyoxylat-En-Reaktion

Einer der ersten und bemerkenswertesten Berichte über einen nichtlinearen Effekt stammt von Mikami und Nakai et al. aus dem Jahre 1990.^[39] Bei ihren Untersuchungen zur Glyoxylat-En-Reaktion, vermittelt durch chirale Lewis-Säure-Katalysatoren, stellten sie sehr starke (+)-NLEs fest, wenn sie von 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) abgeleitete Titankatalysatoren verwendeten. Abbildung 32 zeigt die Reaktion von α -Methylstyrol **21** mit Methylglyoxylat **22**. Der ee -Wert von (**R**)-**23** wurde gegen den von (**R**)-BINOL (ee_{aux}) aufgetragen. Aus den Kurven kann man ablesen, daß der Effekt für Katalysatoren, die aus (**R**)-BINOL und $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Br}_2]$ (●) oder $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2]$ (○) hergestellt wurden, beinahe identisch ist.

Eine Reihe von Untersuchungen wurde von dieser Arbeitsgruppe durchgeführt, die sehr hilfreich waren, um die genaue Struktur des Katalysators in Lösung zu verstehen.^[39c] Das BINOL sollte zuerst mit $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{X}_2]$ reagieren ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) und dann unter Alkoxyaustausch beide Enantiomere des BINOL-Titan-Komplexes bilden, (**R**)- und (**S**)-**24** (Abb. 33). Diese Monomere stehen im Gleichgewicht mit ihren Dimeren (**R**)·(**R**)-**25**, (**S**)·(**S**)-**25** (hier nicht gezeigt) und (**S**)·(**R**)-**25**. Das schon zuvor diskutierte Verhalten bedingt auch hier wieder den (+)-NLE. Dampfdruckosmotrische Messungen belegten, daß Dimere gebildet werden. Ferner erwies sich die Molmasse des aus enantiomerenreinem (**R**)-BINOL gebildeten (homochiralen) Komplexes als konzentrationsabhängig, während diejenige des aus *rac*-BINOL gebildeten (heterochiralen) sich bei Verdünnung überhaupt nicht veränderte. Dies ist ein Hinweis auf die höhere Stabilität des heterochiralen *meso*-Dimers. Bei kinetischen Messungen war (**R**)·(**R**)-**25** 35mal aktiver als (**S**)·(**R**)-**25**, was dessen höhere

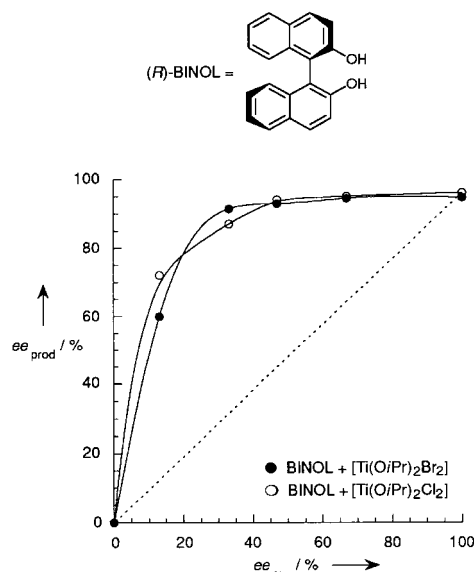
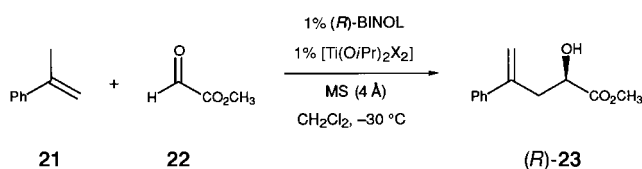


Abb. 32. (+)-NLEs bei der Titan-katalysierten En-Reaktion von **21** mit **22**. MS = Molekularsieb.

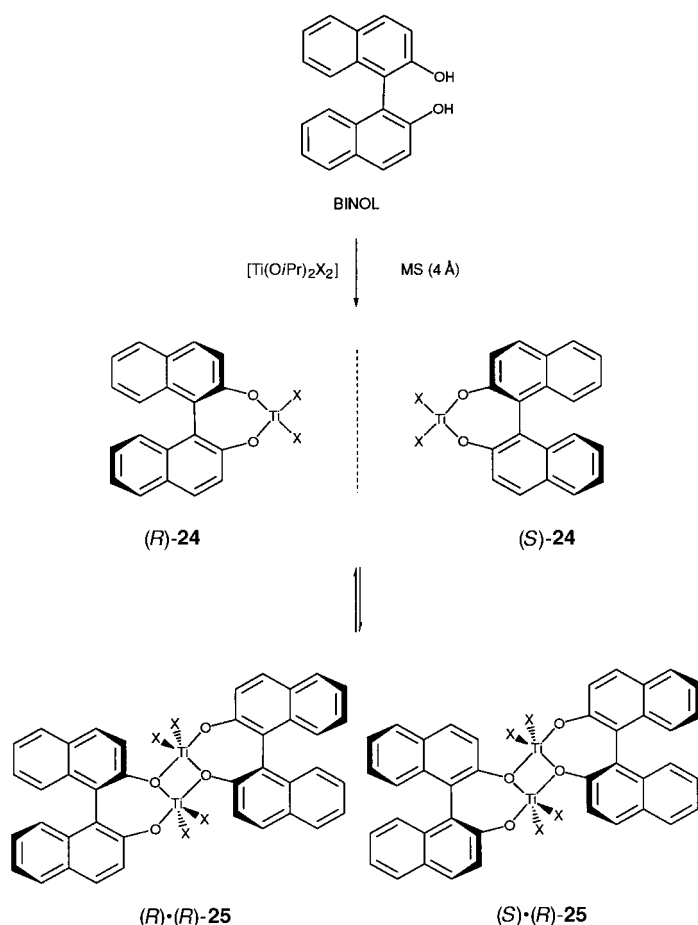


Abb. 33. Homochirale ((*R*)-(*R*)-**25**) und heterochirale Dimere ((*S*)-(*R*)-**25**), die aus enantiomeren BINOL-Titan-Katalysatoren **24** gebildet werden.

Stabilität weiter untermauert. Da die monomere Spezies für die Katalyse verantwortlich gehalten wird, sprechen diese Ergebnisse dafür, daß die homochirale dimere Struktur leichter als die entsprechende heterochirale dissoziiert.

Unterschiede bezüglich der Stabilität werden schon beim Betrachten der von den Autoren vorgeschlagenen dreidimensionalen Strukturen der Dimere deutlich (Abb. 34). Beide

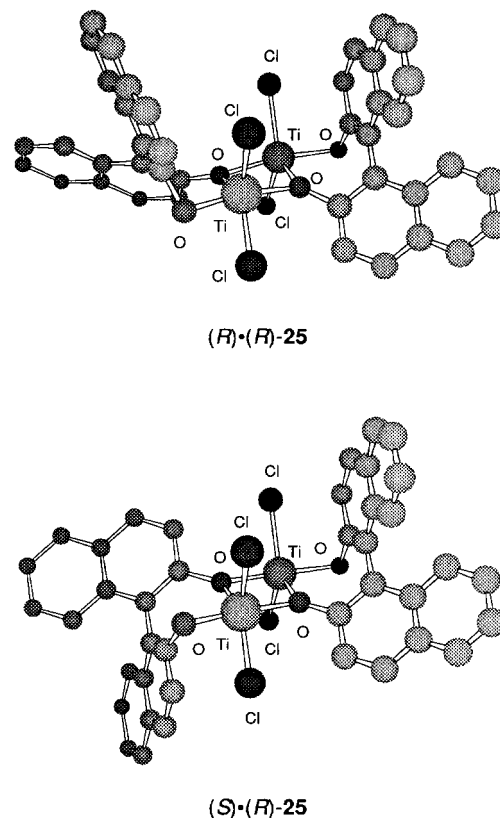


Abb. 34. Struktur der dimeren Spezies (*R*)-(*R*)-**25** und (*S*)-(*R*)-**25**.

Strukturen enthalten einen zentralen, viergliedrigen Ti_2O_2 -Ring, um den die chiralen Einheiten angeordnet sind. Sterische Wechselwirkungen sind aber im C_2 -symmetrischen (*R*)-(*R*)-**25** von wesentlich größerer Bedeutung, da die Binaphthyl-Untereinheiten zueinander synperiplanar sind und enger zusammen stehen. Im heterochiralen Komplex (*S*)-(*R*)-**25** dagegen, der C_1 -symmetrisch ist und dessen Ti_2O_2 -Ring planar und nicht deformiert ist, scheint tatsächlich die räumliche Anordnung der Liganden (antiperiplanar) eine höhere Stabilität zu bedingen.

Der Einfluß der Katalysatormenge auf den NLE wurde ebenfalls untersucht. Unterschiedliche Mengen an (*R*)-BINOL (31% *ee*), zwischen 1 und 100 Mol-%, wurden in die Mischung eingebracht und der *ee*-Wert des Produkts ermittelt. Abbildung 35 zeigt, daß eine Erhöhung der Menge des Katalysators und damit seiner Konzentration den NLE vermindert. Dieses Verhalten ist vollkommen anders als beim Vorliegen eines Monomer/Dimer-Gleichgewichts, doch gibt es eine Erklärung dafür: Bei Molekülmassenbestimmungen an einem Katalysator, der mit BINOL von 31% *ee* erhalten worden war, trat bei höheren Konzentrationen eine trimere Spezies auf.^[39c, d] Die von Mikami und Nakai et al.

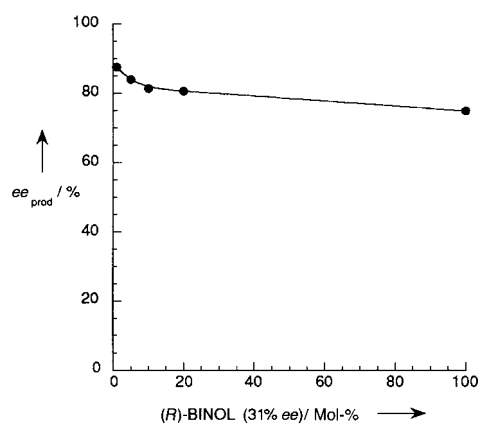


Abb. 35. ee_{prod} von (R) -23 als Funktion der Menge an (R) -BINOL (31% ee).

beschriebene En-Reaktion unter Verwendung eines BINOL-Katalysators kann mit den folgenden Parametern für das ML_2 -System beschrieben werden: $EE_0 = 98\%$, $K = 2300$ und $g = 0.005$ ($k_{RS}/k_{RR} \approx 1/200$) liefern die besten Übereinstimmungen mit der experimentell erhaltenen Kurve.

Die Glyoxylat-En-Reaktion kann auch mit einem anderen Katalysortyp durchgeführt werden: Mikami und Terada,^[40] und später Nakai et al.,^[41] berichteten über die Herstellung des Titankatalysators **26** (Abb. 36). Die Umsetzung von (R) -

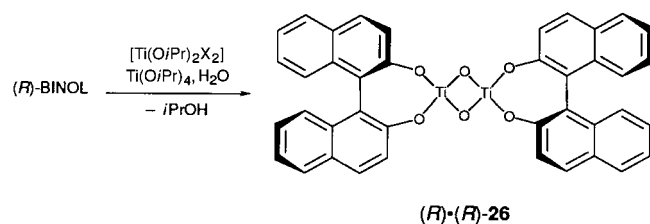


Abb. 36. Synthese von **26**.

BINOL, entweder mit $[Ti(OiPr)_2X_2]$ ($X = Cl, Br$) oder $Ti(OiPr)_4$ und Wasser, und die anschließende destillative Entfernung des freigesetzten Isopropylalkohols in siedendem Toluol führten zur Bildung dieses Komplexes. Die Existenz einer solchen μ -Oxo-verbrückten Spezies in Lösung wurde durch dampfdruckosmotrische Molekülmassenbestimmungen und IR-Spektroskopie^[40] sowie durch Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie bestätigt.^[41] Dabei hängt die Masse des μ -Oxo-Komplexes vom ee -Wert des zur Herstellung verwendeten BINOLs ab.^[40] Wurde enantiomerenreines BINOL eingesetzt, so war die Molekülmasse konzentrationsabhängig; wenn man aber racemisches BINOL verwendete, so blieb sie auch bei Verdünnung unverändert. Dies ist ein Hinweis darauf, daß das aus rac -BINOL hergestellte μ -Oxo-Dimer in Lösung stabiler ist als der homochirale Komplex (siehe oben), was wiederum auf ein mögliches nichtlineares Verhalten dieses neuen Katalysators hindeutet.

Bei Untersuchungen zur Abhängigkeit von ee_{prod} vom ee -Wert des BINOLs, das zur Herstellung des Katalysators **26** verwendet worden war, wurde bei der Glyoxylat-En-Reaktion ein starker (+)-NLE festgestellt (Abb. 37). Die Menge der katalytischen Spezies hatte nur geringen Einfluß auf die

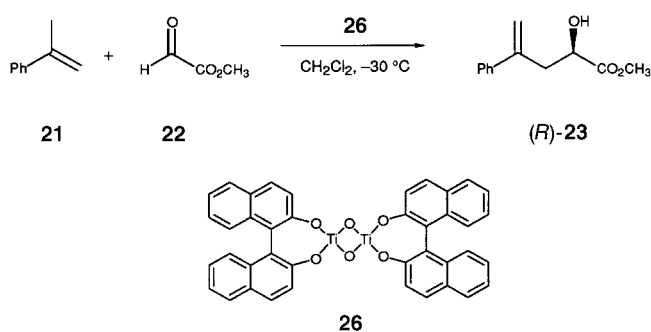


Abb. 37. (+)-NLE bei der durch **26** katalysierten En-Reaktion.

Verstärkung. Die Zunahme des Enantiomerenüberschusses der katalytisch aktiven Spezies wurde dem *meso*- μ -Oxo-Katalysator zugeschrieben; für den homochiralen Katalysator wurde eine neunmal höhere katalytische Aktivität ermittelt als für den heterochiralen. Darüber hinaus wurde durch Molecular Modeling an $(R) \cdot (R)$ -**26** und $(S) \cdot (R)$ -**26** abgeschätzt (Strukturen in Abb. 38), daß das heterochirale $(S) \cdot (R)$ -**26** etwa $1.08 \text{ kcal mol}^{-1}$ energieärmer ist.^[40]

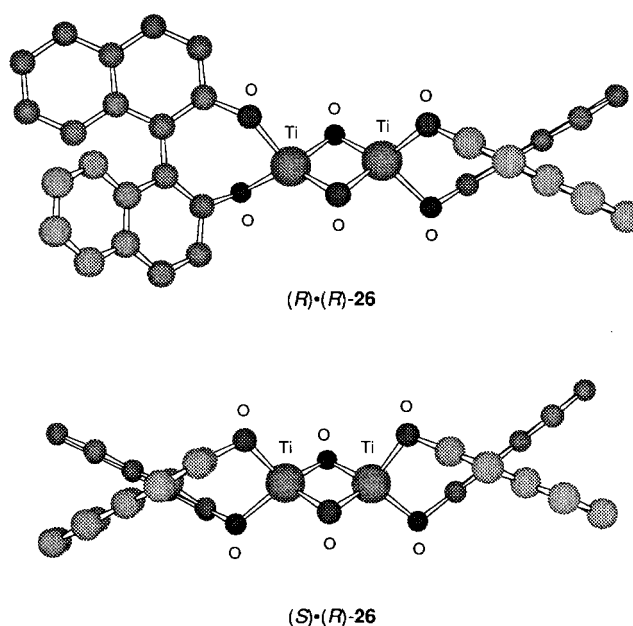


Abb. 38. 3D-Darstellungen der homo- und heterochiralen μ -Oxo-Titan-komplexe $(R) \cdot (R)$ -**26** bzw. $(S) \cdot (R)$ -**26**.

2.3.5. Trimethylsilylcyanierung von Carbonylverbindungen

Oguni et al. untersuchten die asymmetrische Cyanierung von Carbonylverbindungen unter Verwendung von Trimethylsilylcyanid (TMSCN), wie in Abbildung 39 gezeigt.^[42] Der

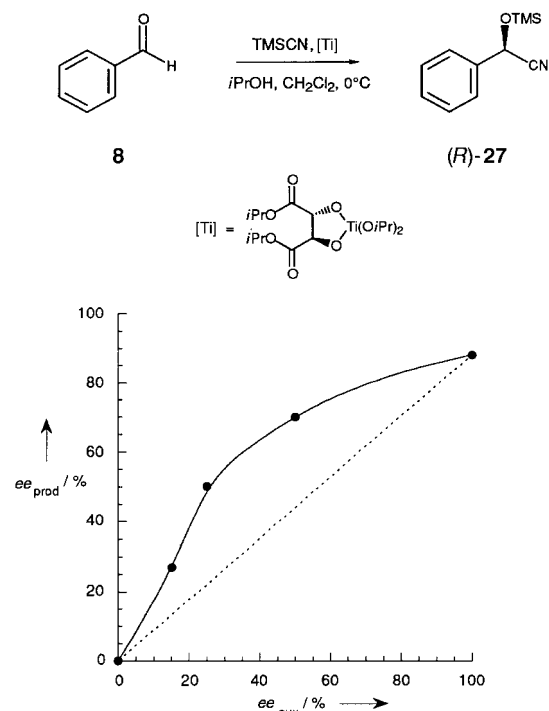


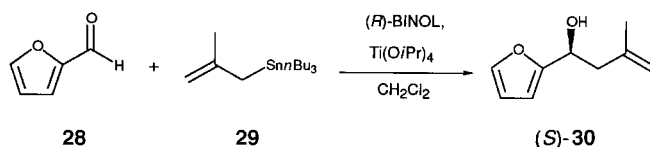
Abb. 39. (+)-NLE bei der katalytischen Trimethylsilylcyanierung von Benzaldehyd **8** mit einem chiralen Titankatalysator (20–100 Mol-%).

Katalysator wird hergestellt, indem man die Lösung einer äquimolaren Mischung aus (+)-Diisopropyltartrat ((+)-DIPT) und Ti(O*i*Pr)₄ gefrierdortrocknet. Diese Mischung verwendet man dann in der Reaktion in Gegenwart von Isopropylalkohol. Man erhält so trimethylsilylierte Cyanhydrine in guten chemischen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Zum Beispiel wird Benzaldehyd **8** in die entsprechende Verbindung (*R*)-**27** überführt. Diese asymmetrische Synthese läuft mit 20 Mol-% des Katalysators bereits gut, doch sind die Selektivitäten mit äquimolaren Mengen besser. Die Autoren untersuchten auch, welchen Effekt die Verwendung von teiltracemischem (+)-DIPT bei der Herstellung des Katalysators hat. Verwendet man ein Äquivalent dieser Spezies und bestimmt den Enantiomerenüberschuß des Produkts **27**, so stellt man einen (+)-NLE fest (Abb. 39). Dieser wurde nicht erklärt, da man keine hinreichenden Informationen über die Struktur des Katalysators hatte. Man kann aber der Spektralanalyse der gefriergetrockneten Verbindung nach eine oligomere Struktur des Typs $[\{Ti(OiPr)_2(dipt)\}_n]$ vermuten, die bei Zugabe des Alkohols zur Mischung in eine einfachere Struktur zerfällt.^[42b] Der NLE erinnert an den in Abschnitt 2.1 für die Sharpless-Epoxidierung diskutierten.

2.3.6. Allylierung und Aldolkondensation von Aldehyden

Keck et al. beschäftigten sich mit der asymmetrischen Allylierung und Aldolkondensation von Aldehyden mit einem BINOL-Titan-Katalysator.^[43] In ihrer Arbeit unter-

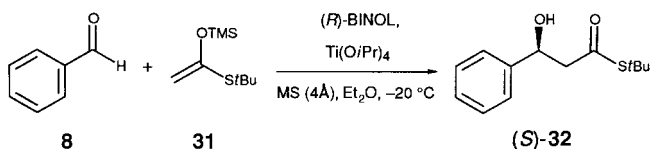
suchten sie auch die Auswirkung eines nicht enantiomerenreinen chiralen Liganden. Bei der Allylierung wurde Furfural **28** mit Tri-*n*-butylmethallylstannan **29** zu (*S*)-**30** umgesetzt (Schema 1).^[43a] Stellte man den Katalysator aus einer äqui-



Schema 1. Bei der durch BINOL/Titan(IV) katalysierten asymmetrischen Allylierung von Furfural **28** treten nach Zugabe von Molekularsieb NLEs auf.

molaren Mischung aus BINOL und Ti(O*i*Pr)₄ in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) her, so ergab sich bei der Reaktion bei –20°C ein positiver nichtlinearer Effekt. Die Verwendung von BINOL mit 50 oder 100 % *ee* lieferte **30** mit 88 bzw. 99 % *ee*. Im Unterschied dazu wurde eine streng lineare Beziehung zwischen *ee*_{aux} und *ee*_{prod} ermittelt, wenn BINOL und Ti(O*i*Pr)₄ einfach im Verhältnis 2:1 gemischt wurden und die Reaktion bei Raumtemperatur ohne Molekularsieb durchgeführt wurde. Die Abweichung von der Linearität kann hier einfach als Ergebnis der Bildung des üblichen, stabileren heterochiralen Dimers gedeutet werden. Das Molekularsieb spielt offensichtlich bei der Bildung und Wechselwirkung der Komplexe eine wichtige Rolle, da in seiner Abwesenheit kein NLE auftritt. Die genaue Struktur des Katalysators ist hierbei aber unbekannt und könnte sich sehr von den bisher besprochenen unterscheiden.

