

Katalyseplanung

Kombinierte Säurekatalyse in der asymmetrischen Synthese durch „Designer-Säuren“

Hisashi Yamamoto* und Kentaro Futatsugi

Stichwörter:

Asymmetrische Synthese · Brønsted-Säuren · Katalyseplanung · Kooperative Effekte · Lewis-Säuren



Angewandte
Chemie

Lewis- und Brønsted-Säuren können durch verfeinerte Techniken in effektivere Reagentien überführt werden. Ziel der Entwicklung solcher „Designer-Säuren“ sind hohe Reaktivitäten und Selektivitäten sowie eine vielseitige Anwendbarkeit bei Reaktionen, die das Potenzial von Säurekatalysatoren nicht vollständig ausschöpfen. In der Katalysatorplanung wird insbesondere das Konzept der kombinierten Säuren zum Design enantioselektiver Katalysen genutzt. Diese sind unterteilt in Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säuren (BLAs), Lewis-Säure-aktivierte Lewis-Säuren (LLAs), Lewis-Säure-aktivierte Brønsted-Säuren (LBAs) und Brønsted-Säure-aktivierte Brønsted-Säuren (BBAs). Bei der kombinierten Anwendung von Säuren bleibt zum einen die inhärente Reaktivität der assoziierten Komponenten erhalten, zum anderen stehen höher organisierte Strukturen zur Verfügung, die eine wirksame asymmetrische Umgebung schaffen.

1. Einleitung

1923 legte G. N. Lewis das Fundament für unser modernes Verständnis der Säurekatalyse, wobei seine Definition des Valenzbindungsprinzips alle chemischen Phänomene umspannt. Die Bezeichnungen Lewis-Base und Lewis-Säure für Elektronenpaardonoren bzw. -acceptoren sind in der Sprache der Chemiker fest verwurzelt. Die Leistungsfähigkeit dieser Reagentien in der asymmetrischen Synthese ist jedoch erst in Ansätzen erkannt.^[1] Durch die stetige Weiterentwicklung dieses Gebiets steht heutzutage eine Vielzahl von Lewis-Säure-Katalysatoren zur Verfügung, die fast alle Metalle des Periodensystems mit einschließen.

Dieser Aufsatz fasst Forschungsarbeiten der vergangenen zwei Jahrzehnte zusammen, die in unseren Laboratorien in Nagoya und Chicago mit dem Ziel durchgeführt wurden, die Lewis-Säure-Katalyse auf neue Anwendungsbereiche auszuweiten. Unser spezielles Augenmerk liegt auf asymmetrischen Synthesen durch kombinierte Säurekatalyse und der Aufklärung der beteiligten Reaktionsmechanismen. Auch viele andere Forschungsgruppen waren und sind auf diesem Teilgebiet der asymmetrischen Synthese aktiv. Viele Reagentien und Katalysatoren, die unter dem Aspekt der kombinierten Säurekatalyse für eine bestimmte Reaktion entwickelt wurden, konnten auf andere enantioselektive Reaktionen übertragen werden, sodass die organische Synthese allgemein von diesen Forschungen profitiert.

2. Kombinierte Säurekatalyse: Einführung und Hintergrund

Durch Koordination eines Ketons oder Aldehyds an eine Lewis-Säure kann eine Enolisierung beschleunigt werden, da die Acidität der α -Wasserstoffatome im Komplex erhöht ist. Die praktische Anwendung dieser Art von Aktivierung durch Lewis-Säuren ist gut untersucht. Zum Beispiel werden Änderungen der Aciditäten von bis zu 24 pK_s -Einheiten beob-

achtet, wenn die gemessenen Gasphasen-Aciditäten mit den berechneten Solvatationsenergien für diese Spezies kombiniert werden (Abbildung 1).^[2] Dieses Beispiel beschreibt einen typischen Fall für die Aktivierung einer schwachen Brønsted-Säure durch eine Lewis-Säure.

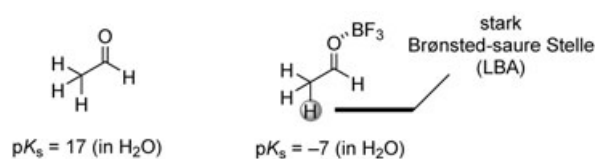


Abbildung 1. Lewis-Säure-Aktivierung einer schwachen Brønsted-Säure.

In vielen Veröffentlichungen wird über ähnliche Aktivierungen in Form kombinierter Säurekomplexe berichtet. Clark zeigte, dass die katalytische Aktivität von $AlCl_3$ auf einem Siliciumdioxidträger auf eine Lewis-Säure-Aktivierung der Brønsted-sauren Stelle an der Siliciumdioxidoberfläche zurückzuführen ist (Abbildung 2).^[3]

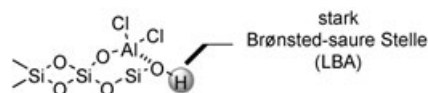


Abbildung 2. Durch Lewis-Säure-Komplexierung auf einer Siliciumdioxidoberfläche erzeugte Brønsted-Acidität.

[*] Prof. H. Yamamoto, K. Futatsugi
Department of Chemistry
University of Chicago
5735 South Ellis Avenue, Chicago IL 60637 (USA)
Fax: (+1) 773-702-0805
E-mail: yamamoto@uchicago.edu

Negishi beschrieb kürzlich das Prinzip der Aktivierung von Lewis-Säuren oder Elektrophilen durch Assoziation (Abbildung 3).^[4] Er fand, dass koordinativ ungesättigte Monomere weit stärker Lewis-sauer sind als doppelt verbrückte,

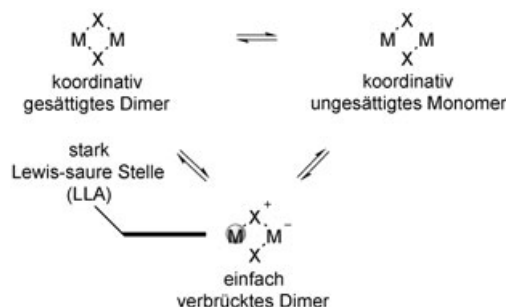


Abbildung 3. Assoziationszustände einer Lewis-Säure M-X.

koordinativ gesättigte Dimere. Beide Spezies können jedoch leicht ein einfach verbrücktes Dimer erzeugen, das sogar noch Lewis-saurer ist als das Monomer. Auch diese Spezies ist ein Beispiel für einen kombinierten Säurekatalysator.

Bei klassischen säurekatalysierten Reaktionen wie der Addition von HCl an Alkene wird häufig eine Abhängigkeit zweiter Ordnung bezüglich der Säure beobachtet, weshalb eine Beteiligung dimerer Säurespezies wie $\text{HCl} \cdots \text{HCl}$ in Betracht zu ziehen ist (Abbildung 4).^[5] Dieses Prinzip der Aktivierung von Brønsted-Säuren wurde vielfach beschrieben, und in einigen Fällen hat man die aktiven Spezies als Brønsted-Säure-aktivierte Brønsted-Säuren aufgefasst.

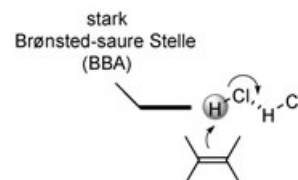


Abbildung 4. Plausible Beteiligung dimerer Säuren bei der säurekatalysierten Addition von HCl an Alkene.

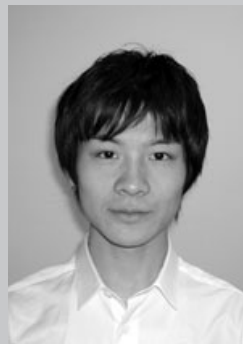
Eine Klassifizierung der kombinierten Säurekatalysatoren ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Es soll betont werden, dass wir stets einen mehr oder minder intramolekularen

Tabelle 1: Allgemeine Klassifizierung kombinierter Säurekatalysatoren.