Derselbe Katalysator wurde bei Aldolkondensationen von Aldehyden eingesetzt.^[43b] Die Reaktion von Benzaldehyd **8** mit dem Ketenacetal **31** eröffnet einen Zugang zum Thioester (*S*)-**32**, wenn 20 Mol-% des in Gegenwart von Molekularsieb hergestellten BINOL-Titan-Katalysators verwendet werden (Schema 2). Bei dieser Reaktion ändert sich *ee*_{prod} nichtlinear



Schema 2. Asymmetrische Aldolkondensation von Benzaldehyd **8** mit **31**.

in Abhängigkeit vom *ee*-Wert von BINOL. Man ermittelt einen (+)-NLE, der, wie für diesen Katalysator erwartet wird, fast identisch mit dem in Schema 1 gezeigten ist. Die Verwendung von BINOL mit 50 % *ee* lieferte ein Produkt mit einem Enantiomerenüberschuß von 91 %, während das enantiomerenreine Diol das Addukt mit 97 % *ee* lieferte.

Faller et al.^[44] sowie Tagliavini et al.^[45] waren ebenfalls an der Allylierung von Aldehyden interessiert und berichteten über ähnliche Untersuchungen nichtlinearer Effekte bei diesen Reaktionen. Es wurden zwei Typen von BINOL-Metall-Katalysatoren bei der Reaktion von Allyltributylzinn **34** und Aldehyden verglichen (Abb. 40). Die Autoren stellten den Katalysator durch Mischen von (*R*)-BINOL verschiedener *ee*-Werte mit Ti(O*i*Pr)₄ in Gegenwart von 4-Å-Moleku-

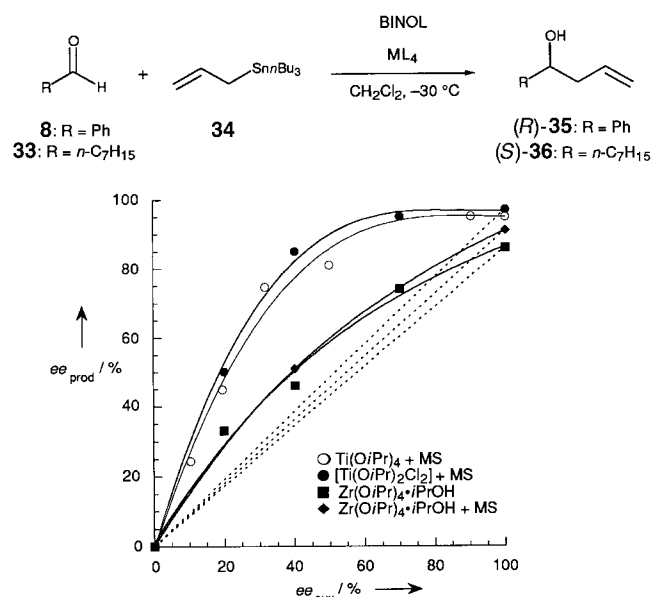


Abb. 40. (+)-NLEs bei der Allylierung von Aldehyden, katalysiert durch verschiedene BINOL-Metall-Katalysatoren (20–30 Mol-%).

larsieb her.^[44] Der Einsatz von 30 Mol-% dieses Katalysators bei der Allylierung von Benzaldehyd **8** führte zum (+)-NLE, der für BINOL-Katalysatoren erwartet wird (Kurve ○). Tagliavini et al. untersuchten die Reaktion mit Octanal **33**. Bei dieser Reaktion, katalysiert durch 20 Mol-% eines Komplexes, der aus (*S*)-BINOL und $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2]$ in Gegenwart von Molekularsieb entsteht, tritt ein ausgeprägter (+)-NLE auf (Kurve ●).^[45] Eine starke Ähnlichkeit mit dem Effekt, der bei einer En-Reaktion mit demselben Katalysator festgestellt wird, ist offensichtlich (Abschnitt 2.3.4). Es wurde berechnet, daß die homochirale dimere Spezies bei der Allylierung 100mal aktiver ist als ihr heterochirales Pendant, wodurch sich der hier beschriebene NLE erklärt.

Wenn der chirale Katalysator aus $\text{Zr}(\text{O}i\text{Pr})_4 \cdot i\text{PrOH}$ hergestellt wurde, stellte man nur einen mäßigen (+)-NLE fest, unabhängig davon, ob Molekularsieb verwendet wurde (Kurve ■) oder nicht (Kurve ♦). Die trotz der unterschiedlichen Herstellungsweisen gleichen Ergebnisse wurden durch eine NMR-Analyse erklärt: Während Lösungen von BINOL und $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2]$ unverändert blieben, wenn kein Molekularsieb zugegeben wurde, wurde der Katalysator $[\text{Zr}(\text{O}i\text{Pr})_2(\text{binol})]$ in Lösungen von BINOL und $\text{Zr}(\text{O}i\text{Pr})_4 \cdot i\text{PrOH}$ mit und ohne Molekularsieb gebildet; nur eine geringe Änderung der Enantioselektivität tritt ein.

Kinetische Experimente mit den Zirkoniumkatalysatoren ergaben, daß der aus reinem (*S*)-BINOL hergestellte Katalysator zur Vervollständigung der Reaktion 4 h benötigte, während der aus *rac*-BINOL erhaltene weniger aktiv war (10 h). Die nur leichte Abweichung von einer linearen Beziehung wurde mit der nur zweimal höheren Aktivität des homochiralen Zirkoniumkomplexes erklärt. Dieser Wert ist ziemlich niedrig, gemessen an den Aktivitätsunterschieden bei der Titankatalyse. Tagliavini et al. ermittelten unter Verwendung des ML_2 -Modells, daß für den BINOL-Titan-Katalysator $g = 0.01$ ($k_{RS}/k_{RR} = 1/100$) beträgt, beim BINOL-Zirkonium-Katalysator hingegen 0.6 ($k_{RS}/k_{RR} \approx 1/1.7$).

Carreira et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse bei der Allylierung von Pivalaldehyd mit Allyltrimethylsilan unter Verwendung eines BINOL-Titan-Katalysators, hergestellt aus BINOL und TiF_4 . In diesem Fall wurde mit BINOL von 50 % *ee* ein Allylalkohol mit 82 % *ee* erhalten, während man mit enantiomerenreinem BINOL denselben Alkohol mit 95 % *ee* erhielt.^[46]

2.3.7. Asymmetrische Epoxidierung

1994 berichteten Kagan et al. über ein weiteres Beispiel nichtlinearer Effekte bei der Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **37** zum Epoxid **38** (Abb. 41; siehe Abschnitt 2.1

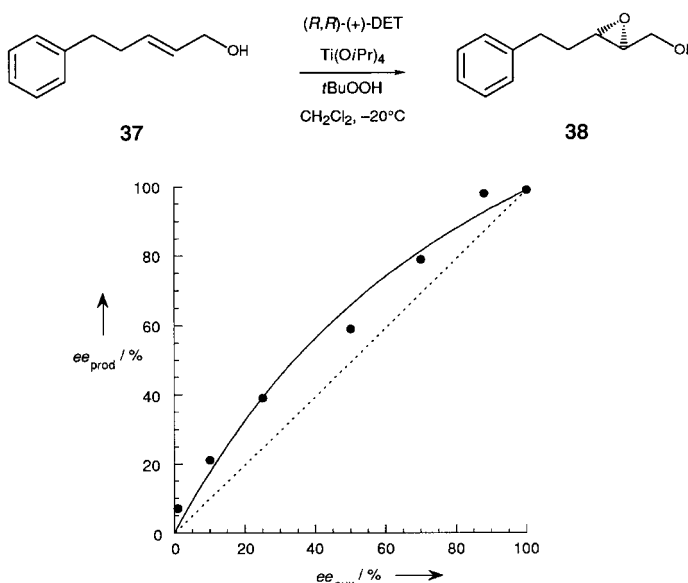


Abb. 41. (+)-NLE bei der Sharpless-Epoxidierung von **37**.

zur Epoxidierung von Geraniol **4**).^[31] Man stellte eine mäßige Erhöhung des erwarteten Enantiomerenüberschusses fest. Basierend auf einem Modell, bei dem zwei chirale Liganden an das Metallzentrum gebunden werden, wurde dieser NLE über die Bildung der üblichen diastereomeren Spezies erklärt. Die heterochirale Spezies weist dabei nur die halbe katalytische Aktivität der homochiralen auf. Basierend auf dem ML_2 -Modell kann man diese asymmetrische Epoxidierung mit den Parametern $EE_0 = 99\%$, $K = 1000$ und $g = 0.5$ beschreiben. Die heterochirale Spezies ist etwas stabiler ($k_{RS}/k_{RR} \approx 1/2$); K beträgt ebenfalls 1000.

2.3.8. Asymmetrische Sulfoxidation

Einer der ersten nichtlinearen Effekte wurde von Kagan et al. bei der durch einen chiralen Titankomplex vermittelten Sulfoxidation entdeckt.^[19] Der dabei auftretende negative nichtlineare Effekt ist schon in Abschnitt 2.1 diskutiert worden. Uemura et al. haben interessante Ergebnisse über ihre Untersuchungen zur asymmetrischen Oxidation von Sulfiden veröffentlicht, die durch einen chiralen BINOL-Titan-Katalysator vermittelt wird.^[47a] Dabei verwendeten sie ein Reagens, das dem von Kagan et al. ähnelt, aber BINOL als chirale

Einheit enthält. Dieser Komplex kann in katalytischen Mengen für die Umwandlung von Sulfiden wie **6** in Sulfoxide wie (*R*)-**7** effizient eingesetzt werden (Abb. 42).

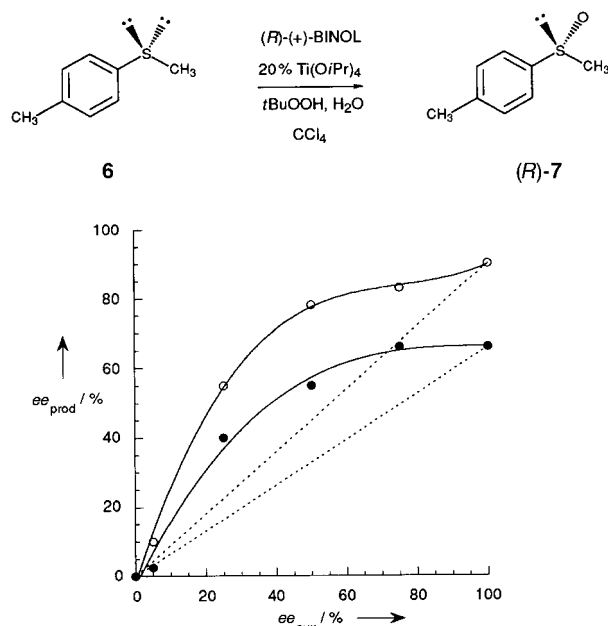


Abb. 42. (+)-NLE bei einer BINOL-Titan-katalysierten Oxidation von **6** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen. ●: Argon, -20°C ; ○: Luft, 0°C .

Die Variation des *ee*-Werts von (*R*)-BINOL führte zu einem (+)-NLE für beide experimentellen Bedingungen, nämlich unter Argon bei -20°C (Kurve ●) und an der Luft bei 0°C . Wird die Reaktion unter Argon mit einer Toluollösung von *t*BuOOH durchgeführt, so stellt man einen mäßigen (+)-NLE fest sowie eine niedrige Selektivität, wenn BINOL mit 100% *ee* eingesetzt wird. Die Enantioselektivität der Umsetzung war jedoch wesentlich besser, wenn die zweite Methode angewendet wurde: Verwendet man 70proz. wäßriges *t*BuOOH bei 0°C und führt die Reaktion an der Luft durch, so bedingt dies eine größere asymmetrische Induktion sowie einen stärkeren (+)-NLE. Die Autoren schlossen daraus, daß die Existenz eines (+)-NLE bei diesem Katalysator im Vergleich zum negativen Effekt, der bei Kagens Reagens auftritt, auf den großen Unterschied zwischen den beiden Katalysatoren zurückzuführen ist. Es wurde jedoch weder der NLE noch die Struktur des Katalysators selbst analysiert.

Unter Einbeziehung der Ergebnisse, die schon für die BINOL-Metall-Katalysatoren besprochen wurden (Abschnitte 2.3.4 und 2.3.6), kann das Vorhandensein eines NLE in diesem System leicht erklärt werden. Uemura et al. entdeckten allerdings bei Untersuchungen zur Zeitabhängigkeit von *ee*_{prod}, daß noch eine zweite Reaktion das stereochemische Ergebnis der Reaktion beeinflusst.^[47b] Bei Verwendung von enantiomerenreinem BINOL stieg der *ee*-Wert des Sulfoxids **7** mit fortschreitender Reaktion beträchtlich. Diese Zunahme des Enantiomerenüberschusses wurde von größeren Mengen des Produkts der Überoxidation begleitet, des entsprechenden Sulfons. Durch die Sulfonbildung findet zusätzlich eine

kinetische Racematspaltung^[48] statt, die zur Verbesserung des *ee*-Werts von (*R*)-**7** führt. Eine weitere Untersuchung ergab, daß racemisches **7** tatsächlich einer kinetischen Racematspaltung unterlag, bei der auch eine leichte chirale Verstärkung auftrat. Die Kurven in Abbildung 42 sind damit eine komplizierte Funktion der (+)-NLEs sowohl der Sulfoxidation als auch der nachfolgenden kinetischen Racematspaltung.^[47b]

2.3.9. Allylische Oxidation

Feringa et al. haben über NLEs bei der asymmetrischen allylischen Oxidation in Gegenwart von Kupfersalzen und (*S*)-Prolin berichtet.^[49] Diese NLEs werden durch die Anwesenheit oder Abwesenheit katalytischer Mengen von Anthrachinon beeinflusst, wie es in Abbildung 43 dargestellt ist:

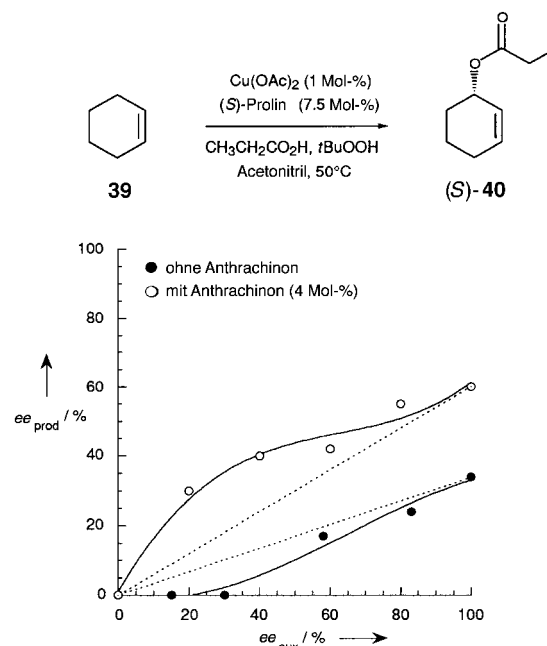


Abb. 43. Modifizierung des NLE bei der asymmetrischen, (*S*)-Prolin-katalysierten allylischen Oxidation von **39** durch den Zusatz von Anthrachinon.

Wird ausschließlich Prolin – mit unterschiedlichem Enantiomerenüberschuß – verwendet, so stellt man bei dieser Reaktion mit geringer Enantioselektivität einen kleinen (–)-NLE fest (Kurve ●). Wenn 4 Mol-% Anthrachinon zur Mischung gegeben werden, so steigert sich die Reaktionsselektivität, und es gibt einen leichten (+)-NLE. Beide Vorgehensweisen überführen Cyclohexen **39** in (*S*)-2-Cyclohexenylpropionat (*S*)-**40**.

Die Autoren stellten fest, daß die alleinige Verwendung von Prolin und Kupfer(II)-acetat, die zu dem (–)-NLE führt, wie auch im Beispiel von Agami et al. (Abschnitt 2.1), das Ergebnis der Beteiligung von mehr als einem Prolinmolekül am stereodiskriminierenden Schritt sei. Es ist auch möglich, daß zwei- oder mehrkernige katalytisch aktive Komplexe beteiligt sind. Die blaue Lösung des Kupfersalzes wird trüber, wenn man Prolin geringerer Enantiomerenreinheit verwendet. Es wurde vermutet, daß der Niederschlag aus dem

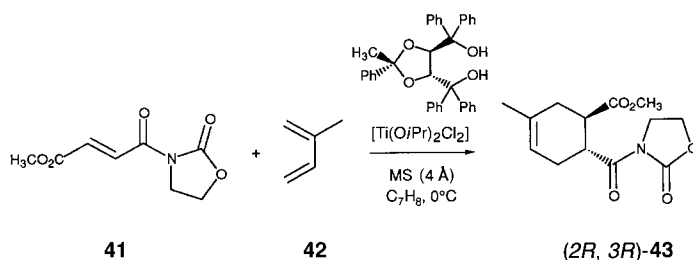
heterochiralen Komplex (*R*)-Prolinato-(*S*)-prolinato-Kupfer(II) bestehe. Weiterhin müsse der in Lösung verbleibende (*R*)·(*S*)-Komplex reaktiver sein als die homochiralen (*R*)·(*R*)- und (*S*)·(*S*)-Komplexe, damit ein negativer Effekt eintreten kann.

Feringa et al. schlugen vor, daß es in Gegenwart von Anthrachinon durch die Wechselwirkung des Katalysators mit dem Chinon zu einem Wechsel des Mechanismus oder zu strukturellen Änderungen kommt. Der Effekt des Anthrachinons kann nicht eindeutig geklärt werden, man kann aber annehmen, daß es eine Rolle bei den Redoxprozessen der Reaktion spielt, da eine Cu^{III} -Zwischenstufe durchlaufen wird.

2.3.10. Diels-Alder-Reaktionen

Die Diels-Alder-Reaktion, eine der leistungsfähigsten Methoden zur Synthese sechsgliedriger Ringe, wurde sehr ausführlich studiert und mit gewissem Erfolg auch um asymmetrische Varianten bereichert. Da in diesen Fällen chirale Katalysatoren verwendet wurden, untersuchten mehrere Arbeitsgruppen die Reaktion im Hinblick auf nichtlineare Effekte.

Schon 1989 beschrieben Narasaka et al. ein eigentümliches Verhalten eines TADDOLs, das sie mit Titan als Katalysator bei der in Schema 3 gezeigten Diels-Alder-Reaktion einsetzten (TADDOL = Tetraaryldioxolandimethanol).^[50] Ließ



Schema 3. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von **41** mit **42**, katalysiert durch einen TADDOL-Titan-Katalysator.

man das 3-Acyl-1,3-oxazolidin-2-on **41** mit 2-Methyl-1,3-butadien **42** in Gegenwart eines Katalysators, hergestellt aus dem Diol und $[\text{Ti}(\text{OiPr})_2\text{Cl}_2]$, reagieren, so isolierte man das aus dem *endo*-Übergangszustand hervorgehende Produkt (*2R,3R*)-**43**. Verwendete man ein Diol mit 25 % *ee* zur Herstellung des Katalysators, so isolierte man das Produkt **43** mit einem *ee*-Wert von 83 %. Außerdem fiel bei der Herstellung der katalytisch aktiven Spezies ein Niederschlag aus. Dies ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen in der Lösung, die zu einem NLE-artigen Verhalten des Katalysators führen. Man belegte dies weiterhin, indem man $[\text{Ti}(\text{OiPr})_2\text{Cl}_2]$ und das Diol (25 % *ee*) vermischte, den Niederschlag entfernte und die Reaktion mit dem Überstand durchführte. Wiederum wurde das Produkt **43** mit 83 % *ee* isoliert. Der abgetrennte Feststoff wurde hydrolysiert, und mit diesem wurde das Diol tatsächlich in racemischer Form erhalten. Dieses Ergebnis legte nahe, daß eine mindestens dimere Spezies entstanden war. Das 1:1-Verhältnis der Enantiomere spricht dafür, daß die ausgefallene Verbindung der heterochirale Komplex ist.

Irrure et al. berichteten über die Untersuchung eines NLE bei einer Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines ähnlichen Diols als chiraler Einheit des Titankatalysators.^[51]

Mit 10 Mol-% der katalytischen Spezies lieferte die Cycloadition des Oxazolidinons **44** an das Dien **45** das erwartete Produkt **46** (Abb. 44). Bei Variation des *ee*-Werts des Diols

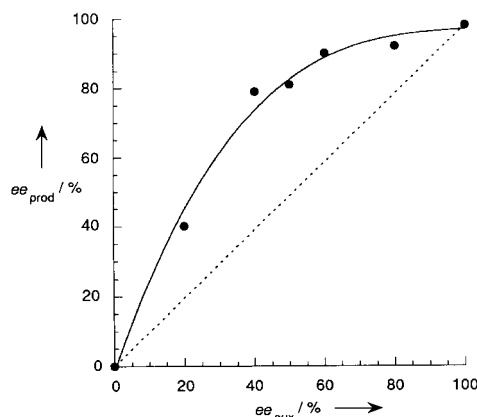
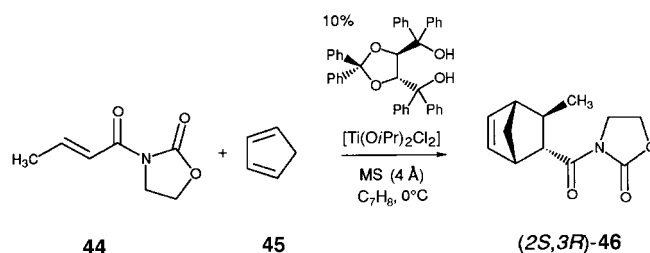


Abb. 44. (+)-NLE bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von **44** mit **45**, katalysiert durch einen TADDOL-Titan-Katalysator.

ergab sich ein (+)-NLE für den *ee*-Wert des Produkts. Die höhere Stabilität der *meso*-dimeren Spezies äußerte sich qualitativ in der Bildung eines Niederschlags, wenn man vom *rac*-Diol ausging, während enantiomerenreines Diol nur eine klare Lösung des Katalysators lieferte.

Unter Beibehaltung der Menge des zugesetzten Katalysators und der Reaktionsbedingungen wurde der Einfluß der Enantiomerenreinheit des Diols auf die Ausbeute und auf die Bildung des *endo*-Produkts **46** untersucht (Abb. 45). Mit dem racemischen Diol wird ein schlechtes Katalysatorsystem gebildet. Nach 21 h bei 0 °C werden nur 6 % von **46** mit einer Diastereoselektivität von 58 % zugunsten des *endo*-Isomers erhalten. Dies legt nahe, daß das schwerlösliche heterochirale Dimer sehr stabil ist und daher weniger am Katalysezyklus beteiligt ist. Der mit enantiomerenreinem Diol hergestellte Katalysator arbeitet dagegen viel effizienter. Da er nur aus vollständig löslichen homochiralen Spezies besteht, liefert er unter denselben Bedingungen 68 % des Produkts **46** bei 87 % *de* (Diastereomerenüberschuß). Abbildung 45 zeigt die Auswirkung einer Änderung des *ee*-Werts des Diols zwischen 0 und 100 % auf die Ausbeute (a) und die Diastereoselektivität (b) bei dieser Reaktion.

Auch Mikamis Arbeitsgruppe untersuchte asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen, allerdings unter Verwendung des von ihnen entwickelten BINOL-Titan-Katalysators, wobei sie ebenfalls hervorragende Ergebnisse erzielten.^[52] Die Addition des Diens **47** an Methacrolein **48** führte effektiv zum Carbocyclus **49**, wie in Abbildung 46 gezeigt. Bei dieser

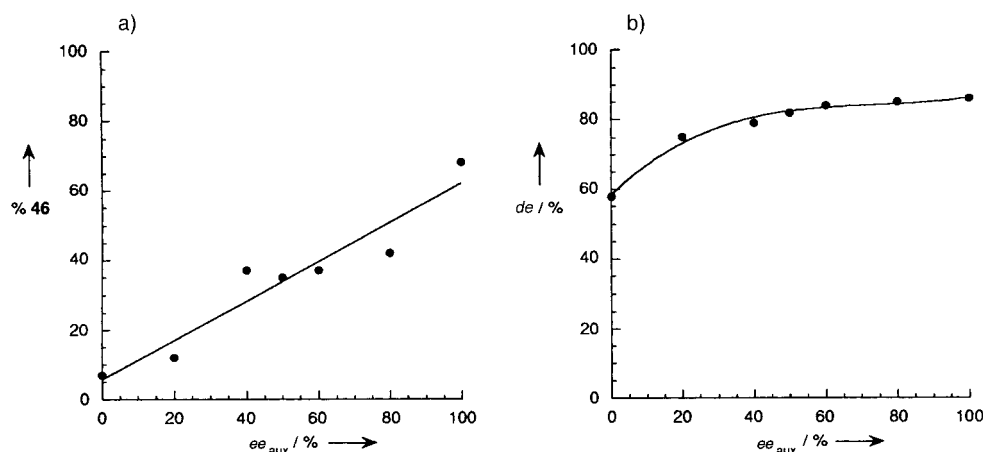


Abb. 45. Ausbeute und Diastereomerenüberschuß (*de*) des Produkts **46** in Abhängigkeit vom *ee*-Wert des eingesetzten Diols.

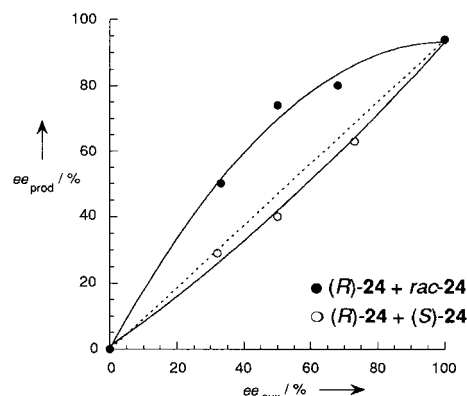
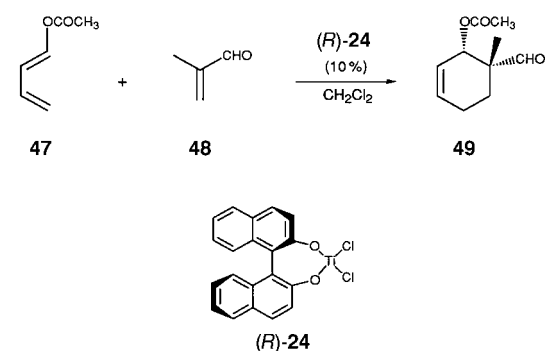


Abb. 46. Unterschiedliche NLEs bei einer BINOL-Titan-katalysierten Diels-Alder-Reaktion in Abhängigkeit von der Katalysatorherstellung.

Reaktion wurde (*R*)-BINOL/TiCl₂ (*R*)-**24** auf die übliche Weise hergestellt (siehe Abschnitt 2.3.4) und das Molekularsieb vor Gebrauch des Katalysators abfiltriert. Um NLEs bei dieser Reaktion zu untersuchen, verwendeten die Autoren zwei Methoden, den *ee*-Wert des Katalysators **24** zu variieren: Die erste bestand darin, daß sie Molekularsieb-freies (*R*)-**24** und *rac*-**24** unabhängig voneinander aus enantiomerenreinem bzw. racemischem BINOL herstellten und diese mischten, um den gewünschten *ee*-Wert zu erhalten. Die Ergebnisse der asymmetrischen Induktion bei diesem Verfahren zeigt Kurve ● in Abbildung 46: ein mäßiger (+)-NLE.

Bei der anderen Methode wurden Molekularsieb-freies (*R*)-**24** und (*S*)-**24** getrennt synthetisiert, bevor sie zur Herstellung

der Katalysatoren verschiedener Enantiomerenreinheiten verwendet wurden (Kurve ○). In diesem Fall war die Beziehung beinahe linear; die erhaltene Kurve wich von der ersten stark ab und unterschied sich auch von den in Abschnitt 2.3.4 genannten Ergebnissen. Dies läßt vermuten, daß die Anwesenheit des Molekularsiefs für das Gleichgewicht zwischen den Dimeren von Bedeutung ist. Daß eine Mischung aus (*R*)-**24** und *rac*-**24** zu einem NLE führt, während das Mischen von

(*R*)-**24** und (*S*)-**24** eine lineare Beziehung ergibt, bestätigt, daß in der Abwesenheit von Molekularsieb kaum ein Austausch zwischen den dimeren Spezies erfolgt. Bei der ersten Methode wird nun der Katalysator *rac*-**24**, der ja in Form der stabileren und katalytisch weniger aktiven heterochiralen dimeren Spezies existiert, mit dem homochiralen Dimer gemischt, das aus (*R*)-**24** hergestellt wird. Da fast kein Austausch stattfindet, wird die Reaktion vor allem von (*R*)-**24**, das bereitwillig aus dem homochiralen Komplex freigesetzt wird, bestimmt, der *meso*-Komplex verhält sich vor allem als „passiver Zuschauer“. Bei der zweiten Methoden nehmen homochirale Dimere unabhängig voneinander an der Reaktion teil und liefern das Produkt mit einem *ee*-Wert, der die Enantiomerenzusammensetzung des Katalysators reflektiert. Es ist faszinierend, daß in diesem Fall die freigesetzten monomeren Komplexe (*R*)-**24** und (*S*)-**24** anscheinend nur an der Katalyse, nicht aber an einem heterochiralen Dimerisierungsprozeß beteiligt sind. Wird der Katalysator, der aus BINOL (50% *ee*) bei nachfolgendem Abfiltrieren des Molekularsiefs hergestellt wird, in der Reaktion eingesetzt, so isoliert man das Produkt **49** mit einem *ee*-Wert von 76%. Dies ist das Ergebnis der Bildung homo- und heterochiraler Spezies vor Entfernung des Molekularsiefs.

Die höhere Stabilität des *meso*-Dimers wurde durch kinetische Experimente bestätigt. Der aus (*R*)-BINOL hergestellte, Molekularsieb-freie Katalysator (Kurve ●, Abb. 47) war danach katalytisch fünfmal aktiver als der, den man aus *rac*-BINOL erhalten hatte (Kurve ○). Dieselbe Arbeitsgruppe stellte auch einen (+)-NLE gleichen Ausmaßes fest, als sie einen Katalysator, der aus (*R*)- und *rac*-**24** hergestellt worden war, in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion einsetzte. Der Effekt wurde bei der Reaktion des Diens **50** mit Methylglyoxylat **22** zum Dihydropyran **51** näher untersucht (Abb. 48).

Bei ihren Untersuchungen zu einer asymmetrischen Variante der Diels-Alder-Reaktion entdeckten Kobayashi et al. nichtlineare Effekte mit einigen BINOL-Lanthanoid-Katalysatoren.^[53] Setzt man (*R*)-BINOL mit Scandium(III)-trifluormethansulfonat (Sc(OTf)₃) in Gegenwart von *cis*-1,2,6-Trimethylpiperidin (TMP) und Molekularsieb um, läßt sich ein effektiver Katalysator erhalten. Seine Struktur entspricht einem simplen Chelat der drei Bestandteile, mit der Zusam-

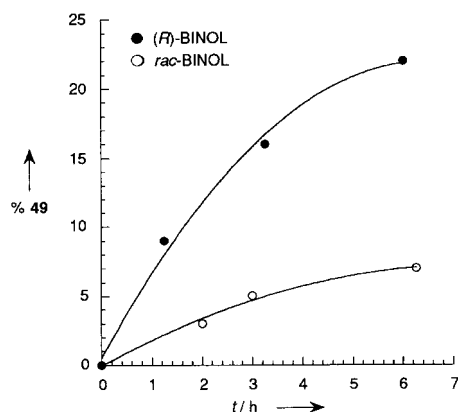


Abb. 47. Ausbeute des Produkts **49** als Funktion der Reaktionszeit für enantiomerenreines (*R*) und racemisches BINOL.

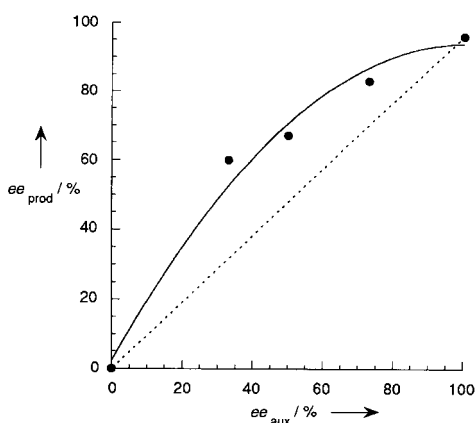
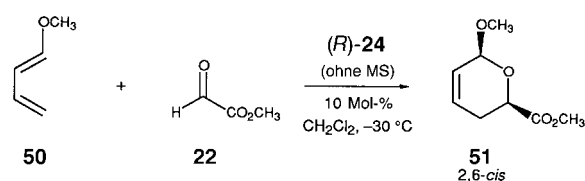


Abb. 48. (+)-NLE bei der asymmetrischen BINOL-Titan-katalysierten Hetero-Diels-Alder-Reaktion von **50** mit **22**.

mensetzung $[\text{Sc}(\text{tmp})_2((R)\text{-binol})] \cdot (\text{OTf})_3$. Wurde dieser Katalysator mit BINOL unterschiedlicher Enantiomerenreinheit hergestellt, so fand man einen (+)-NLE für den *ee*-Wert des *endo*-Produkts **46** der Reaktion von **44** mit Cyclopentadien **45**, wie in Abbildung 49 gezeigt ist (Kurve ●).

Das Altern des Katalysators hat hierbei einen vernichtenden Einfluß auf die Selektivität der Reaktion. Während der Scandiumkatalysator in einer Kurzzeitreaktion verwendet werden kann, benötigt sein Ytterbium-Analogon eine Stabilisierung, um richtig reagieren zu können. Die zur Stabilisierung verwendeten Zusätze haben sogar einen direkten Einfluß auf die enantiofaciale Selektivität dieser Diels-Alder-Reaktion. Wird der Yb^{III} -Katalysator auf dem üblichen Weg hergestellt, aber etwas 3-Acetyl-1,3-oxazolidin-2-on (AOD) als Stabilisator zugesetzt, so ist der resultierende nichtlineare Effekt ein ganz anderer als der eben beschriebene. Bis zu einem *ee*-Wert von 60% beim BINOL stellt man einen (–)-NLE fest, von dort an bis zu enantiomerenreinem BINOL ist die Beziehung linear (Kurve ■). Verändert man die Reaktionstemperatur und das Additiv, in diesem Fall 3-Phenylace-

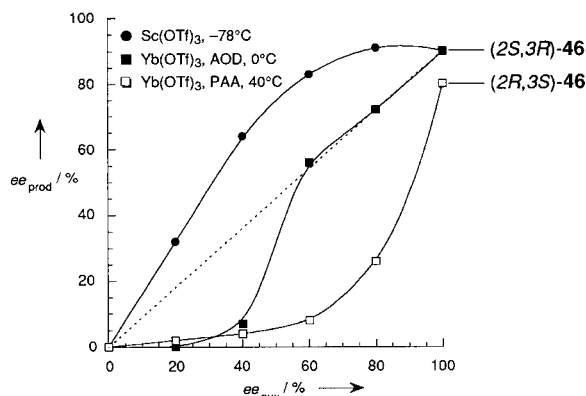
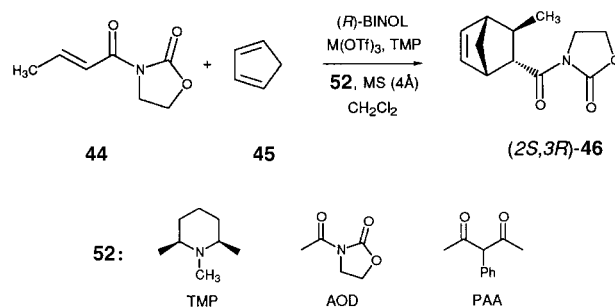


Abb. 49. NLEs der durch BINOL-Metall-Katalysatoren (20 Mol-%) in Gegenwart von Additiven **52** katalysierten Diels-Alder-Reaktion.

tylaceton (PAA), so ändert sich der stereochemische Verlauf der Cycloaddition sehr stark. Es kehrt sich nicht nur die faciale Selektivität vollständig um, so daß (*2R,3S*)-**53** gebildet wird, sondern außerdem wird der NLE stark negativ (Kurve □).

Die Unterschiede zwischen den Scandium- und Ytterbium-katalysatoren sind das Ergebnis unterschiedlicher Arten der Aggregation, vor allem, wenn chelatbildende Additive verwendet werden. Es wurde gezeigt, daß die Störung, die durch Verwendung solcher Verbindungen auftritt, einen starken Einfluß auf die Ausprägung eines NLE hat.^[53]

Die zuvor beschriebene, von Kobayashi et al. untersuchte Reaktion wurde auch von Seebach et al. bearbeitet, allerdings mit einem anderen Katalysator.^[54] Die Autoren wählten das sterisch stark gehinderte TADDOL-ähnliche Diol **53**, um den Titankatalysator für die Diels-Alder-Reaktion herzustellen (Abb. 50). Ließ man **53** unterschiedlicher Enantiomerenreinheit mit $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2]$ reagieren, um den Katalysator für die Reaktion zu bilden, konnte bei der Bildung von **46** ein (+)-NLE festgestellt werden. Die gleichen homo- und heterochiralen Spezies sollten hier an der asymmetrischen Verstärkung beteiligt sein. Anders jedoch, als Narasaka et al. bei der Verwendung eines anderen TADDOLs beschrieben,^[50] stellte man keine Bildung eines Niederschlags fest. Die Reaktionsmischung blieb, unabhängig vom *ee*-Wert des Diols, während der Umsetzung homogen (natürlich abgesehen vom Molekularsieb).

2.3.11. 1,3-Dipolare Cycloadditionen

Et_2Zn vermittelt 1,3-dipolare Cycloadditionen von Nitriloxiden an Allylalkohol in Gegenwart katalytischer Mengen an Diisopropyltartrat (DIPT).^[55] Mit dieser Methode erhält

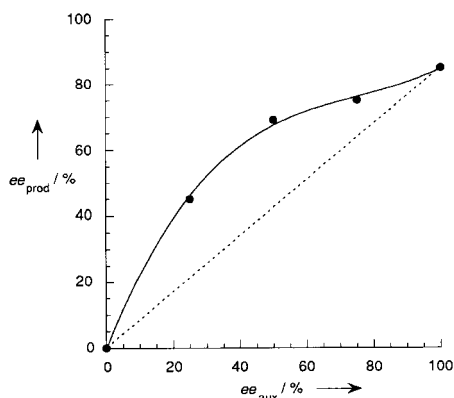
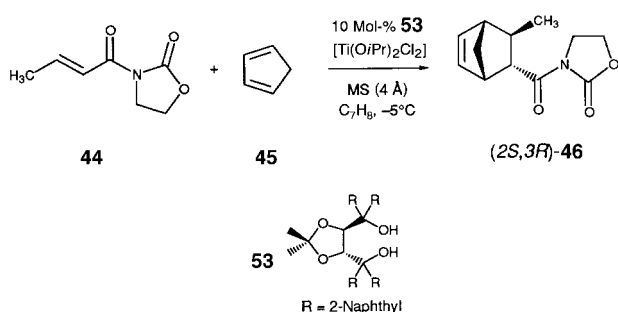


Abb. 50. (+)-NLE bei der Titan-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von **44** mit **45**.

man 2-Isioxazoline in guten Ausbeuten mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 90 % *ee*. Ein positiver nichtlinearer Effekt wurde festgestellt bei der Synthese des Isioxazolins **56** aus Allylalkohol **54** und dem Nitriloxid, das in situ aus **55** hergestellt wurde (Abb. 51). Wahrscheinlich beruht der (+)-NLE auf löslichen, inaktiven Zink-DIPT-Aggregaten. Bei

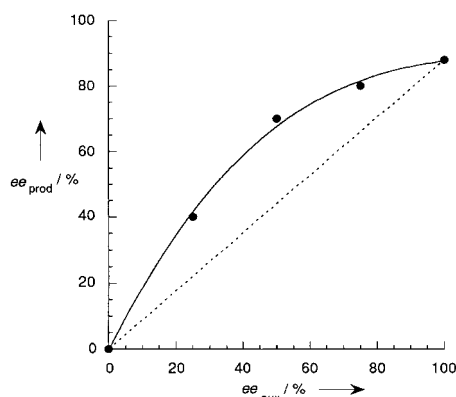
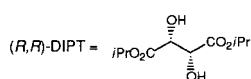
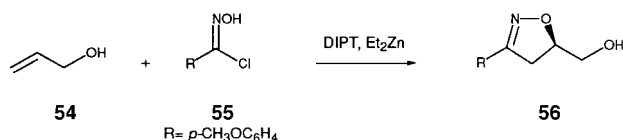
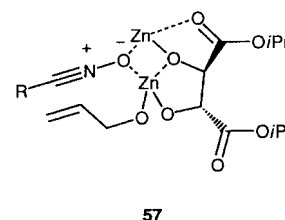


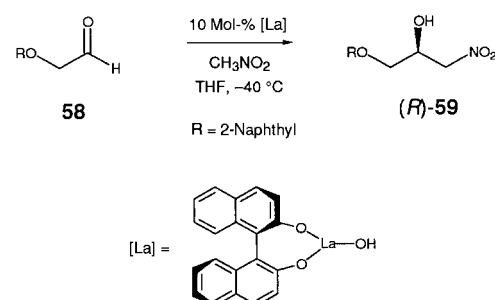
Abb. 51. (+)-NLE bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition in Gegenwart von DIPT (20 Mol-%) und Et₂Zn (Dioxan, CHCl₃, 0°C).

dieser Reaktion wird 1,4-Dioxan benötigt, um das Ausfallen der hochaggregierten Komplexe zu verhindern. Die Autoren postulierten, daß die Cycloaddition über den Komplex **57** verläuft.