Katalysatorsystem	allgemeine Struktur	Beispiel
Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säure (BLA)-Katalysatoren: Erhöhung der Lewis-Acidität durch Kombination mit einer Brønsted-Säure		
Lewis-Säure-aktivierte Lewis-Säure (LLA)-Katalysatoren: Erhöhung der Lewis-Acidität durch Kombination mit einer Lewis-Säure		
Lewis-Säure-aktivierte Brønsted-Säure (LBA)-Katalysatoren: Erhöhung der Brønsted-Acidität durch Kombination mit einer Lewis-Säure		
Brønsted-Säure-aktivierte Brønsted-Säure (BBA)-Katalysatoren: Erhöhung der Brønsted-Acidität durch Kombination mit einer Brønsted-Säure		



Hisashi Yamamoto erhielt den Bachelor an der Universität Kyoto und promovierte in Harvard bei Professor E. J. Corey. Nach einer Stelle als Assistant Professor in Kyoto wurde er 1977 zum Associate Professor für Chemie an die Universität Hawaii berufen. 1980 wechselte er an die Universität Nagoya und wurde dort 1983 zum Professor ernannt, seit 2002 ist er Professor an der Universität Chicago. Ausgezeichnet wurde er u. a. 1993 mit der Prelog Medal, 1995 mit dem Chemical Society of Japan Award, 1998 mit dem Max-Tishler Prize, 2002 mit dem Grand Prix de la Fondation Maison de la Chimie und 2004 mit dem Yamada Prize.



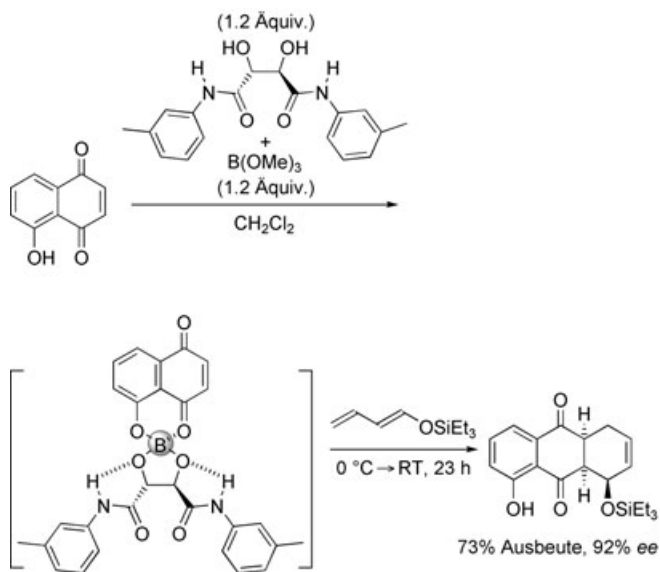
Kentaro Futatsugi erhielt 2001 den Bachelor an der Universität Nagoya bei Professor Hisashi Yamamoto. Zurzeit arbeitet er an der Universität Chicago, ebenfalls bei Professor Yamamoto, an seiner Doktorarbeit in Organischer Chemie. Seine Forschungen konzentrieren sich auf die Entwicklung stereoselektiver Reaktionen mit Lewis-Säure-aktivierten chiralen Lewis-Säure-Systemen und deren Anwendung zur Synthese biologisch relevanter Verbindungen.

Zusammenschluss solcher kombinierter Systeme beabsichtigen und keine intermolekularen Anordnungen. Daher ist die richtige Planung der Katalysatorstruktur entscheidend für den Erfolg.

3. Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säure(BLA)-Katalysatoren

Durch Kombination von Lewis-Säuren mit Brønsted-Säuren entstehen konjugierte Friedel-Crafts-Säuren (z. B. wasserfreies $\text{HF}\cdot\text{BF}_3$ und $\text{HCl}\cdot\text{AlCl}_3$), die als wirksame Katalysatoren in Reaktionen von Kohlenwasserstoffen eingesetzt werden. Stärkere Säuren als die genannten sind seit den frühen sechziger Jahren bekannt. Prominente Beispiele sind die Magische Säure ($\text{HSO}_3\text{F}\cdot\text{SbF}_5$) und die Fluorantimonsäure ($\text{HF}\cdot\text{SbF}_5$).^[6]

Unsere Forschungen hatten ergeben, dass verschiedene Eigenschaften chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren durch Anlagerung einer Brønsted-Säure deutlich verstärkt werden. Schon 1986 berichteten wir über die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von Naphthochinon-Derivaten mit Dienen in Gegenwart eines chiralen Borreagens, das aus $\text{B}(\text{OMe})_3$ und einem (*R,R*)-(+)-Weinsäurediamid erhalten wurde (Schema 1).^[7] Das Reagens ist als Modell für die enantiose-



Schema 1. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem von Weinsäurediamid abgeleiteten chiralen Borreagens als Promotor.

lektive Synthese wichtiger Tetracyclin-Naturstoffe beschrieben worden. Sowohl die Beschleunigung der Reaktion als auch die höhere Enantioselektivität werden intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den Amid-Wasserstoffatomen und den mit dem Borzentrum verbundenen Sauerstoffatomen zugeschrieben.

1988 berichteten wir erstmals über einen chiralen Borkatalysator mit einem Weinsäurederivat als Ligand (Abbildung 5).^[8] Ursächlich für die hohe Reaktivität der chiralen Acyloxyboran(CAB)-Katalysatoren **1a–c** könnte eine intra-

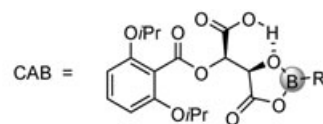
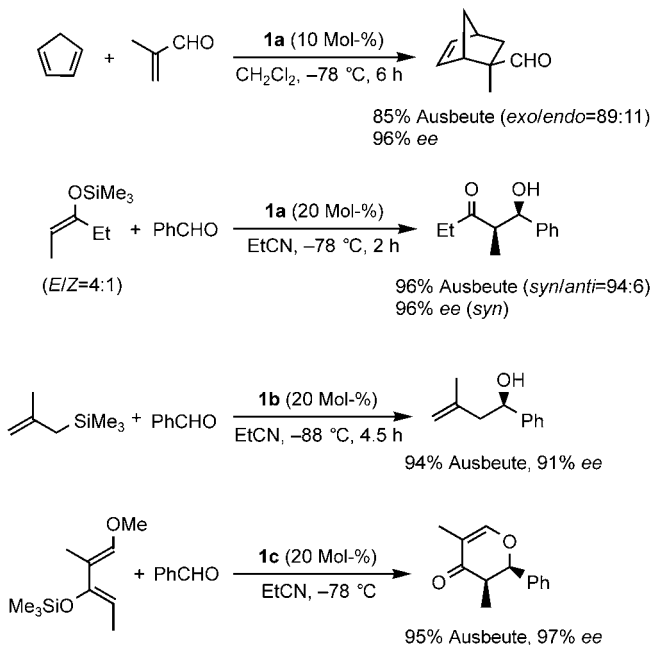


Abbildung 5. Beispiele chiraler Acyloxyboran(CAB)-Katalysatoren.

molekulare Wasserstoffbrücke zwischen der endständigen Carboxygruppe und dem Alkoxy-Sauerstoffatom sein. CAB-Katalysatoren sind bei Aldol-, Diels-Alder- und Allylierungsreaktionen gleichermaßen wirksam (Schema 2). Durch NOE-



Schema 2. Asymmetrische Reaktionen mit CAB-Katalysatoren.