2.3.12. Nitroaldol-Reaktion

Shibasaki et al. berichteten, daß die aktive Komponente einer asymmetrischen Variante der Henry-Reaktion ein BINOL-Lanthan-Komplex sei (Schema 4).^[56] Die Nitroaldolisierung von 2-Naphthoxyacetaldehyd **58** in Gegenwart die-

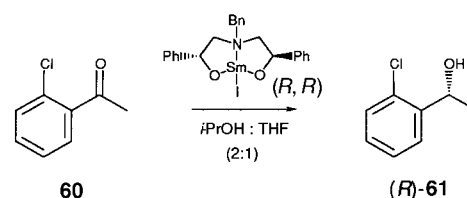


Schema 4. BINOL-Lanthan-katalysierte Nitroaldolisierung von **58**.

ses enantiomerenreinen Komplexes lieferte den Nitroalkohol (*R*)-**59** mit 87 % *ee*. Wenn das zur Herstellung der katalytischen Spezies verwendete BINOL nicht enantiomerenrein eingesetzt wurde, in diesem Fall 56 % *ee*, so war der Enantiomerenüberschuß des Produkts **59** höher als erwartet (68 % *ee*). Dies spricht dafür, daß es sich hier um ein weiteres Beispiel für einen (+)-NLE eines BINOL-Metall-Katalysators handelt. Die Autoren erklärten den NLE, der mit dem Lanthan-komplex erhalten wird, mit dessen Vorliegen als Oligomer.

2.3.13. Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

Während der Ausarbeitung einer asymmetrischen Variante der Meerwein-Ponndorf-Verley(MPV)-Reaktion überprüften Evans et al. einen chiralen Aminodiol-Samarium(III)-Katalysator im Hinblick auf NLEs (Schema 5).^[57] Sie stellten fest,



Schema 5. Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Samariumkatalysators (5 Mol-%) bei Raumtemperatur.

daß die Verwendung eines Aminodiols mit 80 % *ee* zur Herstellung des Katalysators und dessen Einsatz bei der Reduktion von *o*-Chloracetophenon **60** das Produkt (*R*)-**61** mit einem *ee*-Wert lieferte, der höher war als erwartet (95 % *ee*) –

bei Verwendung des enantiomerenreinen Katalysators wurde das Produkt mit 97 % *ee* erhalten. Ein stabileres, hetrochirales (*R,R*)·(*S,S*)-Dimer wurde als Reservoir für das Neben-enantiomer angesehen, was den *ee*-Wert des Hauptenantiomers sowohl bei der Bildung des Homodimers als auch bei der Katalyse erhöhen sollte.

2.3.14. Ringöffnung von *meso*-Epoxiden

Jacobsen et al. beschrieben ein System für die asymmetrische nucleophile Ringöffnung von *meso*-Epoxiden (Abb. 52).^[58] Bei ihren Untersuchungen des katalytischen Systems entdeckten

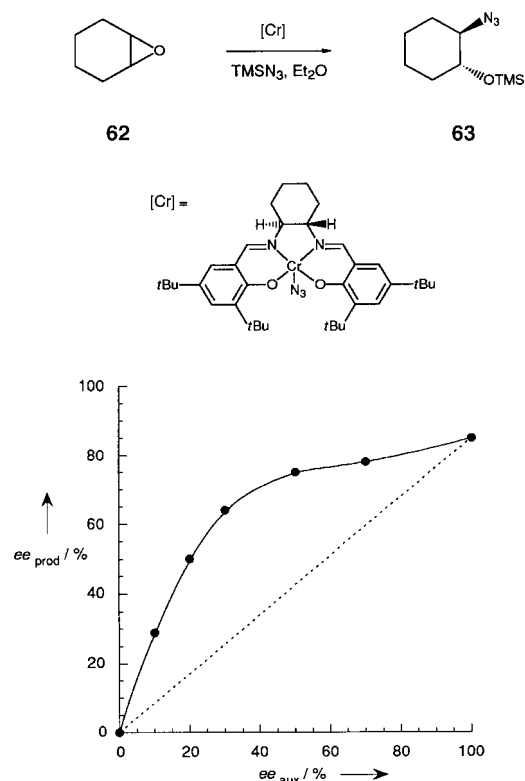


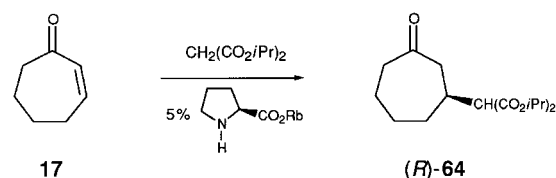
Abb. 52. Ringöffnung des *meso*-Epoxids **62**, katalysiert durch einen Salen-Chrom-Katalysator (2 Mol-%).

die Autoren für den chiralen Salen-Chrom(III)-Komplex, der verwendet wurde, ein nichtlineares Verhalten, wenn man dessen *ee*-Wert variierte (salen = *N,N'*-Bis(salicyliden)ethyldiamin-Dianion). Bei der Reaktion von Cyclohexenoxid **62** zum trimethylsilylierten Azidoalkohol **63** trat ein (+)-NLE auf. Auf der Grundlage kinetischer Überlegungen und Messungen postulierten die Autoren die Bildung einer bimetalischen Spezies, die für den NLE verantwortlich ist. Dabei wird das Epoxid von einer chiralen Salen-Chrom-Einheit aktiviert und im nucleophilen Angriff eine zweite Azido-Salen-Chrom-Einheit einbezogen. Am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist dann die bevorzugte homochirale Kombination beteiligt. Das Auftreten nichtlinearer Effekte ist hierbei eine Bestätigung des vorgeschlagenen Mechanismus, bei dem der Katalysator in einer bimetalischen Spezies sowohl das Nucleophil als auch das Elektrophil aktiviert.

2.3.15. Nichtlineare Effekte als Untersuchungsmethode

In den vorangegangenen Abschnitten wurde gezeigt, daß die Beschäftigung mit nichtlinearen Effekten in der asymmetrischen Katalyse besonders nützlich sein kann, wenn es darum geht, die am Katalysezyklus beteiligten Spezies und ihr Verhalten in Lösung zu verstehen und quantitative Aussagen über sie zu treffen. In diesem Abschnitt wird nun beschrieben, wie eine Reihe von Arbeitsgruppen NLEs qualitativ genutzt haben, um die Eigenschaften der katalytischen Schlüsselverbindungen im Detail aufzuklären, die für die enantioselective Reaktion verantwortlich sind.

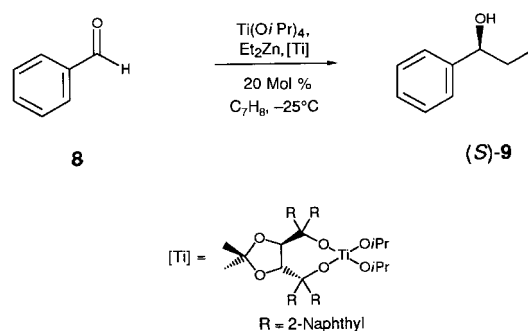
Während der Entwicklung asymmetrischer Michael-Additionen unter Verwendung von Prolinsalzen beschlossen Yamaguchi et al., den NLE als Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Mechanismus zu nutzen.^[59] Die 1,4-Addition von Diisopropylmalonat an Cyclohepton **17** in Anwesenheit eines Prolin-Rubidium-Salzes lieferte das alkylierte Suberon (*R*)-**64** (Schema 6). Anders als bei der Hajos-Parrish-Wiechert-Reaktion mit Prolin, die in Abschnitt 2.1



Schema 6. Rubidiumprolinat-katalysierte 1,4-Addition eines Malonats an **17** (CHCl₃, Raumtemperatur).

vorgestellt wurde, korreliert der *ee*-Wert des Prolinsalzes linear mit der Änderung von *ee*_{prod}. Die Autoren schlossen daraus, daß im Übergangszustand der Reaktion nur ein Prolinat-Ion beteiligt ist.

Seebach und Schmidt^[60] verwendeten den NLE-Test, um die katalytischen Spezies bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde zu untersuchen. Ihre Experimente mit Benzaldehyd **8** sind in Schema 7 gezeigt. Änderten sie die Enantiomerenreinheit des TADDOL-ähnlichen Diols, das zur Herstellung des Spirotitanatkatalysators verwendet wurde, und

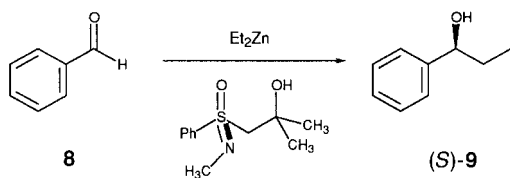


Schema 7. TADDOL-Titan-katalysierte Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8**.

vergleichen sie diese mit den *ee*-Werten der Produkte, so stellten sie keinen NLE fest. Eine streng lineare Beziehung wurde ermittelt, woraus man schließen kann, daß nur eine

chirale Einheit am stereochemisch entscheidenden, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt ist. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen, die mit demselben Katalysator bei Diels-Alder-Reaktionen erhalten wurden (Abschnitt 2.3.10, Abb. 50); dort wurde ein (mäßiger) (+)-NLE festgestellt.

Bei ihren Untersuchungen der enantioselektiven β -Hydroxysulfoximin-katalysierten Diethylzink-Addition untersuchten Bolm et al.^[61] detailliert den verwendeten Katalysator. Der Einsatz des enantiomerenreinen, in Schema 8 gezeigten



Schema 8. Durch ein chirales Sulfoximin (10 Mol-%) katalysierte 1,2-Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8**.

Sulfoximids bei der Addition an Benzaldehyd **8** lieferte den entsprechenden Alkohol **9** in 85 % *ee*. Die nichtmonomere Struktur des Katalysators wurde von den Autoren durch dieselbe Reaktion mit einem Sulfoximid von 23 % *ee* nachgewiesen, bei der das Alkylierungsprodukt mit einem auf 70 % *ee* erhöhten Enantiomerenüberschuß erhalten wurde.

Nach NMR-Experimenten wurde die Struktur der Zinkspezies später als dimer vorgeschlagen.^[61b] Weiterhin wurde geschätzt, daß die homochiralen Aggregate fünfmal schneller reagieren als die heterochiralen *meso*-Spezies, was den hier auftretenden (+)-NLE erklärt. Die Ursache der unterschiedlichen Stabilität der Oligomere läßt sich mit perspektivischen Strukturformeln der hetero- und der homochiralen Spezies verdeutlichen (Abb. 53). Die Ethylgruppen an den Zinkatomen im viergliedrigen Zn-O-Ring stehen im heterochiralen

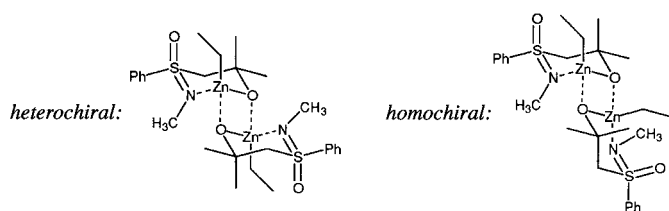
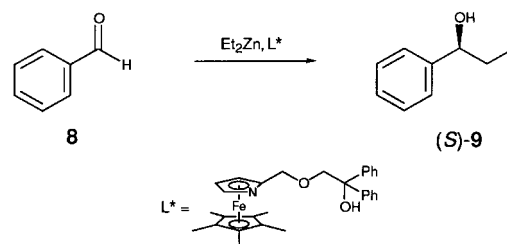


Abb. 53. Dimere, die bei der in Schema 8 gezeigten Reaktion auftreten.

meso-Komplex *anti* zueinander, im homochiralen Komplex *syn*. Dies wirkt sich destabilisierend auf die Struktur aus.

Eine weitere Diethylzink-Addition wurde von Fu und Mitarbeitern mit einem Sandwichkomplex-Liganden durchgeführt (Schema 9).^[62] Entgegen sonstigen Erfahrungen mit NLEs bei Verwendung von Aminoalkoholen (Abschnitt 2.3.1) stellten die Autoren hier einen linearen Zusammenhang fest, wenn sie ihren Liganden in unterschiedlicher Enantiomerenreinheit einsetzten.

Bei der Bearbeitung einer katalytischen Epoxidierung unter Verwendung eines BINOL-Metall-Katalysators versuchten Shibasaki et al., die exakte Struktur ihres Katalysators zu bestimmen.^[63] Leider blieben die spektroskopischen



Schema 9. Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **8**, katalysiert durch einen chiralen Liganden (3 Mol-%; Toluol, Raumtemperatur).

Analysen unbefriedigend, und die einzige Schlußfolgerung war, daß die Spezies oligomer vorliegen. Um mehr Einblicke in die Struktur zu bekommen, führten die Autoren eine NLE-Analyse durch. Der aus (*R*)-BINOL und Yb(OiPr)₃ in Gegenwart von Molekularsieb hergestellte chirale Katalysator wurde in unterschiedlicher Enantiomerenreinheit bei der Epoxidierung von Benzylidenacetone **19** mit *tert*-Butylhydroperoxid eingesetzt (Abb. 54). Die Autoren ermittelten einen (+)-NLE, woraus sie schlossen, daß die oligomere Struktur

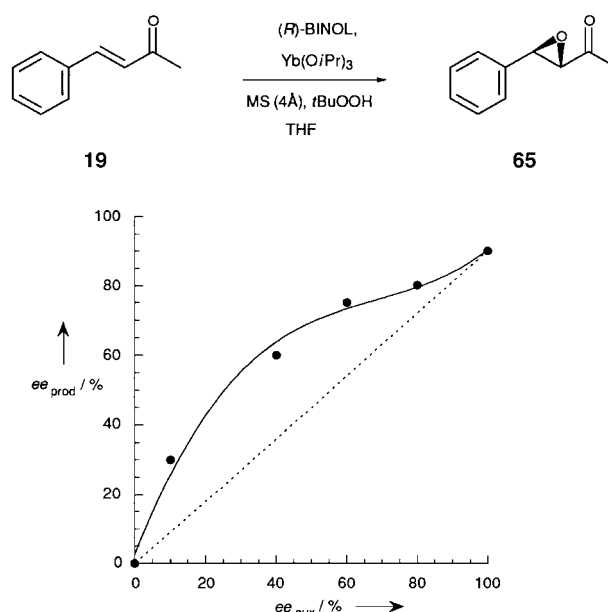
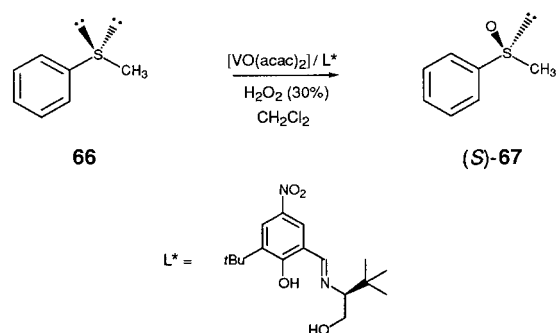


Abb. 54. (+)-NLE bei der asymmetrischen Epoxidierung von Benzylidenacetone **19**, katalysiert durch einen BINOL-Ytterbium-Katalysator (5 Mol-%).

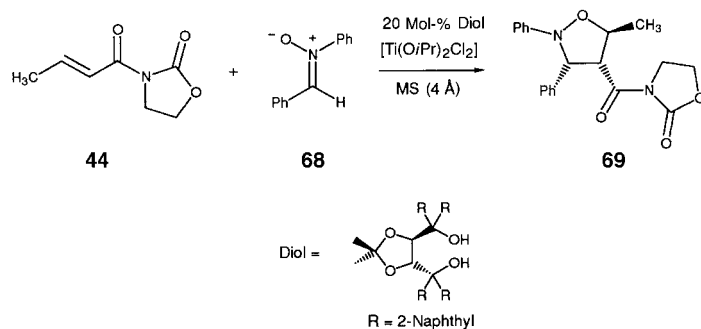
des BINOL-Lanthanoid-Komplexes eine Schlüsselrolle bei dieser asymmetrischen Epoxidierung von Enonen spielt. Dieser Typ eines NLE wurde bei der Verwendung von chiralen, Salen-haltigen Katalysatoren nicht festgestellt, wie Schwenkreis und Berkessel beschrieben^[64] – hier lag perfekt lineares Verhalten vor.

Bolm und Bienewald berichteten, daß bei der asymmetrischen Oxidation von Sulfiden unter Verwendung eines chiralen Iminoalkohol-Liganden mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Vanadiumverbindung Methylphenylsulfid **66** mit guter Enantioselektivität zum Sulfoxid **67** oxidiert werden kann (Schema 10).^[65] Kein NLE wurde bei dieser Reaktion nachgewiesen. Die Autoren schlossen daraus, daß der Katalysator nur aus einem Molekül des chiralen Liganden besteht.



Schema 10. Asymmetrische Oxidation des Sulfids **66** unter Verwendung katalytischer Mengen (1 Mol-%) einer Vanadiumverbindung und eines chiralen Iminoalkohol-Liganden.

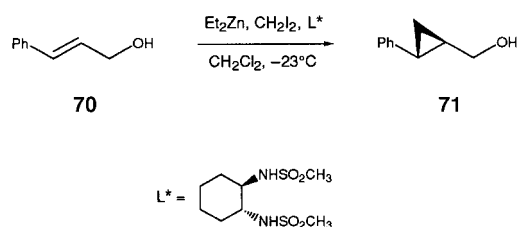
Seebach et al. waren während ihrer Arbeiten über Liganden vom TADDOL-Typ und Titanverbindungen daran interessiert, die Natur der katalytischen Spezies der [3+2]-Cycloaddition von **44** an das Nitron **68** zu untersuchen, die zu **69** führt (Schema 11).^[66] Die Beziehung zwischen dem *ee*-Wert des Produkts und des zur Herstellung des Katalysators



Schema 11. Durch einen TADDOL-Titan-Komplex katalysierte [3+2]-Cycloaddition von **44** an **68** (Toluol, Raumtemperatur).

verwendeten chiralen Diols war streng linear – ganz im Unterschied zum (+)-NLE, der mit demselben Katalysator bei einer Diels-Alder-Reaktion ermittelt wurde (Abschnitt 2.3.10, Abb. 50). Dies legt nahe, daß bei dieser Reaktion ein anderer Übergangszustand durchlaufen wird.

Denmark und Mitarbeiter untersuchten die Cyclopropanierung mit einem aus Diethylzink und einem C_2 -symmetrischem Disulfonamid hergestellten Katalysator (Schema 12).^[67]

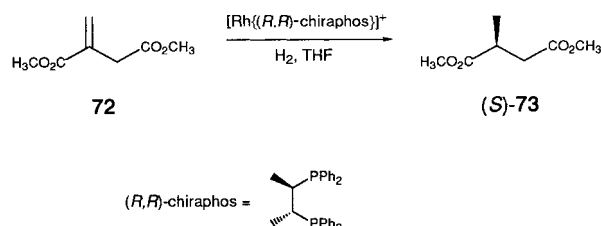


Schema 12. Cyclopropanierung von Zimtalkohol **70**.

Die Verwendung dieses Liganden in Verbindung mit Bis(iodmethyl)zink ermöglichte die enantioselektive Cyclopropanierung von Zimtalkohol **70** zum Cyclopropan **71**. Die Beziehung zwischen der Enantiomerenreinheit des Liganden und des

Produkts war hierbei linear. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse als Folge davon, daß nur ein Molekül des Liganden im Übergangszustand für die Enantioselektivität verantwortlich ist und daß jeder Ligand-Zink-Komplex eine stabile monomere Spezies bildet oder mit einer geringen Aktivierungsenergie dissoziiert.