Experimente wurde nachgewiesen, dass eine π -Stapelung des Diisopropoxyphenylringes und des koordinativ gebundenen Aldehyd-Substrats den am CAB gebundenen Aldehydest wirksam abschirmt (Abbildung 6).

Es wurde vorgeschlagen, dass die Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säure **2** im Übergangszustand auf zweierlei Weise wirkt – nämlich durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke und durch anziehende π - π -Donor-Acceptor-Wechselwirkungen – und so hohe Selektivitäten erzeugt (Schema 3).^[9] Bei Cycloadditionen von α -substituierten α,β -Enalen mit Dienen in Gegenwart von **2** werden sehr hohe Enantioselektivitäten (bis zu $>99\%$ ee) und *exo*-Selektivitäten (bis zu $>99\%$ *exo*) erhalten. Die Stereopräferenz lässt sich anhand der in Schema 3 gezeigten günstigsten Anordnung im Übergangszustand leicht verstehen. Die Koordination eines Protons der 2-Hydroxyphenylgruppe an ein Sauerstoffatom der benachbarten BO-Gruppe im Komplex

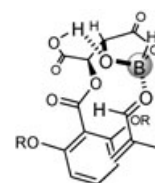
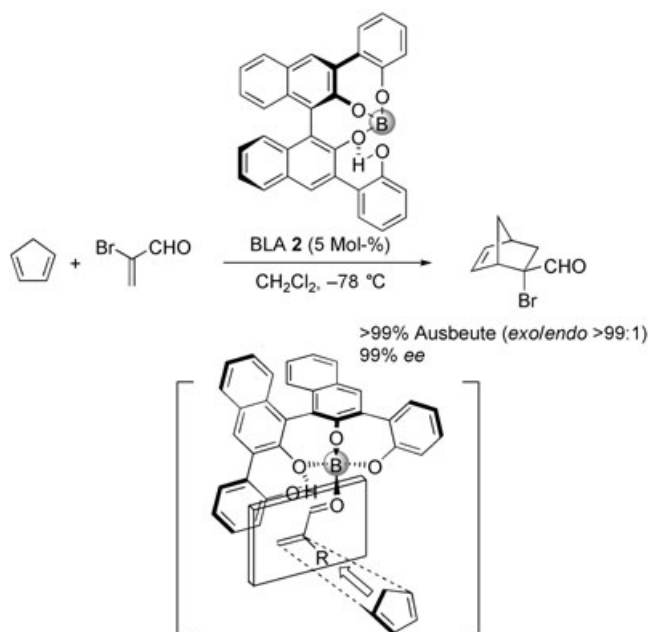


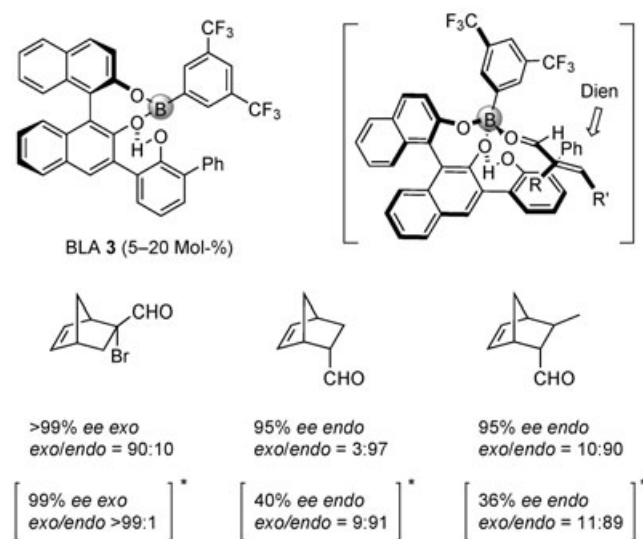
Abbildung 6. CAB-Methacrolein-Komplex; $\text{R} = \text{iPr}$.



Scheme 3. Durch die BLA 2 katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

spielt eine wichtige Rolle bei der asymmetrischen Induktion; diese Wasserstoffbrücke unter Beteiligung einer Brønsted-Säure bewirkt, dass sich die Lewis-Acidität des Bors und die π -Basizität der Phenoxygruppe erhöhen.

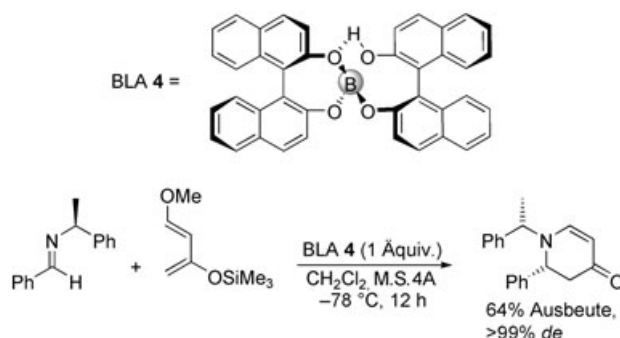
Diels-Alder-Reaktionen von α -unsubstituierten α,β -Enalen verlaufen mit BLA 2 und den meisten anderen chiralen Lewis-Säuren nur langsam und mit geringer Enantioselektivität. Diesbezüglich entwickelten wir den BLA-Katalysator 3 (Abbildung 7), der aus einem chiralen Triol und 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoborsäure zugänglich ist.^[10] Dieser Katalysator ist äußerst wirksam in der enantioselektiven Cycloaddition sowohl von α -substituierten als auch von α -unsubstituierten α,β -Enalen mit Dienen.



* Reaktion in Gegenwart von 2.

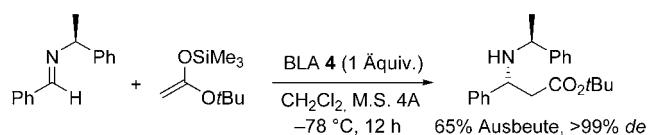
Abbildung 7. Durch BLA 3 katalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen.

Die Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säure 4, hergestellt aus Trialkylborat und optisch reinem binol (1,1'-Binaphthol) im Molverhältnis 1:2, ist ein ausgezeichnete chirale Promotor bei Aza-Diels-Alder-Reaktionen von chiralen Iminen mit dem Danishefsky-Dien (Schema 4).^[11] Die Struktur der BLA



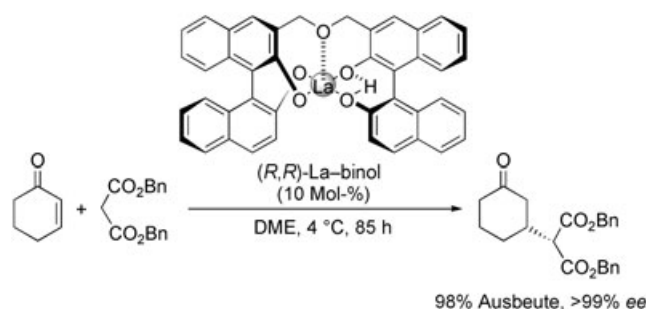
Scheme 4. Durch die BLA 4 vermittelte asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktion.

4 wurde durch Kristallstrukturanalyse bestimmt. In Gegenwart von 4 gelingen Mannich-Reaktionen chiraler Imine mit doppelter Stereodifferenzierung. So verläuft z.B. die Mannich-Reaktion des von *tert*-Butylacetat abgeleiteten Trimehtylsilylketenacetals mit hoher Diastereoselektivität (Schema 5).



Scheme 5. Durch die BLA 4 vermittelte Mannich-Reaktion.

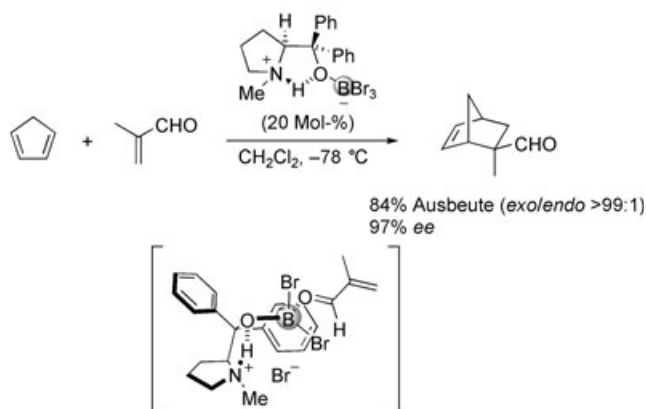
Im Jahr 2000 entwickelten Shibasaki et al. einen stabilen, lagerfähigen und wiederverwendbaren verbrückten La-binol-Komplex für asymmetrische Michael-Reaktionen (bis über 99% ee) mit breitem Anwendungsspektrum (Schema 6).^[12] Nach vierwöchiger Lagerung war dieser pulverförmige Komplex in katalytischen asymmetrischen Michael-Reaktionen noch hoch wirksam. Zudem gelangen Rückgewinnung und Wiederverwertung: Der zurückgewonnene Komplex lieferte das gewünschte Produkt selbst nach dem vierten Zyklus mit



Scheme 6. Asymmetrische Michael-Addition mit verbrücktem Katalysator (*R,R*)-La-binol; DME = Dimethoxyethan, Bn = Benzyl.

sehr hohem Enantiomerenüberschuss. Als charakteristisch für diese Katalysatoren gilt, dass sie durch Brønsted-Säuren an bevorzugten Positionen aktiviert werden können. Eine *intermolekulare* Aktivierung der Lewis-Säure-Katalysatoren durch externe Brønsted-Säuren könnte auf zweierlei Weise erreicht werden, nämlich durch die Wahl: 1) einer chiralen Lewis-Säure mit Brønsted-basischen Stellen in der optimalen Position zur Aktivierung des Lewis-sauren Zentrums und 2) einer externen Brønsted-Säure, die ausreichende Brønsted-Acidität für die gewünschte Reaktivität aufweist.

Mukaiyama et al. beschrieben Prolinderivate, die zusammen mit BBr_3 einen vielversprechenden Katalysator für Diels-Alder-Reaktionen ergeben (Schema 7).^[13] Der chirale Katalysator ist vermutlich das HBr-Adduktsalz des Amino-boroderivats.



Schema 7. Chiraler Katalysator auf Prolin-Basis nach Mukaiyama.

2002 berichteten Corey et al., dass die von Prolin abgeleiteten chiralen Oxazaborolidine in Kombination mit Trifluormethansulfonsäure (TfOH) die sehr reaktiven Katalysatoren **5a** und **5b** (Abbildung 8) für Diels-Alder-Reaktionen liefern (Schema 8).^[14] Die hohe Aktivität der Katalysatoren lässt sich auf die kationische Struktur ihres Stickstoffliganden zurückführen sowie auf den Umstand, dass eine sehr starke Säure für ihre effiziente Bildung benötigt wird. Der stereochemische Verlauf der Diels-Alder-Reaktionen mit diesen Katalysatoren wurde auf der Grundlage der in Abbildung 9 dargestellten Anordnungen im Präübergangszustand erfolgreich vorhergesagt. In Folgearbeiten berichteten ebenfalls Corey et al., dass die starke Brønsted-Säure $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NH}$ (Triflimid) chirale Oxazaborolidine unter Bildung der superaktiven, stabilen, chiralen Lewis-Säuren **6a** und **6b** protoniert (Abbildung 8). **6a** und **6b** erwiesen sich als hoch wirksame Katalysatoren für eine Reihe enantioselektiver Diels-

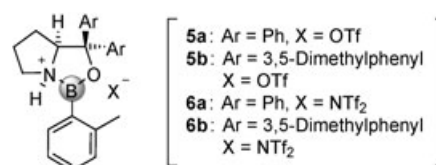
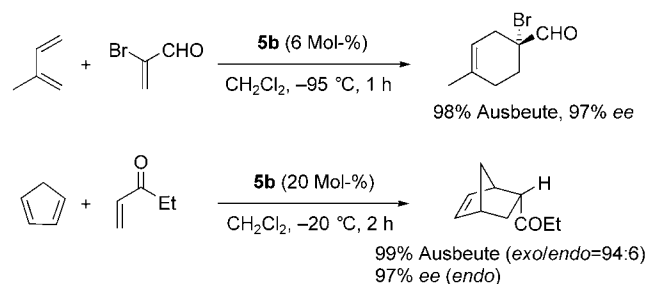


Abbildung 8. Kationische Oxazaborolidine, erzeugt durch Protonierung von chiralen Oxazaborolidinen mit starken Brønsted-Säuren (TfOH oder Tf₂NH).



Schema 8. Durch das kationische Oxazaborolidin **5b** (siehe Abbildung 8) katalysierte Diels-Alder-Reaktionen.

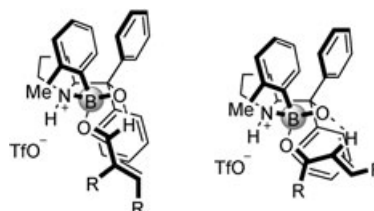
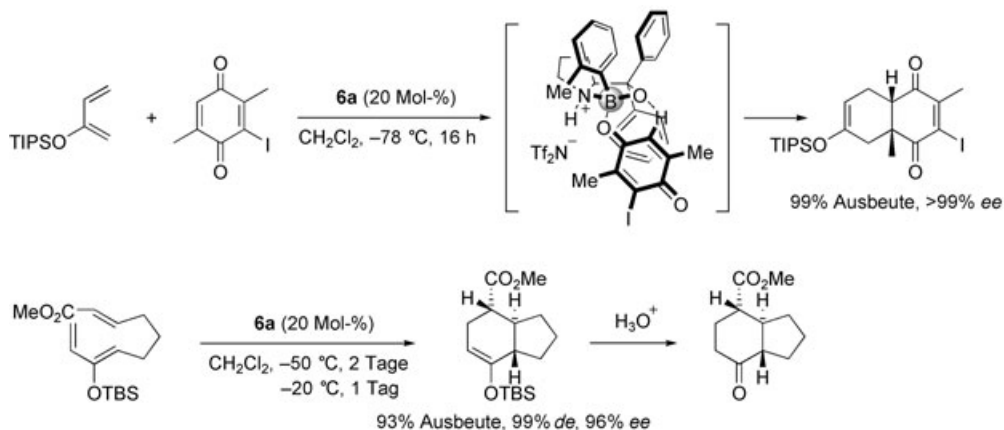


Abbildung 9. Vorgeschlagene Anordnungen der Katalysator-Substrat-Komplexe von **5b** im Präübergangszustand.