Auch Fallar et al. berichteten über die Anwendung eines NLE-Tests, um Informationen über die Komplexe zu erhalten, die bei einigen asymmetrischen Hydrierungen beteiligt sind.^[68a,b] Die Verwendung des kationischen Rhodiumkomplexes $[\text{Rh}(\text{Norbornadien})(\text{chiraphos})]\text{BF}_4$ bei der Hydrierung von Dimethylitaconat **72** führte zum entsprechenden Dimethylester (S)-**73** mit 98% *ee* (Schema 13). Wurde der



Schema 13. Asymmetrische Hydrierung von **72** unter Verwendung eines Rhodiumkatalysators (10 Mol-%).

Rhodiumkomplex mit einem Enantiomerenüberschuß von 33% *ee* eingesetzt, so erhielt man das Produkt **73** mit 60% *ee*, was auf einen (+)-NLE hinweist. Dieser Effekt wurde durch eine dimere Spezies erklärt, die sich bei der Hydrierung von $[\text{Rh}(\text{Norbornadien})(\text{chiraphos})]\text{BF}_4$ zu $[(\text{chiraphos})\text{Rh}]_2^{2+}$ bildet.^[68c-e] In diesem Szenario sollte die Verwendung von nichtenantiomerenreinem chiraphos zu homo- und heterochiralen dimeren Spezies führen. ^{31}P -NMR-Messungen in unpolaren Lösungsmitteln ergaben Hinweise darauf, daß das heterochirale Dimer stabiler ist. Die Dimere müssen dissoziieren, um eine monomere, katalytisch aktive Spezies freizusetzen, was den positiven, nichtlinearen Effekt erklärt. Bei der Verwendung von chiralen, DIOP-haltigen Rhodiumkatalysatoren für Hydroborierungen gibt es nach Burgess und van der Donk allerdings keine Abweichung von der Linearität (DIOP = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan).^[69]

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Ergebnisse lassen erkennen, daß Untersuchungen zur Anwesenheit oder Abwesenheit eines NLE in einem katalytischen System die üblichen Analysen vervollständigen oder sogar, wenn alle anderen Methoden versagen, allein genutzt werden können, um Einblicke in die Natur der katalytisch wirksamen Spezies zu erhalten. Bisher wurden allerdings nur Katalysen unter Verwendung von Enantiomergemischen betrachtet; in den folgenden Abschnitten werden Untersuchungen des NLE in anderen Systemen beschrieben sowie die Informationen, die mit dieser Analysenmethode zugänglich sind.

2.4. Diastereomere Katalysatoren

Man kann davon ausgehen, daß die den nichtlinearen Effekten zugrundeliegenden Phänomene dieselben bleiben, wenn

nicht mehr ein Gemisch aus *Enantiomeren* eines chiralen Hilfsstoffs verwendet wird, sondern der chirale Hilfsstoff als ein Gemisch aus *Diastereomeren* eingesetzt wird. Dies würde bedeuten, daß man mit gewissen Abweichungen von den auf linearen Zusammenhängen beruhenden Vorhersagen für die Enantiomerenreinheit der Produkte in Abhängigkeit von der Diastereomerenzusammensetzung rechnen muß.

Noyori et al. haben den Mechanismus der asymmetrischen Verstärkung unter Verwendung von DAIB als Promotor des chiralen Katalysators untersucht (Abschnitt 2.3.1).^[32] Sie schlossen, daß ein recht stabiles *meso*-Dimer aus DAIB-Zink-Alkoholat Ursache für den starken (+)-NLE war, und zwar durch Abreicherung der Mischung an racemischem DAIB (Reservoir-Effekt). Kürzlich untersuchten Noyori et al. die Auswirkung verschiedener Gemische aus (-)- oder (+)-DAIB und (*R*)-**74** bzw. (*S*)-**74**.^[70] Diese beiden Katalysatoren lieferten (*R*)- oder (*S*)-Alkohole **9** mit 94 % *ee*, während man mit (-)-DAIB den (*S*)-Alkohol mit 98 % *ee* erhielt. Die Autoren verglichen auch die katalytische Effektivität der enantiomerenreinen Katalysatoren: Der Aminoalkohol **74** ist hier als Promotor 2.6mal reaktiver als DAIB.

Aus den oben genannten Werten berechneten die Autoren die erwarteten Kurvenverläufe für ee_{prod} als Funktion der Katalysatorzusammensetzung und die Anfangsgeschwindigkeit v_0 als Funktion der Zusammensetzung des chiralen Hilfsstoffs. Dafür wählten sie die Moläquivalente (%) einer der beiden Komponenten der Mischung. Eine Kurve (und keine Gerade) wurde für ee_{prod} in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des chiralen Hilfsstoffs berechnet, doch die experimentellen Daten lassen einige deutliche Abweichungen vom berechneten Kurvenverlauf erkennen (Abb. 55 a).^[71] Der nichtlineare Effekt ist offensichtlich für das Gemisch aus (-)-DAIB und (*R*)-**74**, wobei die beiden Katalysatoren zu Alkoholen entgegengesetzter absoluter Konfiguration führen. Die Katalysatoren, die aus (-)-DAIB oder (*S*)-**74** hergestellt wurden, lieferten den Alkohol (*S*)-**9** (siehe oben) mit ähnlichen Geschwindigkeiten. Bei Mischungen dieser beiden Katalysatoren wurde nahezu perfekte Linearität für ee_{prod} erhalten. Diese Ergebnisse lassen sich erklären durch die Bildung der Aggregate **10**, **76** und **77**, wobei das gemischte Dimer **76** stabiler ist (Abb. 56). Dies wurde auch durch Messungen der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit

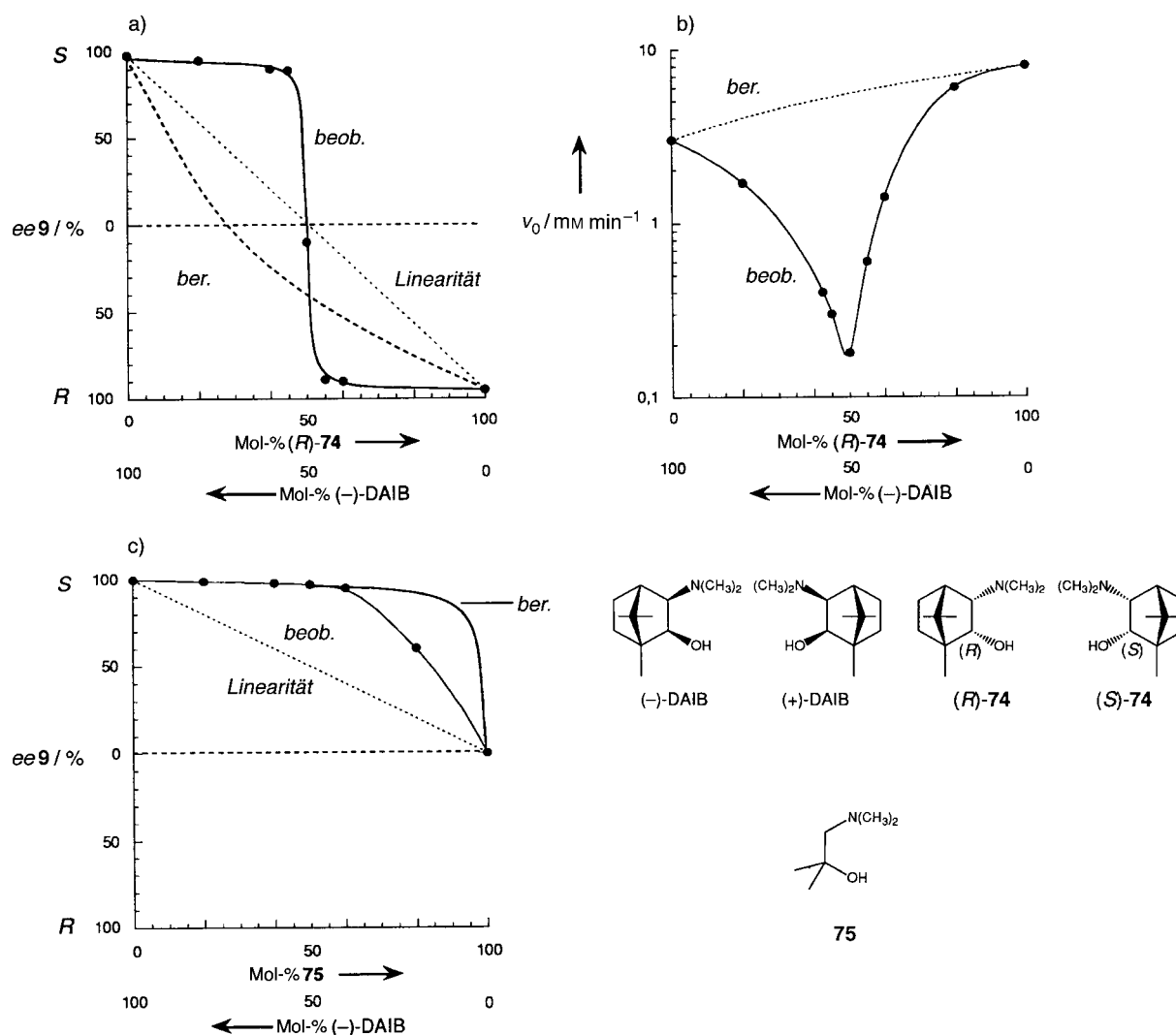


Abb. 55. Kurvenverläufe, die man für den Enantiomerenüberschuß (a) und die Reaktionsgeschwindigkeit (b) als Funktion der Zusammensetzung der Mischungen aus (-)-DAIB und (*R*)-**74** erhält. Mischungen aus (-)-DAIB und **75** ergaben die Kurve (c) für den Enantiomerenüberschuß des Produkts.

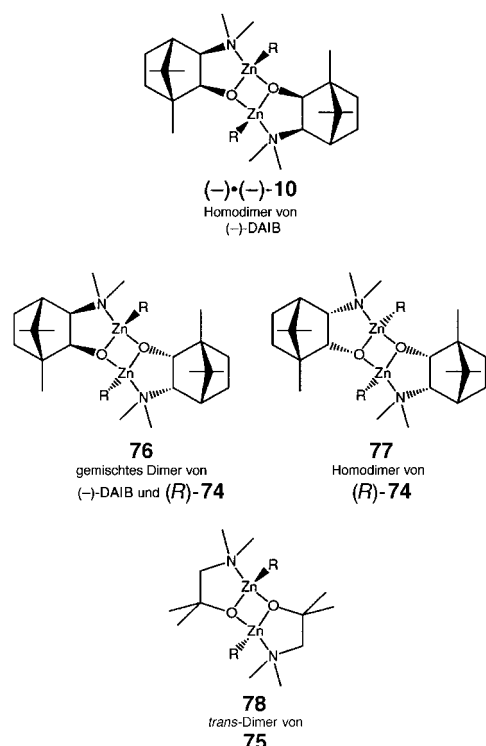


Abb. 56. Einige der Dimere, die in Gemischen aus DAIB und anderen Aminoalkoholen gebildet werden.

von der Katalysatorzusammensetzung bestätigt. Beispielsweise wurde mit einer Mischung aus $(-)-DAIB$ und $(R)-74$ ein scharfes Minimum bei der Zusammensetzung 1:1 erhalten (Abb. 55b), was auf die bevorzugte Bildung des weniger aktiven Heterodimers **76** hinweist.

In einem weiteren Experiment untersuchte man die Enantioselektivität von $(-)-DAIB$ in Gegenwart unterschiedlicher Mengen des *achiralen* β -Aminoalkohols **75** (Abb. 55c). Der Kurvenverlauf wurde durch das Auftreten des Dimers **78** erklärt, das stabiler als das (nicht dargestellte) *cis*-Dimer ist; dieses ist seinerseits stabiler als das Homodimer **10**.

Kagan et al.^[72] untersuchten die asymmetrische Dihydroxylierung (AD)^[73] von Dibromstilben **79** nach Sharpless et al., da eine

Reihe diastereomerer Liganden auf Alkaloidbasis leicht zugänglich ist. Das *p*-Chlorbenzoat von Dihydrochinin (PCB-DHQ) lieferte das (S,S) -Diol **80** mit 97% *ee*. Die Liganden der „zweiten Generation“, Phthalazinbisdihydrochinin $PHAL(DHQ)_2$ und Phthalazinbisdihydrochinidin $PHAL(DHQD)_2$, lieferten die Dirole (S,S) -**80** und (R,R) -**80** mit 98–99% *ee* in einer schnelleren Reaktion. Mischungen von $PHAL(DHQ)_2$ und $PHAL(DHQD)_2$ führten zu einem fast linearen Kurvenverlauf (Abb. 57a), wie man es für zwei pseudoenantiomere Liganden erwarten würde (gleiche Reaktionsgeschwindigkeiten und gleiche Enantioselektivitäten, aber entgegengesetzter Chiralitätssinn). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß unabhängige Katalysatoren wirksam sind und keine gemischte Spezies gebildet wird. Die Mischung von PCB-DHQ und $PHAL(DHQD)_2$ führte hingegen zu einem stark nichtlinearen Verhalten (Abb. 57b). Dies spiegelt die höhere Reaktivität des Katalysators auf $PHAL(DHQD)_2$ -Basis wider. Sie ist vermutlich auf die größere Affinität zurückzuführen, die dieser Ligand (verglichen mit PCB-

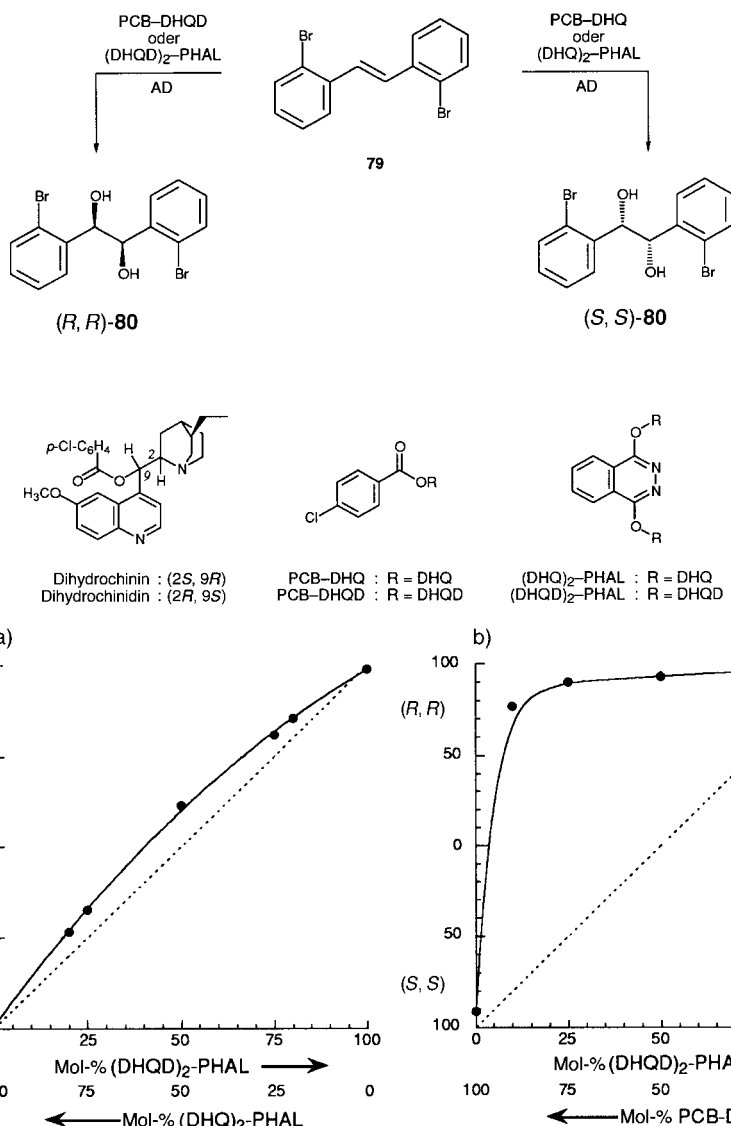
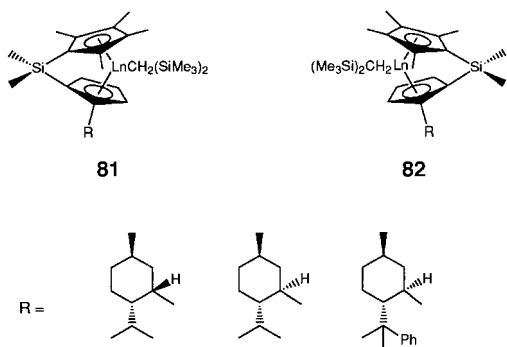


Abb. 57. Bei der asymmetrischen Dihydroxylierung von **79** erhält man diese Kurven für den *ee*-Wert des Produkts **80**, wenn man $(DHQD)_2-PHAL$ mit (a) $(DHQ)_2-PHAL$ oder (b) PCB-DHQ mischt.

DHQ) zu OsO_4 hat, sowie auf eine Geschwindigkeitserhöhung durch den „Mechanismus der chiralen Tasche“, der für Phthalazinliganden postuliert worden ist.^[73]

Corey et al. schätzten die relativen Reaktivitäten einiger Osmiumkatalysatoren, die aus zwei verschiedenen Alkaloidliganden hergestellt worden waren, für die AD ab.^[74] Sie verwendeten auch Liganden (1:1-Gemische) entgegengesetzter Enantioselektivitäten bei der AD von Styrolderivaten, um diese Systeme zu untersuchen.

Marks et al. stellten diastereomere chirale Lanthanoidkomplexe **81** und **82** her, die Katalysatoren für die enantioselective Hydrierung von Alkenen und die Hydroaminierung/Cyclisierung von Aminoolefinen sind.^[75] Erstaunlicherweise



ist die Enantioselektivität bei Hydroaminierungen gegenüber der Chiralität des Metallocens unempfindlich, 1:1-Mischungen der beiden Komplexe führten zum gleichen *ee*-Wert beim Produkt wie diastereomerenreine Komplexe **81**. Dieses Verhalten ist mit einer Epimerisierung am Lanthanzentrum erklärt worden (Gleichgewicht von Dekomplexierung und Komplexierung während der Reaktion). Bei der Hydrierung von 2-Phenyl-1-buten besteht ein deutlicher Unterschied zwischen **81** und **82** bezüglich der Geschwindigkeiten und der Enantioselektivitäten. Die 1:1-Mischung der beiden Komplexe lieferte aber Reaktionsgeschwindigkeiten und *ee*_{prod}-Werte, die den berechneten Kurvenverläufen sehr nahe kommen. Offensichtlich gibt es mit diesen Katalysatoren, die unabhängig voneinander wirksam sind, keine NLE-Effekte.

2.5. Autokatalytische Systeme

Die Reaktionen, bei denen eine Verbindung ihre eigene Bildung katalysiert, werden in der präbiotischen Chemie schon lange als wichtig angesehen; in bezug auf die Frage nach Entstehung und Propagierung der optischen Aktivität auf der Erde sind sie von besonderem Interesse.^[76, 77] Für den Idealfall, daß sich eine enantiomerenreine chirale Verbindung mit 100% *ee* repliziert, könnte man annehmen, daß diese Frage beantwortet sei. Tatsächlich erreichen aber selbst die besten bisher bekannten Katalysatoren selten Enantioselektivitäten, die über 99.9% *ee* liegen (Enantiomerenverhältnis: *er* = 1999). Diese ansonsten spektakuläre Effektivität ist aber in der Großproduktion chiraler Verbindungen durch Autokatalyse unbefriedigend. Eine vereinfachte Darstellung einer asymmetrischen Katalyse (Abb. 58), in der *R* und *S* für die beiden enan-

tiomeren Produkte stehen, die der chirale Katalysator *R* (100% *ee*) herstellt, verdeutlicht dies. Das Modell läßt sich mathematisch mit einem iterativen Prozeß beschreiben.

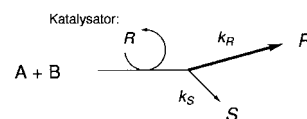


Abb. 58. Der Prozeß der asymmetrischen Autokatalyse.

Ist das Geschwindigkeitsverhältnis k_R/k_S groß (1999), so wird in einem katalytischen Kreislauf 1 Moläquiv. (bezogen auf den Katalysator) mit *ee* = 99.9% (*er* = 1999) gebildet. Mischt man dieses mit 1 Moläquiv. des ursprünglichen (*R*)-Katalysators (*ee* = 100%, *er* = ∞), so erhält man 2 Moläquiv. (*ee* = 99.95%, *er* = 3999). Der nächste Katalysezyklus liefert 4 Moläquiv. des Katalysators (*ee* = 99.85%, *er* = 1337). Dies führt zu einer endlosen Verringerung des Enantiomerenüberschusses, durch die unausweichlich große Mengen des Produkts in racemischer Zusammensetzung angehäuft werden.

Um diese Tendenz des *ee*-Abbaus in der asymmetrischen Autokatalyse zu überwinden, wurden kinetische Modelle vorgeschlagen. Frank^[76] beschrieb als erster ein einfaches Modell, bei dem jedes Enantiomer seine eigene Bildung fördert, aber konkurrierend dazu durch die Wechselwirkung mit dem Enantiomer entgegengesetzter Konfiguration deaktiviert wird (Abb. 59). In diesem Modell wird eine vollständige Enantioselektivität der Katalyse durch das (*R*)- oder

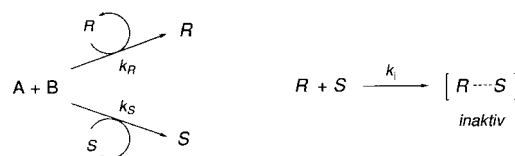
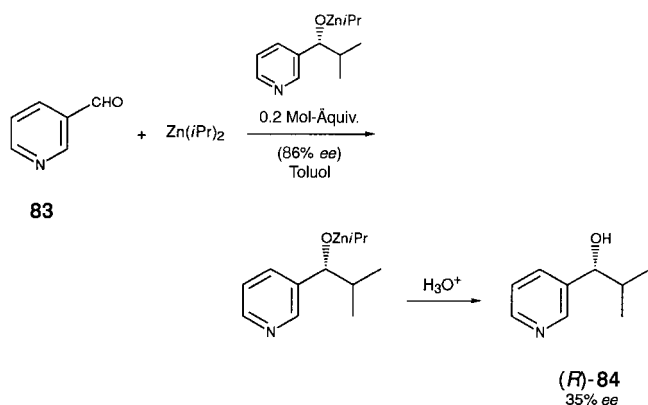


Abb. 59. Franks Modell der Desaktivierung durch Dimerisierung.

(*S*)-Enantiomer angenommen. Das anfängliche (*R*)/(*S*)-Verhältnis des Katalysators (ca. 1) wird durch die Autokatalyse verstärkt, die das Wachstum der Katalysatormenge garantiert und die mit einer ständigen Entfernung des racemischen Materials gekoppelt ist. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die asymmetrische Autokatalyse einer kleinen Menge eines enantiomerenreinen Katalysators keine Möglichkeit hat, molekulare Chiralität in großem Maße zu propagieren, wenn sie nicht durch weitere Reaktionen unterstützt wird (etwa die gegenseitige Inhibierung der Enantiomere im Frank-Modell). Dies wird noch schneller deutlich, wenn der anfängliche Katalysator einen nur geringen Enantiomerenüberschuß aufweist.

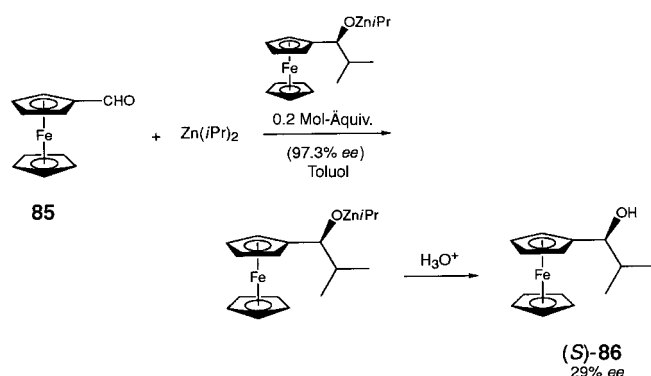
Ein (+)-NLE, der die autokatalytische Reaktion überlagert, könnte ein günstiger Weg sowohl zur Verstärkung des anfänglichen *ee*-Werts als auch zur Erhaltung eines hohen *ee*-Werts während der gesamten autokatalytischen Reaktion sein. Es sind nur wenige asymmetrische autokatalytische Reaktionen bekannt.^[78] Die Addition von Dialkylzinkverbindungen an aromatische Aminoaldehyde wurde von Soai et al. in Pionierarbeiten zu autokatalytischen Systemen erkundet. Sie berichteten 1990, daß der Pyridylalkohol **84** seine eigene Bildung asymmetrisch katalysieren kann (Schema 14).^[80] Der entscheidende Punkt ist dabei, daß der (*R*)-Alkohol **84** (86% *ee*) die Bildung von (*R*)-**84** katalysiert, aber mit einer



Schema 14. Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an Pyridin-3-carbaldehyd **83**.

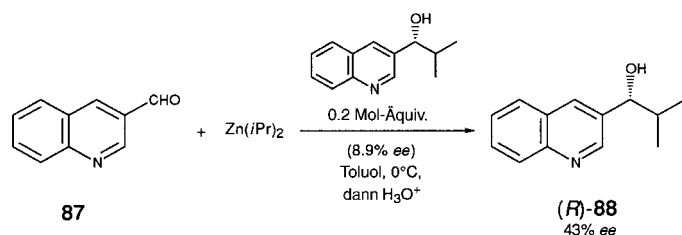
geringeren Enantioselektivität (35 % *ee*, berechnet durch Abzug des Anteils aus dem anfänglichen Katalysator).

Nachfolgende Untersuchungen von Soai et al. an verschiedenen aromatischen Aldehyden ermöglichten es, den *ee*-Wert des Produkts, der auch mit derselben absoluten Konfiguration wie der des Initiators erhalten wurde, zu erhöhen (Schema 15). Ferrocencarbaldehyd **85** und Diisopropylzink lieferten in Gegenwart von 0.2 Moläquiv. des Alkohols (*S*)-**86** (97.3 % *ee*) 4.75mal mehr Alkohol (*S*)-**86** (29 % *ee*).^[81]



Schema 15. Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an Ferrocencarbaldehyd **85**.

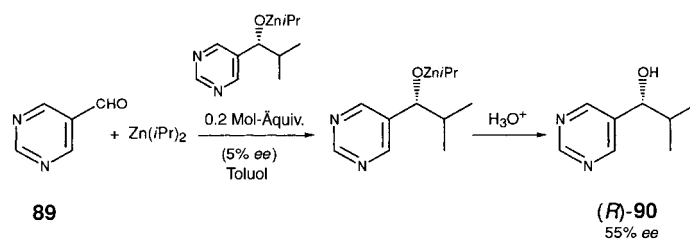
Ein deutlicher Fortschritt wurde vor kurzem bei der durch den Alkohol (*R*)-**88** katalysierten Reaktion von Chinolin-3-carbaldehyd **87** mit Diisopropylzink erzielt (Schema 16).^[82] Unter optimierten experimentellen Bedingungen (1.2 Moläquiv. $\text{Zn}(\text{iPr})_2$ anstelle von 2 Moläquiv., eine geeignete Verdünnung, die in einer Konzentration von 4 mM zum



Schema 16. Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an Chinolin-3-carbaldehyd **87**.

anfänglichen Katalysator führt) replizierte sich **88** (93.6 % *ee*) 3.2mal zu **88** (89.7 % *ee*).^[83a] Diese experimentellen Bedingungen wurden gewählt, um den Einfluß der anfänglichen Enantiomerenreinheit von **88** auf den *ee*-Wert des zusätzlich hergestellten **88** zu untersuchen; in diesem speziellen Fall wurde ein starker (+)-NLE festgestellt; so liefert **88** (8.9 % *ee*) 2.8mal mehr **88** (43.3 % *ee*).

Eine weitere Untersuchung wurde mit Pyrimidin-5-carbaldehyd **89** und dem entsprechenden Alkohol **90** durchgeführt (Schema 17).^[84] Sogar mit einem anfänglichen *ee*-

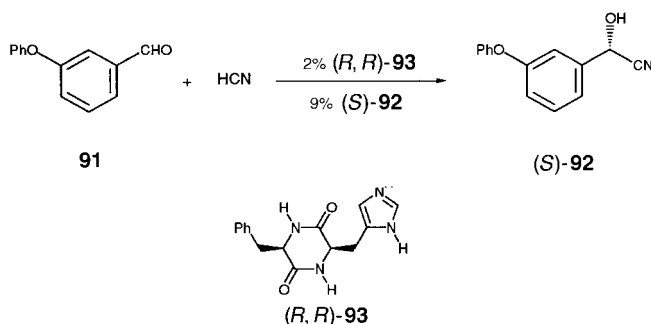


Schema 17. Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an Pyrimidin-5-carbaldehyd **89**.

Wert von 2 % für gebildetes **90** ließ die Auftragung des *ee*-Werts von neu gebildetem **90** (*ee*_{prod}) gegen den des ursprünglichen Katalysators **90** (*ee*_{aux}) einen typischen (+)-NLE mit einer deutlichen Verstärkung erkennen. Die Autoren analysierten ihre experimentellen Daten auch, indem sie die Enantiomerenverhältnisse (*er*) anstelle der *ee*-Werte als Parameter verwendeten.^[85] Die oben genannten Experimente wurden durchgeführt, indem ein Katalysator mit anfänglich niedrigem *ee*-Wert verwendet und das Produkt der Reaktion (mit erhöhtem *ee*-Wert) als Katalysator bei einer neuen Reaktion eingesetzt wurde. Durch solch einen Kreislauf von Reaktionen konnten die Autoren aus einer Probe mit 2 % *ee* in fünf aufeinanderfolgenden Cyclen den *ee*-Wert auf 88 % erhöhen. Wurde dieselbe Vorgehensweise auf Chinolin-3-carbaldehyd **87**, unter Verwendung des Alkohols **88** mit anfänglich 8.9 % *ee*, angewendet, so lag der Enantiomerenüberschuß, der für (*R*)-**88** am Ende des Kreislaufs erhalten werden konnte, auch bei 88 % (Schema 16).^[83a] Eine asymmetrische, autokatalytische Eintopfreaktion mit einer bemerkenswerten Verstärkung (von 0.2 % *ee* auf 90 % *ee*) wurde kürzlich bei der Bildung von **90** in einem speziellen experimentellen Verfahren festgestellt.^[83b]

Die katalytische enantioselektive autoinduktive Reaktion ist ein Prozeß, der zur Propagierung hoher Enantiomerenüberschüsse interessant sein kann. Er beruht auf stereoselektiven Reaktionen, deren anfänglich gebildete Produkte die Stereoselektivität der weiteren Reaktion beeinflussen können (katalytisch oder in äquimolaren Mengen). Alberts und Wynberg prägten bei ihren Studien zu nichtkatalytischen enantioselektiven Reaktionen den Begriff „enantioselektive Autoinduktion“.^[88]

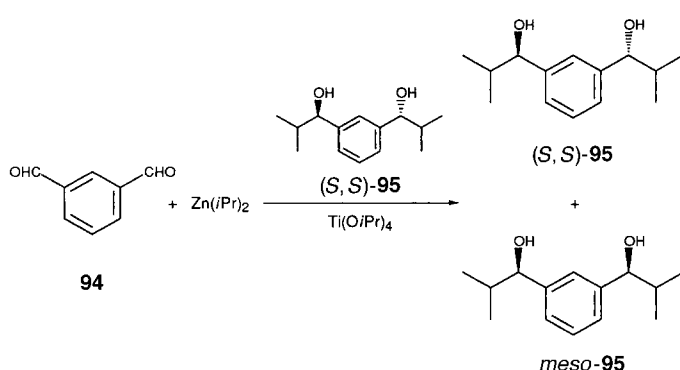
Das erste Beispiel für eine enantioselektive Autoinduktion bei einer katalytischen Reaktion ist vermutlich die von Danda et al.^[89] beschriebene Cyanhydrinbildung in Gegenwart kleiner Mengen des cyclischen Dipeptids **93** (Schema 18). Die Autoren stellten fest, daß der ursprüngliche Katalysator **93** in



Schema 18. Autoinduktion bei der Cyanhydrinbildung in Gegenwart des cyclischen Dipeptids **93** (Toluol, 5 °C).

situ durch eine Kombination aus **93** mit dem Produkt **92** ersetzt wird. Dies wurde nachgewiesen, indem man zu Beginn der Reaktion eine kleine Menge an (*S*)-**92** hoher Enantiomerenreinheit zu **93** (enantiomerenrein oder nicht) hinzufügte. Die Enantiomerenreinheit von (*S*)-**92** ist der stereokontrollierende Faktor bei der katalytischen Herstellung des Cyanhydrins (*S*)-**92**. Zum Beispiel lieferten unter bestimmten Bedingungen 0.022 Moläquiv. des Katalysators (*R,R*)-**93** (2% *ee*) das Produkt (*S*)-**92** (81.6% *ee*) in 43% Ausbeute aus dem entsprechenden Aldehyd **91**. Das anfänglich zugefügte (*S*)-**92** dient als chiraler Co-Katalysator. Interessanterweise kann der Katalysator, der aus **93** (66.8% *ee*) und (*S*)-**92** (92.0% *ee*) hergestellt wurde, (*S*)-**92** in 89% Ausbeute mit 96.0% *ee* herstellen (ein höherer *ee*-Wert als der der einzelnen Komponenten des Katalysators). Die mechanistischen Details der Reaktion, die unter heterogenen Bedingungen in einem Gel abläuft, werden noch nicht gut verstanden; verschiedene Mechanismen sind hier vorgeschlagen worden.^[90]

Soai et al. untersuchten eine katalytische enantioselektive Reaktion mit Autoinduktion, einen Spezialfall der Addition von Diisopropylzink an den aromatischen Dialdehyd **94** (Schema 19).^[91] Der Katalysator ist ein chiraler Titankomplex, der sich aus Ti(O*i*Pr)₄ und dem chiralen Diol **95** zusam-



Schema 19. Autoinduktion bei der zweifachen Addition von Diisopropylzink an **94**.

menetzt, wahrscheinlich im Verhältnis 1:2. Dieser chirale Katalysator unterscheidet sich vom chiralen Produkt, dem **95** entsprechenden Zinkalkoxid; daher die Bezeichnung „Autoinduktion“. Wiederum ist hier die absolute Konfiguration des

Produkts **95** dieselbe wie die des im Katalysator eingebauten Initiators **95**. Leider wird das Produkt mit geringerem Enantiomerenüberschuß (30% *ee*) als dem anfänglichen *ee*-Wert von **95** (>99% *ee*) erhalten, zusammen mit einer großen Menge des *meso*-Diols.^[92]

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die asymmetrische Autokatalyse ein vielversprechender Forschungszweig ist, wie schon von Wynberg festgestellt wurde.^[93] Die später beschriebene asymmetrische Verstärkung^[84] scheint eine Folge positiver nichtlinearer Effekte zu sein (wahrscheinlich durch einen Reservoir-Effekt, siehe Abschnitt 2.2).^[94]

3. Nichtkatalytische asymmetrische Synthesen

3.1. Prinzipien

Ein chirales Reagens kann aus einem achiralen Reagens **Y** mit einem chiralen Hilfsstoff X_C hergestellt werden, der kovalent (**96**) oder nichtkovalent (**97**) an **Y** gebunden ist (Abb. 60). Ein chirales Silan, R_3^*SiH (R^* = chirale Gruppe),

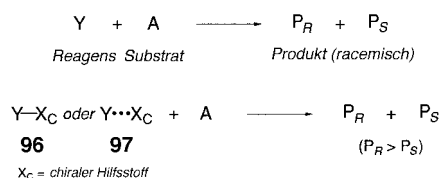


Abb. 60. Bildung der kovalent gebundenen (**96**) oder assoziierten Spezies (**97**) bei der nichtkatalytischen asymmetrischen Synthese.

und die Mischung *sec*-BuLi/Sparteine (zur enantioselektiven Deprotonierung) sind Beispiele für chirale Reagentien des Typs **96** (Y-X_C) bzw. **97** ($\text{Y} \cdots \text{X}_C$).

Zwei grundlegende Situationen sind in Abbildung 61 gezeigt. Im ersten Fall wird das Reagens Y-X_C **96** in ein inertes Nebenprodukt Z-X_C umgewandelt, der Hilfsstoff wird

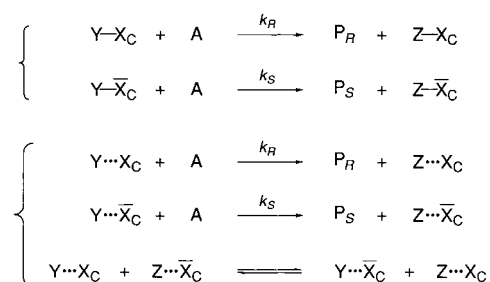


Abb. 61. Zwei mögliche Reaktionswege bei der nichtkatalytischen asymmetrischen Synthese. X_C und \bar{X}_C = chirale Hilfsstoffe entgegengesetzter Konfiguration; **Z** = Reagens, das aus **Y** erhalten wurde.

dann gleichzeitig mit der Bildung des Produkts entfernt. Wird das Reagens $\text{Y} \cdots \text{X}_C$ **97** verwendet, so kann es sich genauso verhalten, sofern die Nebenprodukte $\text{Z} \cdots \text{X}_C$ und $\text{Z} \cdots \bar{X}_C$ ihre Struktur beibehalten und die X_C - und \bar{X}_C -Einheiten nicht gegen die Reagentien ausgetauscht werden. Wenn ein Austausch dieser Gruppen stattfindet (zum Beispiel als chirale Liganden einer Organometallspezies), kann dies zu einer

asymmetrischen Katalyse mit schnellem Austausch der Liganden führen (siehe Abschnitt 2). Die Enantioselektivität der Reaktion muß unabhängig davon sein, ob es einen NLE in Abhängigkeit von der Zahl der X_C -Gruppen an Y gibt, und unabhängig von den relativen Reaktivitäten der diastereomeren Spezies. Man erwartet dasselbe Verhalten und dieselben Modelle, die in Abschnitt 2 diskutiert wurden.

Mit dem kovalent verknüpften Reagens **96** ist die Situation eine andere: Enthält **96** nur eine X_C -Gruppe, so bleibt das anfängliche Enantiomerenverhältnis während der Reaktion konstant, und es wird keinen NLE geben. Ermöglicht dieses Reagens Aggregation, so treten die Effekte auf, die schon in Abschnitt 2 für katalytische Reaktionen besprochen wurden. Einige diastereomere Aggregate können unreaktiv sein, so daß die Reaktion über ein monomeres Reagens oder ein bestimmtes Diastereomer verläuft. Ein NLE kann durch den Reservoir-Effekt oder durch das $(ML)_n$ -Modell hervorgerufen werden.^[96] Der nichtlineare Effekt wird vom Umsatz abhängen, denn die Enantiomerenzusammensetzung ändert sich, wenn die diastereomeren Aggregate unterschiedlich reaktiv sind. Ist zum Beispiel ein heterochirales Dimer weniger reaktiv, so beginnt die Reaktion mit einem (+)-NLE und wird zu einem späteren Zeitpunkt sehr langsam, wobei dann racemisches Produkt gebildet wird. Ein konstanter (+)-NLE wird erwartet, wenn ein großer Überschuß des Reagens (bezogen aufs Substrat) zum Einsatz kommt. Ein reaktives Heterodimer wird zu einem starken (–)-NLE führen, wobei diese Tendenz durch einen Überschuß des Reagens verstärkt wird.

Ein Spezialfall liegt vor, wenn ein chirales Reagens verwendet wird, das durch die kovalente Bindung zweier chiraler Fragmente X_C an ein achirales Reagens Y entsteht. Wird das enantiomerenreine Reagens $Y(X_C)_2$ oder $Y(\bar{X}_C)_2$ oder das Gemisch dieser enantiomeren Reagentien für die asymmetrische Synthese verwendet, so erwartet man eine perfekte Linearität (abgesehen von Aggregationseffekten). Wird aber das chirale Reagens durch Reaktion einer Mischung aus X_C und \bar{X}_C an Y hergestellt, so werden möglicherweise heterochirale Reagentien $Y(X_C)\bar{X}_C$ gebildet. Man erhält dann ein Gemisch diastereomerer Reagentien, wobei das reaktivere Diastereomer die Möglichkeit hat, über einen großen Zeitraum der Reaktion zu wirken. Dies führt zu einem unveränderlichen NLE.