Alder-Reaktionen, die bis dahin nicht durchgeführt werden konnten (Schema 9).^[15]

Die interne Wasserstoffbrücke der BLA-Katalysatoren ist nicht nur an der Aktivierung des Lewis-sauren Zentrums beteiligt, sondern möglicherweise auch am Chiralitätstransfer auf andere Moleküle. Kobayashi et al. entwickelten eine



Schema 9. Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen mit dem kationischen Oxazaborolidin **6a** (siehe Abbildung 8) als Katalysator; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

Reihe chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren, bei denen intramolekulare Brønsted-Säuren genutzt werden, um chirale Information auf ein anderes organisches Molekül zu übertragen (Abbildung 10). Ebenfalls Kobayashi et al. beschrieben

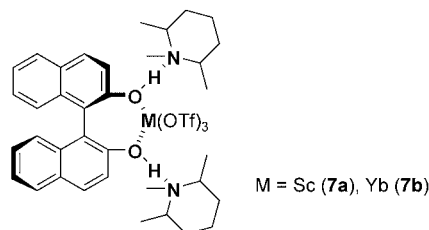
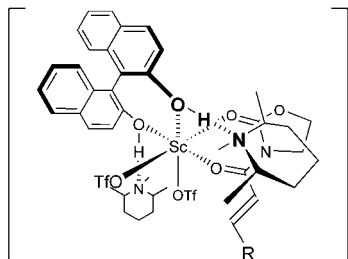
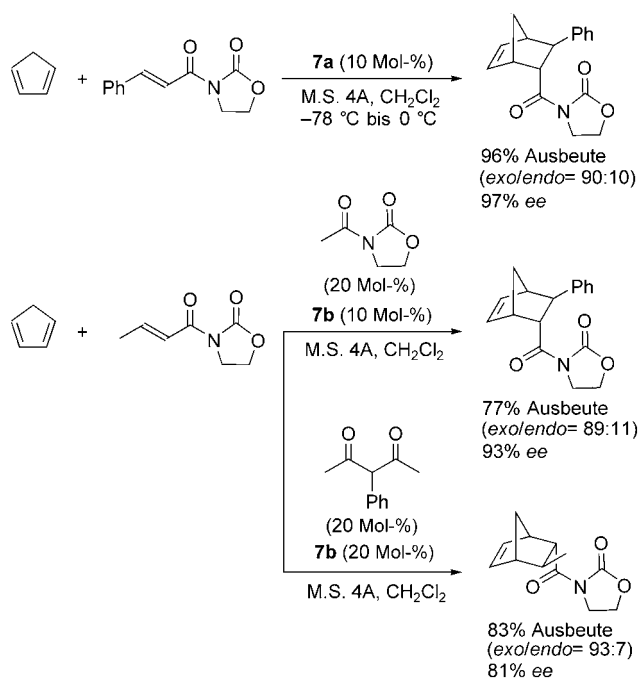


Abbildung 10. Chirale Diels-Alder-Katalysatoren nach Kobayashi.

den aus $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, (*R*)-binol und einem tertiären Amin in Dichlormethan hergestellten chiralen Lewis-Säure-Katalysator **7a**, der sich in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen von Acyl-1,3-oxazolidin-2-onen mit Dienen als relativ wirksam erwies (Schema 10).^[16] Mehrere Experimente deuteten auf eine einzigartige Koordinationsweise hin, die bei anderen Lewis-Säure-Katalysatoren nie beobachtet worden ist. Es wurde vorgeschlagen, dass der (*R*)-binol-Ligand seine axiale

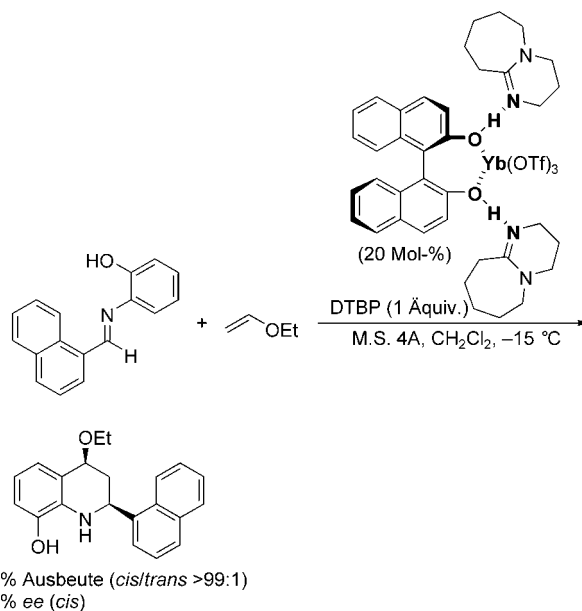


Schema 10. Diels-Alder-Reaktionen mit den chiralen Diels-Alder-Katalysatoren **7a** und **7b** (siehe Abbildung 10).

Chiralität auf den Aminteil überträgt, der im Übergangszustand als eine Art „Mauer“ fungiert und eine Seite des Dienophils abschirmt.

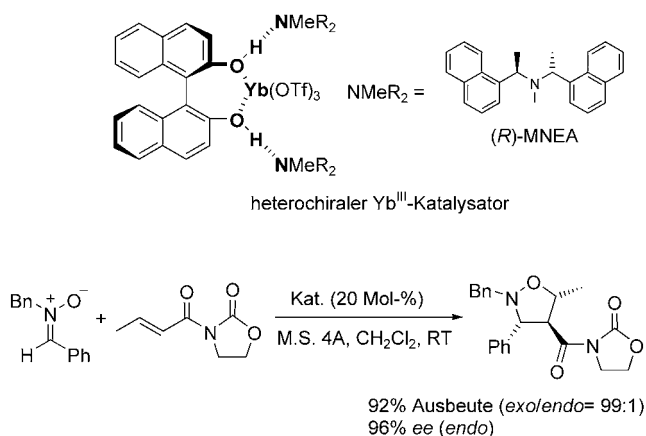
In einem ähnlichen Ansatz fanden Kobayashi et al., dass in Gegenwart des Ytterbium(III)-Komplexes **7b** beide Enantiomere der Diels-Alder-Addukte aus 3-Acyl-1,3-oxazolidin-2-onen und Cyclopentadien mithilfe der jeweils gleichen chiralen Quelle, (*R*)-binol, erzeugt werden können (Schema 10).^[17] Bemerkenswert ist, dass die chiralen Katalysatoren mit umgekehrten enantiofacialen Selektivitäten unter Verwendung der gleichen chiralen Quelle und durch geeignete Wahl des achiralen Liganden hergestellt wurden.

1996 berichteten Kobayashi und Ishitani, dass in Gegenwart einer katalytischen Menge einer chiralen Yb-Lewis-Säure (hergestellt aus $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, (*R*)-binol, DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) und einem Additiv) achirale Imine mit achiralen Dienophilen in hohen Ausbeuten und mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten zu den Tetrahydrochinolinderivaten reagieren (Schema 11).^[18] Dies war das erste Beispiel für Aza-Diels-Alder-Reaktionen mit einer nur katalytischen Menge einer chiralen Quelle.



Schema 11. Aza-Diels-Alder-Reaktion mit einem chiralen Yb-Katalysator; DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin.

In der Folge entwickelten erneut Kobayashi und Kawamura katalytische enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen von Nitronen mit Alkenen unter Verwendung eines heterochiralen Yb^{III}-Katalysators mit zwei unabhängigen chiralen Einheiten (Schema 12).^[19] Durch die Kombination von (*S*)-binol mit dem chiralen Amin (*R*)-MNEA (*N*-Methylbis[*R*]-1-(1-naphthyl)ethyl]amin) wurde das *endo*-Addukt mit 96% *ee* sowie mit hervorragender Ausbeute (92%) und Diastereoselektivität (*endo/exo* = 99:1) erhalten. Es zeigte sich, dass die Richtung der chiralen Induktion hauptsächlich durch den binol-Liganden bestimmt wird und das chirale Amin die induktive Wirkung verstärkt oder abschwächt. Die



Schema 12. 1,3-Dipolare Cycloaddition unter Verwendung eines heterochiralen Yb^{III}-Katalysators.

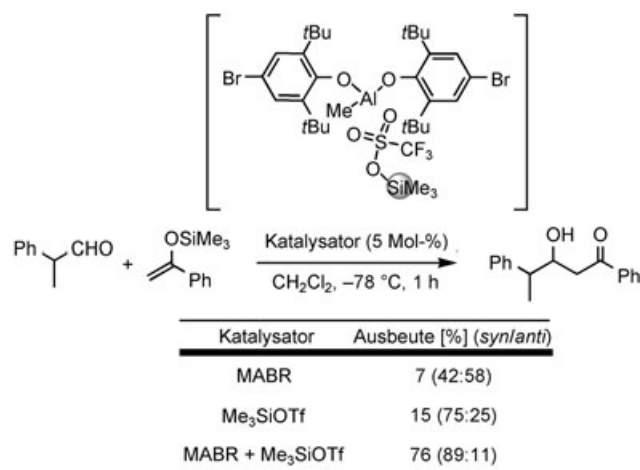
Existenz von Wasserstoffbrücken zwischen den phenolischen Wasserstoffatomen von (*S*)-binol und den Stickstoffatomen von (*R*)-MNEA wurde durch ein IR-Spektrum des Katalysators bestätigt.

4. Lewis-Säure-aktivierte Lewis-Säure(LLA)-Katalysatoren

Reaktive Lewis-Säure-aktivierte Lewis-Säure-Katalysatoren sind verhältnismäßig gut beschrieben. Metallverbindungen mit Elektronenmangel können durch hetero- und homodimere Assoziationswechselwirkungen als Elektrophile weiter aktiviert werden, in einigen Fällen wurden sogar nackte Metallkationen erzeugt. Beispiele für diese Art von Aktivierung finden sich bei vielen säurekatalysierten Reaktionen, einschließlich der Friedel-Crafts-Reaktion und der Ziegler-Natta-Polymerisation. Eine Erweiterung dieses Konzeptes zum Design asymmetrischer Katalysatoren scheint naheliegend.

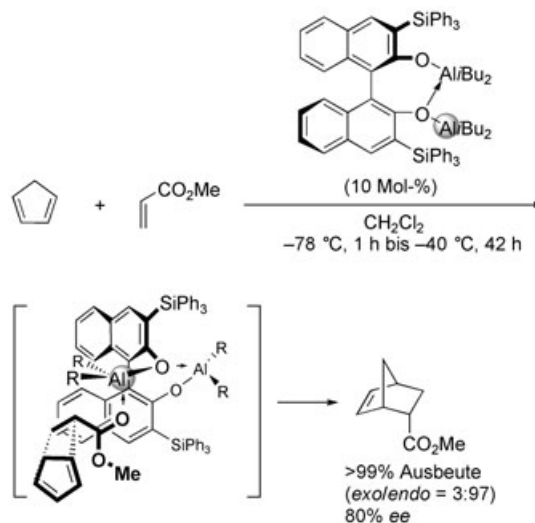
Die genannten Assoziationswechselwirkungen bewirken zum einen eine höhere Reaktivität und stellen zum anderen eine hoch organisierte chirale Umgebung bereit. In diesem Abschnitt werden Beispiele für LLAs vorgestellt, deren höhere Reaktivitäten und hoch organisierten Übergangszustände auf Assoziationswechselwirkungen beruhen.

Unsere Studien hatten ergeben, dass mehrere Eigenschaften von Lewis-Säure-Katalysatoren in Gegenwart einer anderen Lewis-Säure verstärkt werden. 1998 berichteten wir über eine bemerkenswerte Steigerung der Katalysatoraktivität von Trialkylsilyltriflats in der Mukaiyama-Aldol-Synthese durch die Zugabe des sperrigen Aluminium-Reagens MABR (Schema 13).^[20] Demzufolge entsteht eine stark Lewis-saure Spezies aus zwei Lewis-Säuren, nämlich dem sperrigen Organoaluminium-Reagens und Me₃SiOTf. Eine plausible aktive Spezies, in der MABR durch Koordination an das Triflat-Gegenion als ein Aktivator für Me₃SiOTf fungieren könnte, ist in Schema 13 dargestellt. MABR könnte daher ähnlich wirken, wie MAO in Ziegler-Natta-Katalysatoren.



Schema 13. Durch MABR-TMSOTf katalysierte Mukaiyama-Aldol-Reaktion.

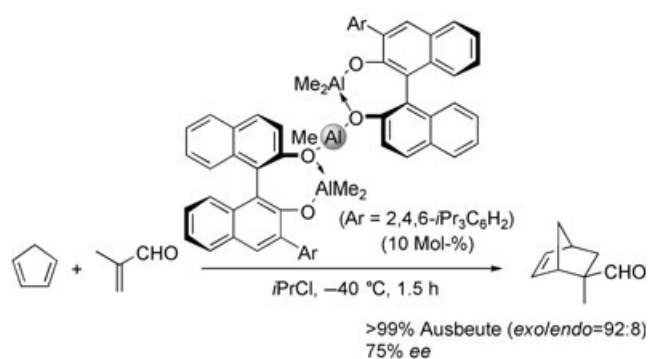
Eine chirale Dialuminium-Lewis-Säure, die als asymmetrischer Diels-Alder-Katalysator wirkt, wurde aus einem Organoaluminium-Reagens und einem binol-Derivat hergestellt (Schema 14).^[21] Die katalytische Aktivität dieses Katalysators übertrifft die des Monoaluminium-Reagens deutlich.



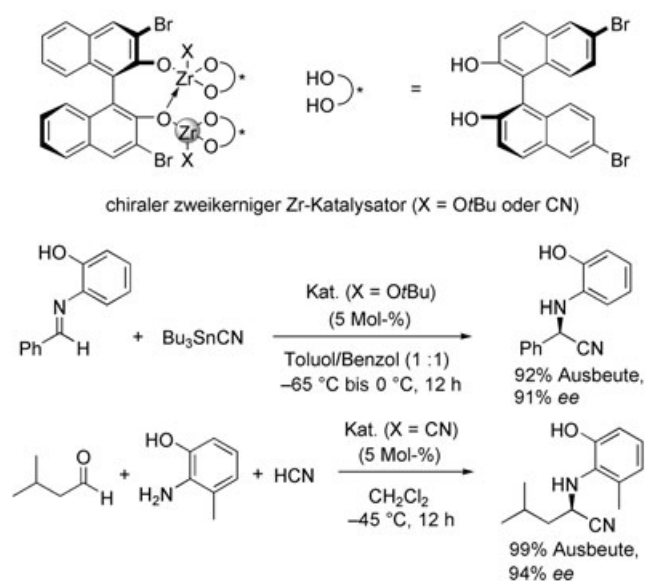
Schema 14. Chirale Dialuminium-Lewis-Säure als asymmetrischer Diels-Alder-Katalysator (R = *i*Bu).

Der Katalysator erreicht seine hohe Reaktivität und Selektivität durch intramolekulare Wechselwirkung zwischen zwei Aluminium-Lewis-Säuren.

In gleicher Weise wurde aus optisch reinem 3-(2,4,6-Triisopropylphenyl)binaphthol (2 Äquiv.) und Me₃Al (3 Äquiv.) in Dichlormethan bei Raumtemperatur quantitativ ein chiraler Trialuminium-Komplex erzeugt (Schema 15),^[21] dessen Struktur durch Analyse des ¹H-NMR-Spektrums und Messung des freigesetzten Methangases aufgeklärt wurde. Dieser dreikernige chirale Aluminiumkomplex katalysiert die Diels-Alder-Reaktion von Methacrolein mit Cyclopentadien. Die Diels-Alder-Addukte wurden mit 99% Ausbeute und



Schema 15. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit einem chiralen Trialuminium-Katalysator.