3.2. Asymmetrische Reaktionen von Borverbindungen

Bisher gibt es kaum experimentelle Daten zu NLEs bei der nichtkatalytischen asymmetrischen Synthese. Eines der ersten Beispiele ist die asymmetrische Synthese eines Alkohols bei Merck, eines nützlichen Zwischenprodukts bei der Synthese eines LTD₄-Antagonisten.^[98, 99] Man hatte festgestellt, daß Ip_2BCl , aus (–)- α -Pinen und BH_3Cl hergestellt, das Keton **98** zum Alkohol **99** mit 97 oder 95 % *ee* reduziert, wenn das Pinen mit **98** bzw. 70 % *ee* eingesetzt wurde (Abb. 62). Man vermutete, daß drei Reagentien (zwei homochirale und eine *meso*-Spezies) statistisch verteilt vorliegen, wobei das *meso*-Boran sehr träge reagiert. Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen den *ee*-Werten des Alkohols **99** und

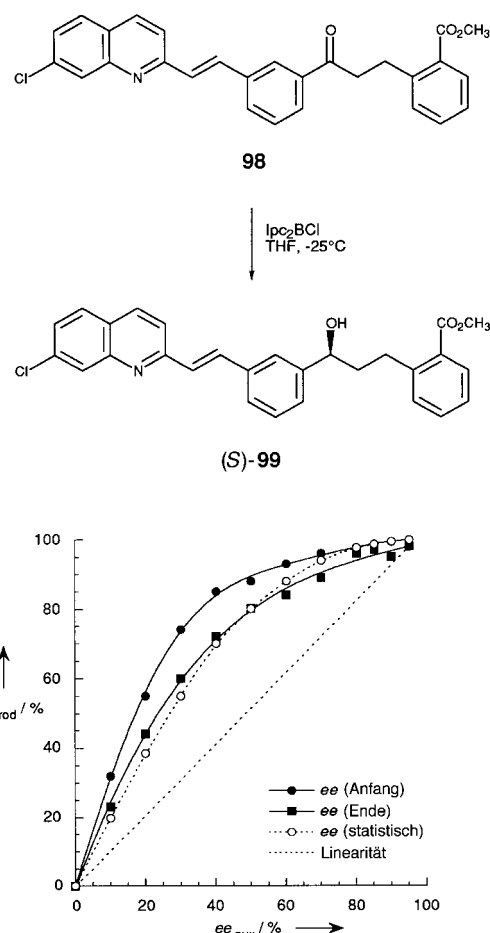
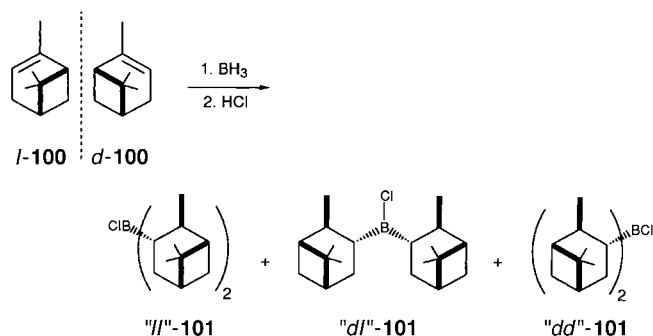


Abb. 62. (+)-NLE bei der Ip_2BCl -Reduktion des Ketons **98**. Ipc = Isopinocampheyl.

des α -Pinsens genauer (Abb. 62): Die berechnete Kurve und die experimentellen Daten stimmen gut überein, wenn man eine statistische Verteilung und ein unreaktives *meso*- Ip_2BCl annimmt.^[99] Dennoch gab es eine recht große Abweichung bei geringem Umsatz, bei dem der *ee*-Wert von **99** höher ist als bei vollständiger Reduktion.

Kagan und Girard untersuchten 1995 die asymmetrische Reduktion von Acetophenon **102** mit Ip_2BCl (4 Äquiv.), wobei sie das Reagens mit (–)- α -Pinen **100** herstellten^[100] (Ip_2BCl wurde nach Brown erhalten^[101]). Es erwies sich als entscheidend für den Ausgang der Reduktion von Acetophenon **102**, wie das Reagens hergestellt wurde (Schema 20). Die



Schema 20. Homochirale („ ll'' “- und „ dd'' “-**101**) und heterochirale Reagentien („ dl'' “-**101**), die bei der Bildung von Ip_2BCl **101** entstehen.

getrennte Herstellung von Ipc_2BCl **101** aus den enantiomerenreinen α -Pinen lieferte „ l “-**101** und „ dd “-**101**, die dann in unterschiedlichen Mengen gemischt wurden, um den erwünschten Wert für ee_{aux} zu erhalten. Alternativ dazu verwendete man Gemische aus (–)- und (+)- α -Pinen mit den benötigten ee -Werten (l -**100** und d -**100**), woraus sich drei Borane bildeten: „ l “-**101**, „ dd “-**101** und „ dl “-**101**. Die erste Vorgehensweise ergibt einen perfekt linearen Zusammenhang zwischen ee_{aux} und ee_{prod} (Abb. 63a), während die zweite zu einem starken (+)-NLE

führt. Die asymmetrische Verstärkung ist besonders bei ee -Werten $> 30\%$ für α -Pinen ausgeprägt (Abb. 63b). Die lineare Beziehung deutet darauf hin, daß jedes der enantiomeren Reagentien im Reduktionsprozeß unabhängig wirkt. Der (+)-NLE hängt mit einer sehr geringen Reaktivität des *meso*-Reagens „ dl “-**101** zusammen, das wahrscheinlich in größeren Mengen gebildet wird.

Als weiterer Beweis kann eine kürzlich durchgeführte Studie der Merck-Arbeitsgruppe gelten, der zufolge der ee -Wert des Reduktionsprodukts zeitabhängig ist.^[102] Der NLE war bei geringem Umsatz ausgeprägter als nach vollständiger Reaktion. Der Kurvenverlauf blieb aber während der Reduktion ähnlich, d.h. nahe der berechneten Kurve, die für eine statistische Verteilung des Pinens am Boratom berechnet wurde. Kagan und Girard veröffentlichten eine weitere Studie, bei der 1–4 Äquiv. des Reagens Ipc_2BCl **101** eingesetzt wurden.^[103] Die Kurvenverläufe waren ähnlich, doch der NLE nahm mit der Menge des verwendeten Reduktionsmittels zu. Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen vermuten, daß die reaktivere homochirale Spezies zu Beginn der Reaktion oder bei Verwendung einer größeren Menge des Reagens höhere Enantiomerenüberschüsse liefert; sobald aber die Menge dieser Spezies abnimmt (mit der Zeit oder weil weniger Reagens eingesetzt wurde), nimmt auch das unreaktive heterochirale Boran an der Reduktion teil, was den ee -Wert des Produkts etwas erniedrigt. Dank der Möglichkeit eines starken (+)-NLE bei Ipc_2BCl -Reduktionen kann das teure enantiomerenreine α -Pinen eingespart und statt dessen α -Pinen mit ee -Werten $< 90\%$ verwendet werden.^[98, 99]

3.3. Cuprat-Addition

Tanaka et al. beschäftigten sich mit der asymmetrischen Synthese von Muscon **105** über die 1,4-Addition eines Methylcupratkomplexes mit dem chiralen, zweizähligen Liganden

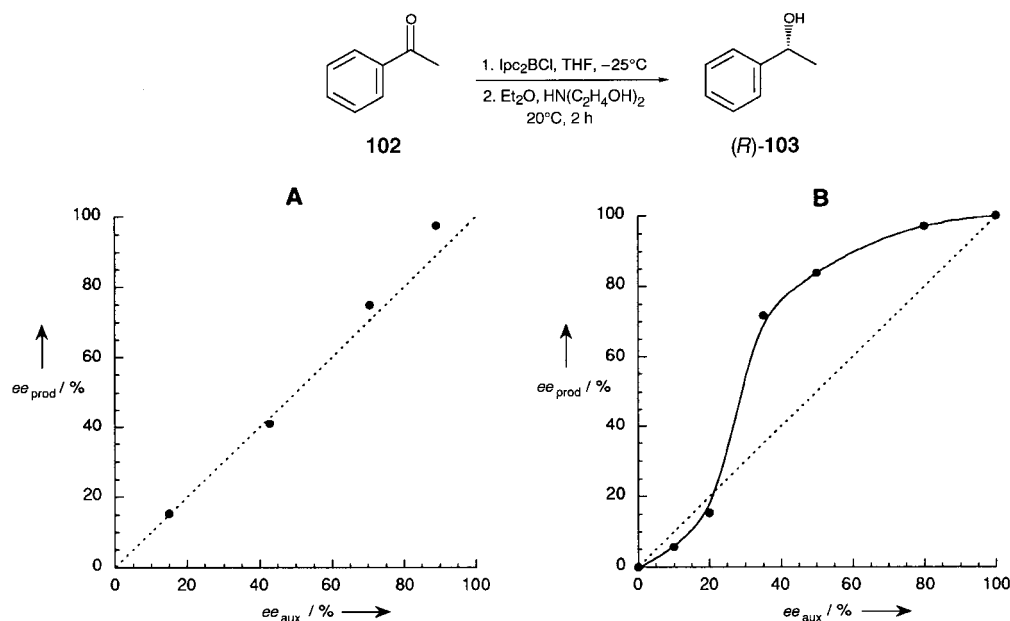


Abb. 63. Abhängigkeit des ee -Werts von (R) -**103** vom ee -Wert von α -Pinen (Näheres siehe Text).

MPATH an das Enon **104**.^[104] Ein interessanter NLE trat hierbei auf: Auf der Grundlage der veröffentlichten Daten läßt sich eine zweifach geschwungene Kurve zeichnen (Abb. 64). Die Autoren postulieren die Bildung einer dimeren Spezies wie **106**. Die Kurven können nach dem $(\text{ML})_4$ -Modell exakt wiedergegeben werden, was auf die Möglichkeit einer Aggregation von Dimeren hinweist.^[31]

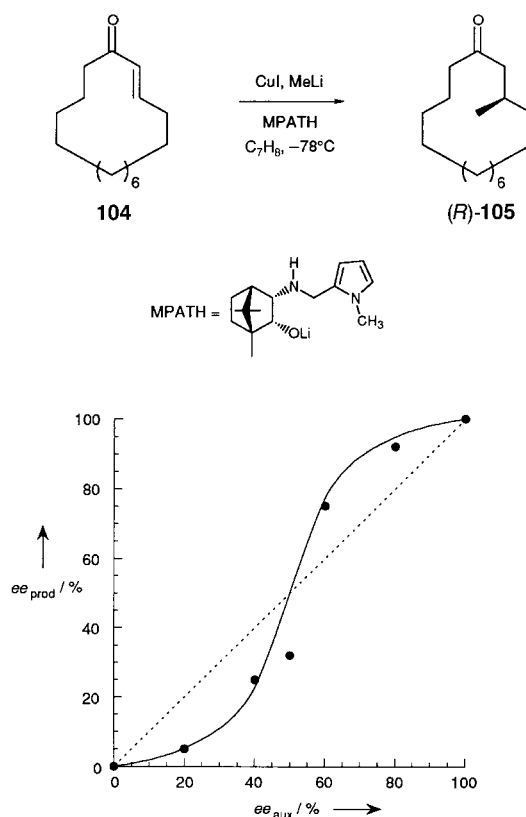
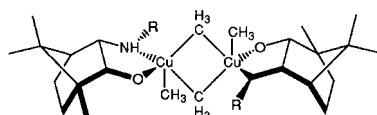
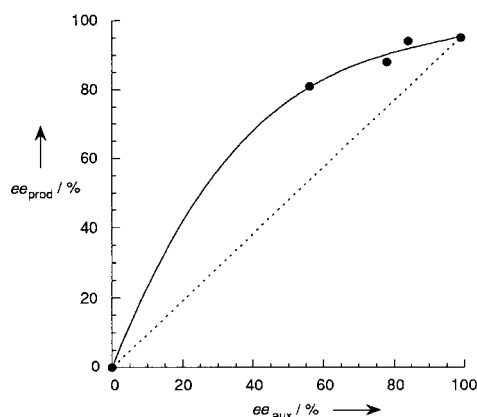
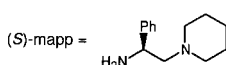
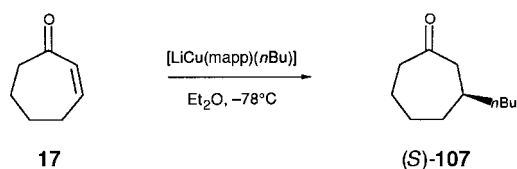
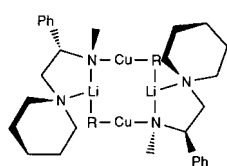


Abb. 64. Zweifach geschwungene Kurve für den NLE bei der Synthese von Muscon **105** aus **104**.



106

Rossiter et al. bemerkten einen (+)-NLE bei der asymmetrischen Addition eines *n*-Butylcuprats an 2-Cycloheptonon **17** unter Verwendung des Lithiumsalzes von (*S*)-mapp als chiralem Liganden (Abb. 65).^[105] Die Autoren gingen davon aus, daß die Liganden statistisch auf Dimere wie das un-

Abb. 65. (+)-NLE bei der mapp-katalysierten Cuprat-Addition an **17**.

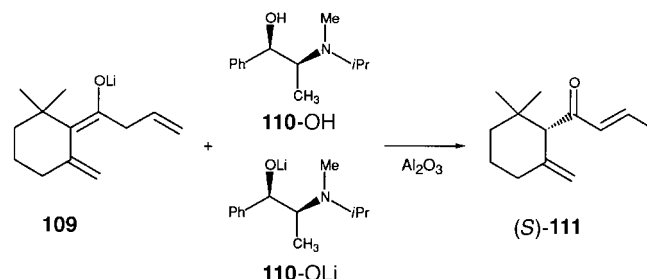
108

reaktive *meso*-Dimer **108** verteilt sind. Berechnungen stimmen gut mit diesen Hypothesen überein. Zum Beispiel lieferte der enantiomerenreine Ligand in diesem Fall das Produkt mit 96% *ee*, während (*S*)-mapp mit 56% *ee* ein Produkt mit 81% *ee* lieferte

(anstelle von 54% *ee* bei Linearität und 81.9% *ee* nach Berechnung auf der Grundlage der oben genannten Annahmen). Wird die Reaktion in Diethylether in Gegenwart von Additiven wie HMPA durchgeführt oder in Lösungsmitteln wie THF, die die dimere Struktur durch Solvatisierung von Lithium aufbrechen, so erniedrigt sich die Enantioselektivität, was wahrscheinlich auf die Bildung nicht enantioselektiv reagierender Monomere zurückzuführen ist (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid). Beispiele für 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien in Gegenwart katalytischer Mengen chiraler Kupferkomplexe wurden schon in Abschnitt 2.3.3 diskutiert.

3.4. Asymmetrische Protonierung

Ein (+)-NLE wurde bei der asymmetrischen Protonierung des Lithiumenolats **109** zu (*S*)- γ -Damascon (*S*)-**111** durch eine 1:2-Mischung aus dem Aminoalkohol **110-OH** und dem entsprechenden Lithiumalkoxid **110-OLi** festgestellt (Schema 21).^[106] Mit einem enantiomerenreinen Protonierungsmittel

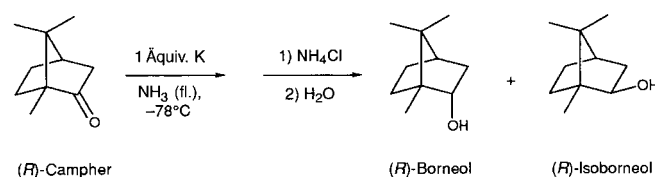
Schema 21. Asymmetrische Protonierung von **110** zu (*S*)- γ -Damascon **111**.

tel (100% *ee*) wurde **111** mit 75% *ee* erhalten, die Verwendung des Protonierungsmittels mit 50% *ee* lieferte das Produkt hingegen ebenfalls mit 50% *ee*. Es wird vermutet, daß das chirale Protonierungsmittel in einer komplizierten dimeren Struktur vorliegt, was mit dem hierbei auftretenden nichtlinearen Effekt im Einklang ist.

4. Diastereoselektive Reaktionen

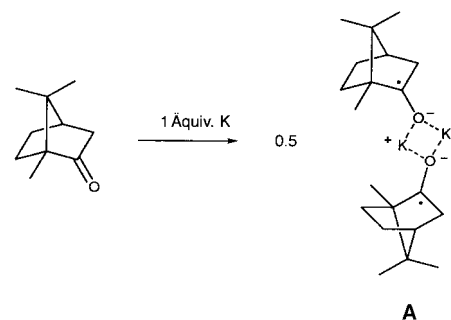
Dieser Abschnitt behandelt Reaktionen an chiralen Substraten, die zu isolierbaren Diastereomeren führen. Solche Reaktionen können mit einem achiralen oder chiralen Reagens oder mit einem chiralen Katalysator durchgeführt werden. Wenn es im Verlauf der Reaktion zu Aggregation kommt, so kann dies Störungen hervorrufen, wie sie auch bei enantioselektiven Reaktionen auftreten. Diese Störungen sollten sich in nichtlinearen Beziehungen zwischen dem Diastereomerenüberschuß und dem Enantiomerenüberschuß des Substrats oder des Reagens widerspiegeln. Bislang gibt es nur sehr wenige Veröffentlichungen aus diesem Bereich. Wynberg und Feringa^[16] stellten bei der Reduktion von enantiomerenreinem oder racemischem Campher mit LiAlH_4 verschiedene Verhältnisse von Isorneol zu Borneol fest (siehe Abschnitt 1), aber es gibt keine Daten für Campher mittlerer Enantiomerenreinheit, und es ist nichts bekannt über die Abhängigkeit des *de*-Werts des Produkts vom *ee*-Wert des eingesetzten Camphers.

Rautenstrauch et al. untersuchten ausführlich die Reduktion von Campher mit Kalium in flüssigem Ammoniak (Schema 22).^[107] Sie betrachteten die Diastereomerenzusammensetzung der resultierenden Alkohole (*dc*, Prozentanteil

Schema 22. Reduktion von (*R*)-Campher mit Kalium in flüssigem Ammoniak.

des Hauptdiastereomers) in Abhängigkeit von der Enantiomerenzusammensetzung (*ec*, Prozentanteil des Hauptenantionomers) des Camphers. Erstaunlicherweise ist Borneol das Hauptprodukt, wenn man von racemischem Campher ausgeht, während Borneol nur leicht überwiegt, wenn man von enantiomerenreinem Campher ausgeht.

Abbildung 66 zeigt die Auftragung von *dc* des Alkohols gegen *ec* von Campher. Man erkennt, daß die Beziehungen von $de_{\text{Produkt}} = EE_0 ee_{\text{Substrat}}$ und $dc_{\text{Produkt}} = EC_0 ec_{\text{Substrat}}$ gleich sind (EE_0 und EC_0 sind der Enantiomerenüberschuß und die Enantiomerenzusammensetzung des bevorzugt gebildeten Alkohols, den man aus der Reduktion des enantiomerenreinen Substrats erhält).^[108] Das Verhalten für die Diastereoselektivität der Reaktion ist fast linear (Abb. 66a); starke nichtlineare Effekte gibt es für die Enantiomerenzusammensetzung von Borneol und Isoborneol (Abb. 66b, c). Dies ist durch einen Mechanismus erklärt worden, der die anfängliche Bildung eines Ketyl-Radikalanions einschließt (als dimere Spezies). Experimentell wurde festgestellt, daß Wasserstoffübertragung zwischen zwei Dimeren **A** (nach Hydrolyse) äquimolare Mengen an Alkohol und Campher liefert (Schema 23); eine Reaktion vierter Ordnung bezogen auf Campher wurde ermittelt (zweiter Ordnung bezogen auf die Dimere **A**). Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer Assoziation der metallierten Spezies für die stereochemi-



Schema 23. Die dimeren diastereomeren Spezies **A**, die während der Reduktion von Campher gebildet werden.

sche Kontrolle. Der entscheidende Faktor, der die Abweichung von der Linearität bewirkt, ist die Bildung diastereomerer Spezies **A**, die neue Disproportionierungsrouten zu den Produkten eröffnen.

Die Selbstkupplungsreaktion kann zu verschiedenen Produkten führen, je nachdem, ob das Reagens enantiomerenrein oder als Mischung von Enantiomeren eingesetzt wird (jeweilige Bildung homochiraler oder einer Mischung homochiraler und heterochiraler Kupplungsprodukte). Weiterhin kann die Kupplungsreaktion zu einer neuen stereochemischen Einheit führen ((*E*)/(*Z*), (*R*)/(*S*), (*P*)/(*M*)). Dies ist die Situation, die von Wynberg und Feringa für die McMurry-Kupplung von Campher und die *ortho*-Kupplung von Phenolderivaten, die ein asymmetrisches Zentrum enthalten,^[16] untersucht worden ist (Schema 24). Diese Reaktionen waren nur für 100% *ee* oder 0% *ee* durchgeführt worden, und es ergaben sich einige stereochemische Unterschiede, je nach anfänglichem Enantiomerenüberschuß. Zum Beispiel lieferte die McMurry-Kupplung von enantiomerenreinem Campher nur homochirale Dimere ((*E*)/(*Z*) = 1.68). Die McMurry-Kupplung von racemischem Campher lieferte die homochiralen Dimere ((*E*)/(*Z*) = 1.67) und die heterochiralen Dimere ((*E*)/(*Z*) = 2.9) in einem Verhältnis von 1.8:1.