Schema 16. Enantioselective Strecker-Reaktionen in Gegenwart chiraler zweikerniger Zirkonium-Katalysatoren.

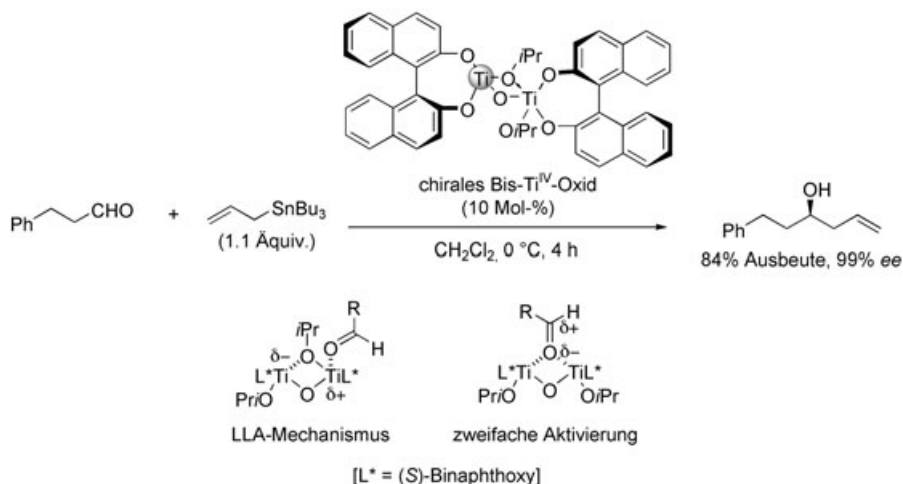
92% *exo*-Selektivität erhalten, und unter optimalen Reaktionsbedingungen entstand das *exo*-Addukt mit einem Enantiomerenüberschuss von 75% *ee*. Die in Schema 15 gezeigte intramolekulare Assoziation von Aluminium-Lewis-Säuren könnte zur Erhöhung der Lewis-Acidität des Aluminiumatoms im Zentrum des chiralen Gerüsts führen (gekennzeichnet durch einen grauen Kreis).

Enantioselective katalytische Strecker-Reaktionen von Aldiminen mit Tributylzinncyanid (Bu_3SnCN) verlaufen in Gegenwart eines chiralen Zirkonium-Katalysators glatt und mit hohen Enantioselectivitäten zu α -Aminonitrilen (Schema 16).^[22] In Folgearbeiten wurde HCN anstelle von Bu_3SnCN als Cyanidquelle eingesetzt.^[23] Ausgehend von achiralen Aldehyden, Aminen und HCN

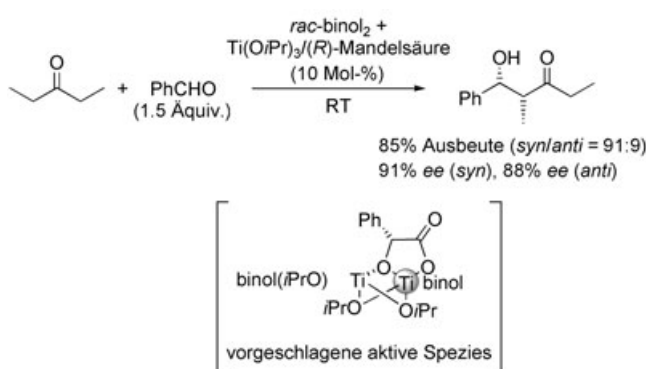
gelang durch Verwendung eines chiralen Zirkonium-Katalysators auch die katalytische asymmetrische Strecker-Aminosäuresynthese. Die mechanistischen Details dieser katalytischen Reaktion sind nicht bekannt, das in Schema 16 gezeigte Dizirkonium-System könnte aber die hohe Reaktivität und Selektivität erklären.

Maruoka et al. entwickelten ein chirales Bis- Ti^{IV} -Oxid, das in der Lage ist, Aldehyde zu aktivieren und so die katalytische enantioselective Allylierung von Aldehyden mit Allyltributylzinn ermöglicht (Schema 17).^[24] Der chirale Bis- Ti^{IV} -Katalysator ist leicht herzustellen, entweder durch Behandeln von Bis(triisopropoxy)titanoxid $[(i\text{PrO})_3\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}(i\text{PrO})_3]$ mit (*S*)-binol oder durch Reaktion von (*S*)-Binaphthoxyisopropoxytitanchlorid mit Silber(I)-oxid. Die Reaktion von 3-Phenylpropanal mit Allyltributylzinn (1.1 Äquiv.) lieferte unter dem Einfluss von in situ hergestelltem chiralem Bis- Ti^{IV} -Oxid (10 Mol-%) in CH_2Cl_2 bei 0 °C nach 4 h 1-Phenyl-5-hexen-3-ol in 84% Ausbeute und mit 99% *ee*. Die Autoren nahmen an, dass die hohe Reaktivität des chiralen Bis- Ti^{IV} -Oxids der intramolekularen Koordination eines der Isopropoxy-Sauerstoffatome an das zweite Titanzentrum zuzuschreiben ist, wodurch die sonst schwache Lewis-Acidität des ursprünglichen Ti^{IV} -Zentrums für eine Carbonylaktivierung erhöht wird. Diese Art der Aktivierung ist ein typisches Beispiel für die Funktionsweise eines LLA-Katalysators. Alternativ wurde eine zweifache Aktivierung der Carbonylgruppe durch gleichzeitige Koordination zweier Ti-Zentren als Ursache für die hohe Reaktivität in Betracht gezogen.

Mahrwald et al. beschrieben einen unerwarteten Zugang zu enantioselectiven direkten Aldolreaktionen von Aldehyden und Ketonen auf der Basis eines Ligandenaustauschs von Titan(IV)-alkoxiden mit optisch aktiven α -Hydroxysäuren (Schema 18).^[25] Die Aldolprodukte wurden mit hoher *syn*-Diastereoselektivität gebildet, und bei Verwendung von einfachen optisch reinen α -Hydroxysäuren wurden hohe Enantioselectivitäten beobachtet. Basierend auf einer Röntgenstrukturanalyse des Komplexes aus $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ und (*R*)-Mandelsäure sowie auf der absoluten Konfiguration der Aldolprodukte wurde die in Schema 18 gezeigte LLA als die aktive Spezies vorgeschlagen.



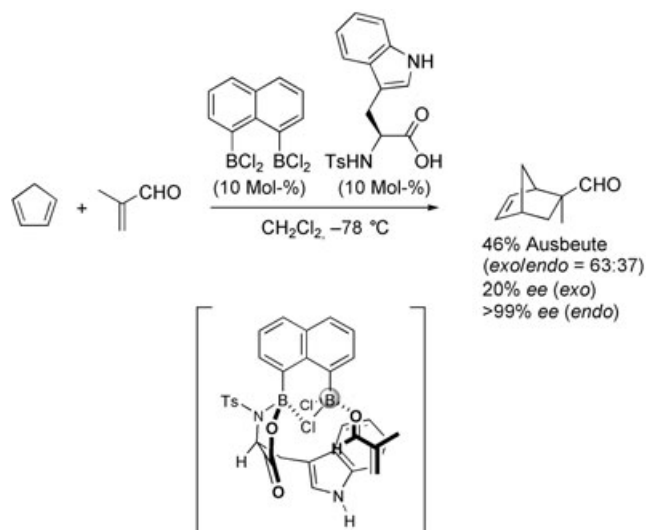
Schema 17. Durch chirales Bis- Ti^{IV} -Oxid katalysierte asymmetrische Allylierung.



Schema 18. Durch einen chiralen Ti^{IV} -Katalysator vermittelte asymmetrische direkte Aldolreaktion.