Die oxidative Kupplung von enantiomerenreinem (*S*)-**112** (Schema 25) führte ausschließlich (>97.5%) zu einer Konfiguration der neuen atropisomeren Einheit **113** (*P*), während

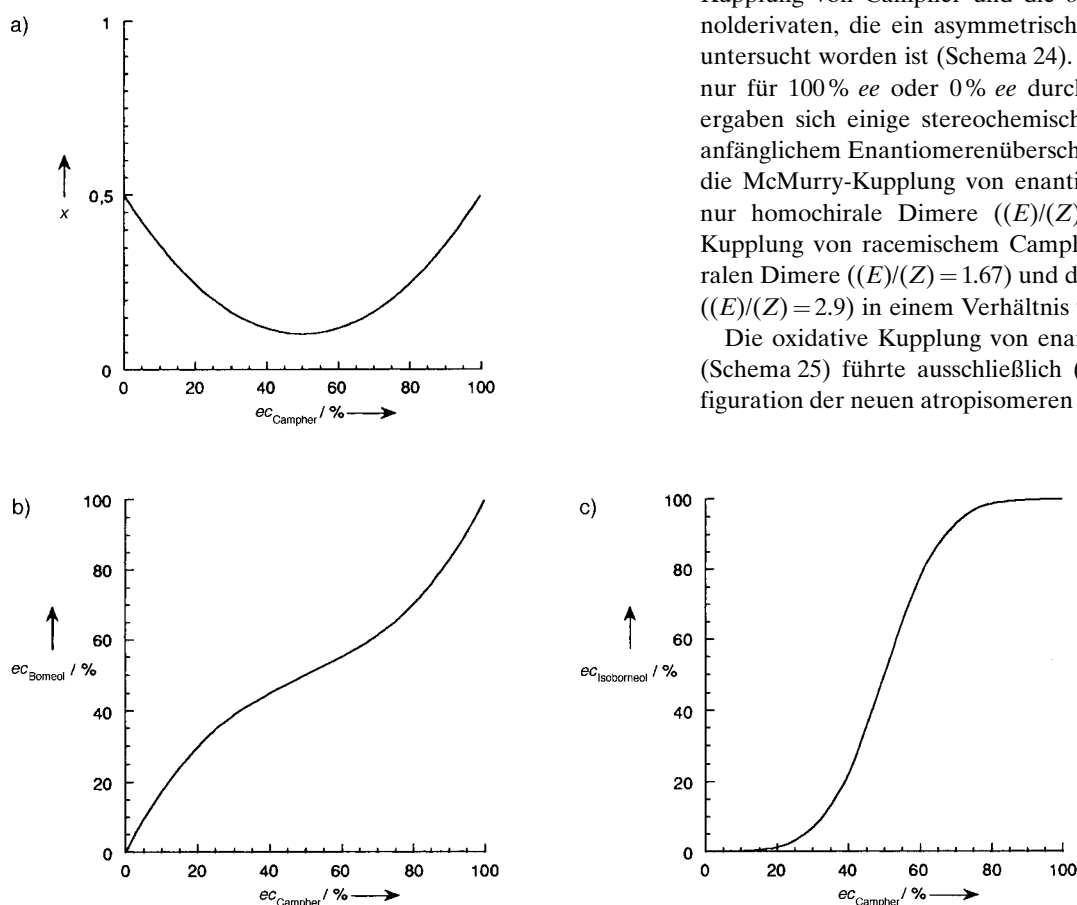
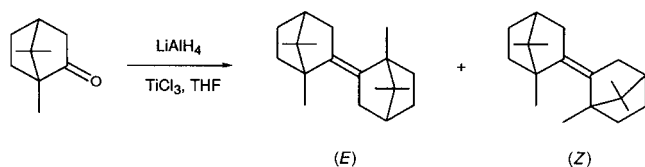
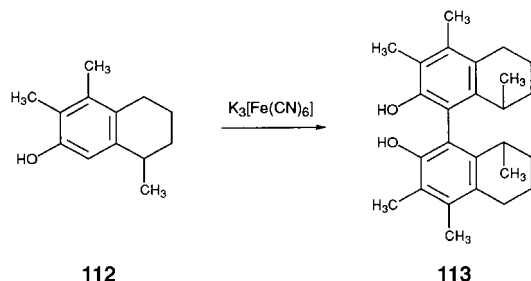


Abb. 66. a) Molenbrüche *x* von Isoborneol sowie *ec* von b) Borneol und c) Isoborneol in Abhängigkeit von der Enantiomerenzusammensetzung des Camphers.

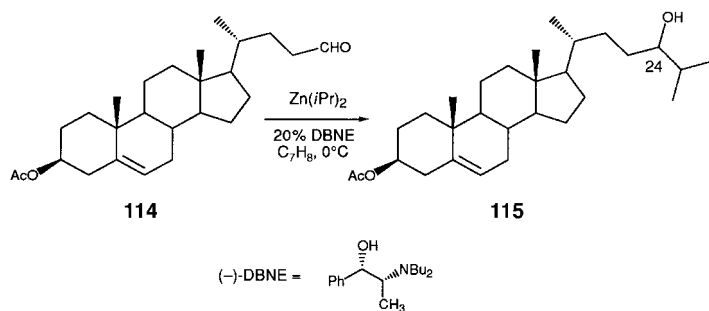


Schema 24. McMurry-Kupplung von Campher.

Schema 25. Oxidative Kupplung des Phenolderivats **112**.

die Kupplung von *rac*-**112** die folgende Verteilung für **113** lieferte: (*S,S,P*) + (*R,R,M*)/(*S,S,M*) + (*R,R,P*)/(*R,S,P*) + (*R,S,M*) im relativen Verhältnis von 66.0:7.9:26.1. Sowohl bei den obengenannten Reaktionen als auch bei der Reduktion von Campher mit LiAlH_4 wäre es interessant, die verschiedenen Diastereoselektivitäten in Abhängigkeit des Enantiomerenüberschusses des Substrats genauer zu untersuchen.

Die Knüpfung eines (chiralen oder achiralen) Reagens an ein chirales Substrat unter Bildung eines asymmetrischen Zentrums kann auch zu nichtlinearen Effekten führen, wenn ein externer chiraler Hilfsstoff (in stöchiometrischen oder katalytischen Mengen) vorliegt. Eine Reagenskontrolle wurde von Tanaka et al. bei der katalysierten Addition von Diisopropylzink an das Steroid **114** festgestellt (Schema 26).^[109] Der chirale Katalysator, ein β -Aminoalkohol

Schema 26. DBNE-katalysierte Addition von Diisopropylzink an das Steroid **114**.

unterschiedlicher Enantiomerenreinheit, kontrolliert die Konfiguration an C_{24} . Die Diastereoselektivität der Reaktion ist nicht proportional zu ee_{aux} : Der Katalysator (–)-DBNE (100 oder 21 % *ee*) lieferte **115** mit 24-(*R*)-Konfiguration (97.0 % *de* in beiden Fällen), während man mit (+)-DBNE (100 % *ee*) (*S*)-**115** (87 % *de*) erhielt. Diese Werte sprechen für einen positiven nichtlinearen Effekt (asymmetrische Verstärkung) unter Reagenskontrolle.^[110]

5. Zusammenfassung und Ausblick

In nur zehn Jahren haben sich die nichtlinearen Effekte als gängiges Phänomen asymmetrischer Reaktionen etabliert, besonders bei der asymmetrischen Katalyse. Sie liefern eine einfache Methode, um Aggregationen und Selbstassoziationen bei Reaktionen nachzuweisen und zu untersuchen. Die Bildung diastereomerer Spezies ist die maßgebliche Eigenschaft, die zu Abweichungen von der Linearität führt. Die asymmetrische Verstärkung ist eine nützliche Eigenschaft eines Systems, da die Enantioselektivität höher als erwartet ausfällt, was dazu führt, daß man in einigen Fällen auch nichtenantiomerenreine chirale Hilfsstoffe verwenden kann. Sie ermöglicht es auch, autokatalytische Systeme mit Autoinduktion aufzubauen. Diese Systeme können von präparativem Nutzen sein oder auch als Modell zur Deutung der präbiotischen Entstehung der optischen Aktivität auf der Erde dienen.

Ob nichtlineare Effekte vorhanden sind oder nicht, kann von den experimentellen Bedingungen der Katalysator- oder auch Reagensherstellung abhängen. Dies ermöglicht es wiederum, mechanistische Aspekte der Reaktionen zu verstehen. Die grundlegenden Konzepte für die Erklärung nichtlinearer Effekte bei enantioselektiven Reaktionen sollten auch auf die kinetische Racematspaltung^[47b, 111] und auf diastereoselektive Reaktionen übertragbar sein, z. B. bei der Bildung eines neuen asymmetrischen Zentrums in einem enantiomerenreinen Substrat unter dem Einfluß eines chiralen Katalysators. Die Diastereoselektivität der Reaktion kann nichtlinear durch den Enantiomerenüberschuß des Katalysators beeinflusst werden. Die zunehmende Zahl der Veröffentlichungen über NLEs läßt erkennen, wie nützlich dieses Konzept ist, und es ist vorhersehbar, daß die Zahl neuer Entwicklungen auf diesem Gebiet weiter zunehmen wird.

Dem Centre National de la Recherche Scientifique de France und dem Institut Universitaire de France sei für die finanzielle Unterstützung gedankt. C.G. dankt dem Außenministerium von Frankreich und der französischen Botschaft in Kanada für das Chateaubriand-Stipendium, das seinen Aufenthalt als Postdoktorand ermöglichte.

Die Kurvenverläufe und Molekülstrukturen dieses Aufsatzes sind so genau wie möglich aus den zitierten Originalartikeln abgezeichnet worden.

Eingegangen am 18. Juli 1997 [A 245]
Übersetzt von Melanie Vogt, Frankfurt

[1] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, 26, 535.

[2] Die optische Reinheit (*op*) ist definiert als das Verhältnis des beobachteten spezifischen Drehwerts der Verbindung, $[\alpha]_{\text{obs}}^D$, geteilt durch den spezifischen Drehwert der enantiomerenreinen Verbindung, $[\alpha]_{\text{max}}^D$. Daraus kann man leicht ableiten, daß $op(\%) = \frac{R-S}{R+S} \times 100$ (R = Molenbruch des Hauptenantomers), was die Berechnung der relativen Mengen der beiden Enantiomere ermöglicht. Morrison und Mosher^[3] schlugen vor, den Begriff „Enantiomerenüberschuß“ (*ee*) zu verwenden, der als $ee(\%) = \frac{R-S}{R+S} \times 100$ definiert ist. Diese Definition hat den Vorteil, daß *ee* sich mit *op* deckt, auch wenn keine polarimetrischen Methoden zur Messung angewendet wurden. (Siehe auch Lit. [4] für eine Diskussion zu diesem Thema.)

- [3] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, **1971**, S. 10.
- [4] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 214.
- [5] A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3121.
- [6] A. Horeau, J. P. Guetté, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.
- [7] T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871.
- [8] T. Katagiri, C. Yoda, K. Furuhashi, K. Ueki, T. Kubota, *Chem. Lett.* **1996**, 115.
- [9] a) K. C. Cundy, P. A. Crooks, *J. Chromatogr.* **1983**, *281*, 17; b) R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* **1984**, *298*, 516.
- [10] W.-L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, S. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2238.
- [11] A. Dobashi, Y. Motoyama, K. Kinoshita, S. Hara, N. Fukasaku, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2209.
- [12] R. Matusch, C. Coors, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 626.
- [13] R. M. Carman, K. D. Klika, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 895.
- [14] P. Diter, S. Taudien, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 370.
- [15] M. Jung, V. Schurig, *J. Chromatogr.* **1992**, *605*, 161.
- [16] a) H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831; b) H. Wynberg, *Chimia* **1976**, *30*, 445.
- [17] Izumi und Tai hobten aber hervor, daß die Messung einer asymmetrischen Induktion bei einer asymmetrischen Synthese (besonders bei der asymmetrischen Katalyse) nicht notwendigerweise nur mit dem *ee*-Wert des chiralen Hilfsstoffs korrelieren muß.^[18]
- [18] Y. Izumi, A. Tai, *Stereo-Differentiation Reactions*, Academic Press, New York, **1977**, S. 244.
- [19] C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
- [20] Es gibt einige Übersichten zum Thema „nichtlineare Effekte“.^[21–24] Zu neuen Entwicklungen und Diskussionen über NLEs siehe: M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2997; M. Reggelin, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 392; M. Reggelin, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 622; D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934.
- [21] R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1990**, *30*, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *30*, 49.
- [22] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, S. 273–297.
- [23] C. Bolm in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Blackie Academic and Professional, New York, **1996**, S. 9–26.
- [24] H. B. Kagan, C. Girard, D. Guillauneux, D. Rainford, O. Samuel, S. Y. Zhang, S. H. Zhao, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 345.
- [25] a) U. Eder, G. Sauer, P. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [26] a) C. Agami, C. Puchot, *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341; b) C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 499.
- [27] a) K. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.
- [28] N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877.
- [29] P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
- [30] Die Simulation der in Abbildung 5 gezeigten Kurve unter Annahme einer dimeren Titanspezies mit vier Einheiten DET findet sich in Lit. [31].
- [31] D. Guillauneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430.
- [32] a) M. Kitamura, S. Okada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; b) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; siehe auch Lit. [21, 22].
- [33] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191.
- [34] K. Fitzpatrick, R. Hulst, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861.
- [35] a) C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701; b) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205; c) C. Bolm, M. Felder, J. Müller, *Synlett* **1992**, 439.
- [36] A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479.
- [37] Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467.
- [38] G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455.
- [39] a) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623; b) K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255; c) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671; d) K. Mikami, *Adv. Asymmetric Synth.* **1995**, *1*, 1.
- [40] M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 833.
- [41] D. Kitamoto, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1861.
- [42] a) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364; b) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3135.
- [43] a) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543; b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.
- [44] J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217.
- [45] P. Bedeschi, S. Casolari, A. L. Costa, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897.
- [46] D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363.
- [47] a) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529; b) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624.
- [48] H. B. Kagan, J.-C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- [49] C. Zondervan, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1895.
- [50] N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1581.
- [51] J. Irurre, C. Alonso-Alija, A. Fernández-Serrat, *Afinidad* **1994**, *51*, 413.
- [52] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- [53] S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.
- [54] D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788.
- [55] M. Shimizu, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1996**, 455.
- [56] H. Sasai, T. Susiki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851.
- [57] D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagné, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800.
- [58] K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.
- [59] M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3520.
- [60] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321.
- [61] a) C. Bolm, J. Müller, G. Schlingloff, M. Zehnder, M. Neuburger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 182; b) C. Bolm, J. Müller, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4355.
- [62] P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
- [63] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329.
- [64] T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785.
- [65] C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640.
- [66] D. Seebach, R. E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710.
- [67] S. E. Denmark, B. L. Christenson, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219.
- [68] a) J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804; b) J. W. Faller, M. R. Mazzieri, J. T. Nguyen, J. Parr, M. Tokunaga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1463; c) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 936; d) D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1988**, *7*, 946; e) S. H. Bergens, P. Noheda, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2121.
- [69] K. Burgess, W. A. van der Donk, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 93.
- [70] a) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832; b) M. Kitamura, M. Yamakawa, H. Oka, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *Chem. Eur. J.* **1997**, *2*, 1173.
- [71] Die Autoren verwendeten die Gleichungen (8) und (9) zur Berechnung der Kurvenverläufe,

$$ee_{\text{ber}} = \frac{ee_A v_0^A [\text{cat}_A] + ee_B v_0^B [\text{cat}_B]}{[\text{cat}_A] + [\text{cat}_B]} \quad (8)$$

$$v_{0,\text{ber}} = \frac{v_0^A [\text{cat}_A] + v_0^B [\text{cat}_B]}{[\text{cat}_A] + [\text{cat}_B]} \quad (9)$$

- wobei v_0^A und v_0^B die anfänglichen Geschwindigkeiten der rein cat_A - und cat_B -katalysierten Reaktionen sind, die mit den entsprechenden Enantioselektivitäten ee_A und ee_B verlaufen. Die Abszisse der Graphiken zeigt die als $100 \text{ cat}_A / ([\text{cat}_A] + [\text{cat}_B])$ oder $100 \text{ cat}_B / ([\text{cat}_A] + [\text{cat}_B])$ ausgedrückte Zusammensetzung des Katalysators.
- [72] S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2637.
- [73] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- [74] E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12579.
- [75] a) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10241; b) P.-F. Fu, L. Brard, Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7157.
- [76] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459.
- [77] M. Calvin, *Chemical Evolution*, Clarendon, London, **1969**, Kap. 7.
- [78] Ein Highlight-Beitrag über asymmetrische Autokatalyse mit Verstärkung der Chiralität: Lit. [79a]. Für ein mögliches asymmetrisches autokatalytisches System (Autoxidation in flüssiger Phase) siehe Lit. [79b].
- [79] a) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1657, zit. Lit.; b) T. Buhse, D. Lavabre, J. C. Micheau, W. Thiemann, *Chirality* **1993**, 5, 341.
- [80] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982.
- [81] K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 637.
- [82] T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 751.
- [83] a) T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 1235; b) T. Shibata, T. Hayase, J. Imamoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1717.
- [84] K. Soai, T. Shibata, H. Marioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 767.
- [85] Bezüglich der Vor- und Nachteile einer Verwendung des Enantiomerenverhältnisses (er) bei stereochemischen Problemen oder der Horeau-Verstärkung siehe Lit. [86, 87].
- [86] H. B. Kagan, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 203.
- [87] V. Rautenstrauch, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 515.
- [88] a) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265; b) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453.
- [89] H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740.
- [90] Y. Shvo, M. Gal, Y. Becker, A. Elgavi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 7, 911, zit. Lit.
- [91] K. Soai, Y. Inoue, T. Takahashi, T. Shibata, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 13355.
- [92] Die Interpretation der Ergebnisse ist bei dieser Reaktion durch die Möglichkeit einer doppelt-asymmetrischen Reaktion erschwert.^[87]
- [93] H. Wynberg, *Chimia* **1989**, 43, 150.
- [94] Ein qualitatives Modell für asymmetrische autokatalytische Prozesse ist von Bailey^[95] vorgeschlagen worden. Es basiert auf dem ML_2 -Modell,^[31] wobei die Reaktion die Bildung von L beinhaltet. Wie oben diskutiert, kann man auch hier einen (+)-NLE einführen, der dieses System zur Selbstreplikation von Chiralität nützlich macht.
- [95] P. D. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1707.
- [96] Gleichungen basierend auf den kompetitiven Reaktionen der Abbildung 60 wurden entwickelt, um die verschiedenen Fälle zu beschreiben, bei denen eine nichtkatalytische asymmetrische Synthese zu einem NLE führen kann.^[97]
- [97] C. Girard, H. B. Kagan, Manuskript in Vorbereitung.
- [98] a) A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. B. Xiang, M. Belley, Y. Leblanc, M. Labelle, P. Prasit, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3731; b) I. Shinkai, A. O. King, R. D. Larsen, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 7551.
- [99] Frühe Berichte von Merck-Forschern^[98] wiesen auf einen NLE für einen bestimmten ee -Wert von Pinen hin. Eine ausgezeichnete und vollständige Untersuchung wurde später publiziert.^[102]
- [100] C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1881.
- [101] H. C. Brown, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059.
- [102] M. Zhao, A. O. King, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2641.
- [103] C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 23, 3851.
- [104] K. Tanaka, J. Matsui, Y. Kawabata, H. Suzuki, A. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1632.
- [105] a) R. E. Rossiter, M. Eguchi, A. E. Hernandez, D. Vickers, J. Medich, J. Marr, D. Heninis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3973; b) R. E. Rossiter, G. Miao, N. M. Swingle, M. Eguchi, A. E. Hernandez, R. G. Patterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 231.
- [106] a) C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1828; b) C. Fehr, J. Galindo, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 539; c) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2567.
- [107] V. Rautenstrauch, P. Mégard, B. Bourdin, A. Furrer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1418.
- [108] Bezüglich der Vor- und Nachteile der Verwendung von ee , ec oder er in verschiedenen Problemfällen siehe Lit. [86].
- [109] M. Okamoto, M. Tabe, T. Fujii, T. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 767.
- [110] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1.
- [111] C. Girard, T. Luukas, H. B. Kagan, Manuskript in Vorbereitung.