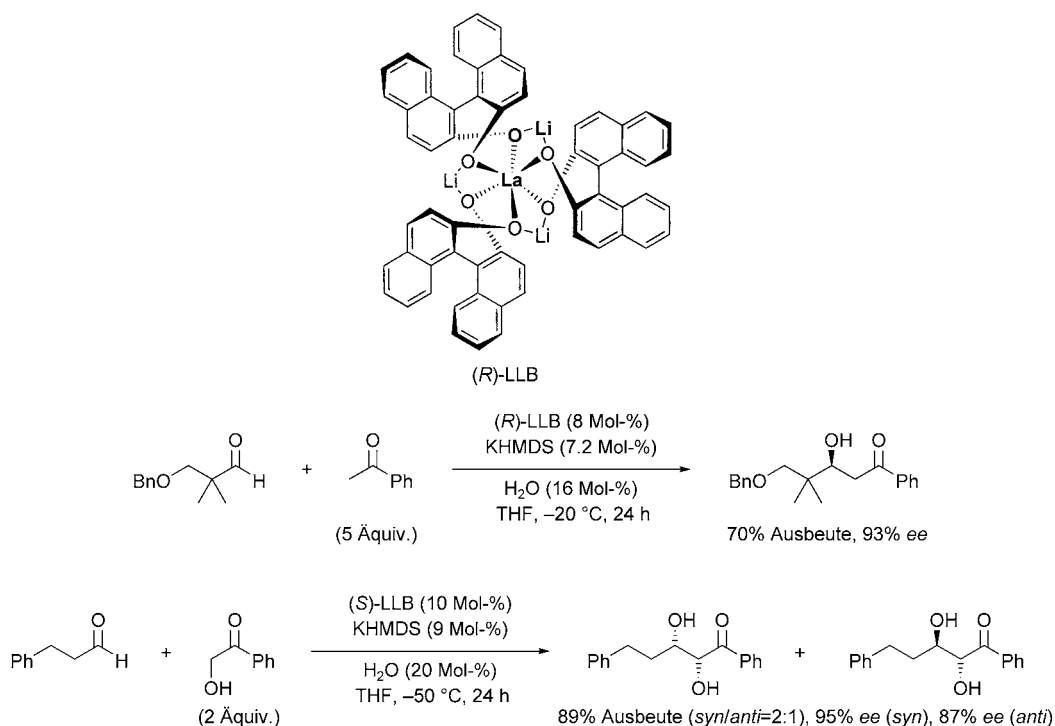
Oh und Reilly beschrieben chirale Lewis-Säuren, die sich von der zweizähligen Lewis-Säure 1,8-Naphthalindiylbis(dichlorboran) ableiten und als aktive Katalysatoren in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen wirken (Beispiel in Schema 19).^[26] Unter Verwendung chiraler, von Aminosäuren abgeleiteter Liganden wurden Cyclopentadien und α,β -ungesättigte Aldehyde in Diels-Alder-Produkte mit wechselnden Enantioselektivitäten überführt. Die Autoren schlugen einen Übergangszustand mit einer Chloridbrücke zwischen zwei Boratomen vor. Es wurde postuliert, dass diese Wechselwirkung die Lewis-Acidität desjenigen Boranzentrums, das nicht den chiralen Liganden trägt, erhöht.

Die Entwicklung chiraler Heterodimetallkatalysatoren, die als LLAs angesehen werden können, ist umfassend untersucht worden.^[27a] Einige repräsentative Beispiele werden im Folgenden vorgestellt.



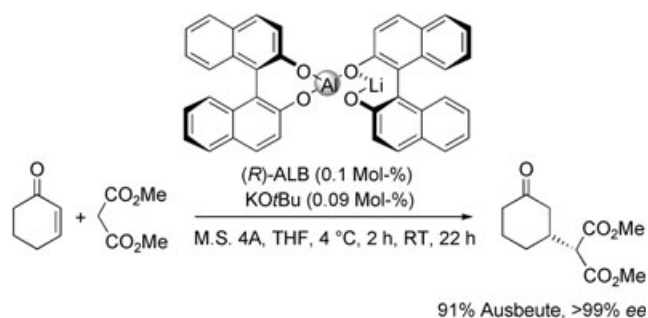
Schema 19. Durch einen chiralen zweikernigen Bor-Katalysator vermittelte asymmetrische Diels-Alder-Reaktion.

Der chirale Heterodimetallkomplex^[27] $\text{LaLi}_3\text{-Tris(bina-phthoxid)}$ (LLB) ist ein effizienter asymmetrischer Katalysator für direkte Aldolreaktionen von Aldehyden und nicht-modifizierten Ketonen (Schema 20).^[28] Der LLB-Katalysator fungiert nicht nur als Base (zur Entfernung eines α -Protons des Ketons), sondern auch als Lewis-Säure und liefert das Aldolprodukt in hoher Ausbeute mit hoher Enantioselektivität. In der direkten Aldolreaktion von Aldehyden mit α -Hydroxyketonen ist der LLB-Katalysator ebenfalls aktiv und liefert die 1,2-Dihydroxyketone mit hohem Enantiomerenüberschuss.^[29]



Schema 20. Asymmetrische direkte Aldolreaktion mit $(R)\text{-LLB}$; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

Zur Synthese von enantiomerenreinem (*R*)-3-[Bis(methoxycarbonyl)methyl]cyclohexanon wurde ein effizientes Verfahren entwickelt, das auf einer durch den (*R*)-Al-Li-Bis(binaphthoxid)-Komplex ((*R*)-ALB)^[30] katalysierten asymmetrischen Michael-Reaktion beruht (Schema 21).^[31] Mit

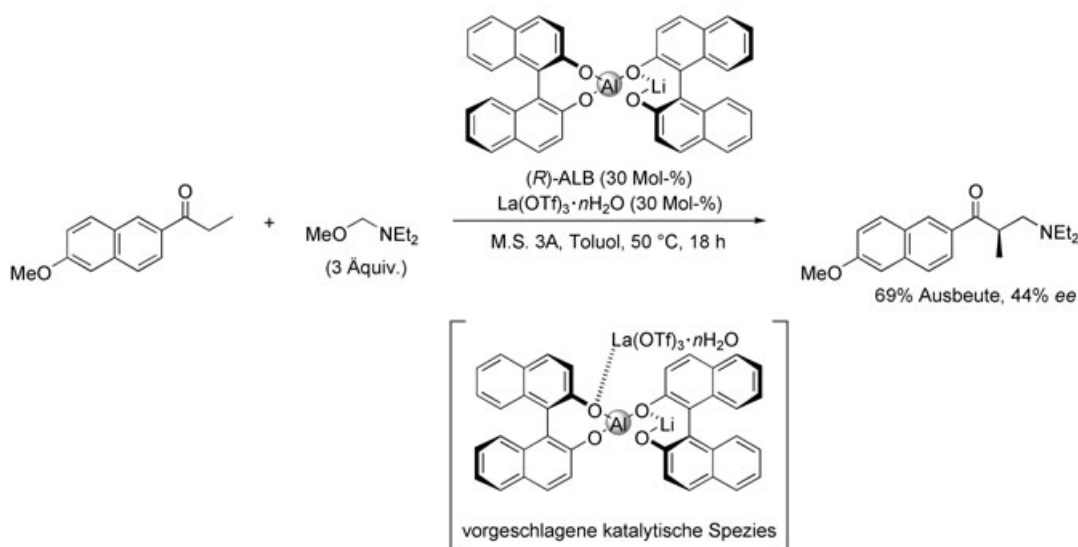


Schema 21. Durch (*R*)-ALB katalysierte asymmetrische Michael-Addition.

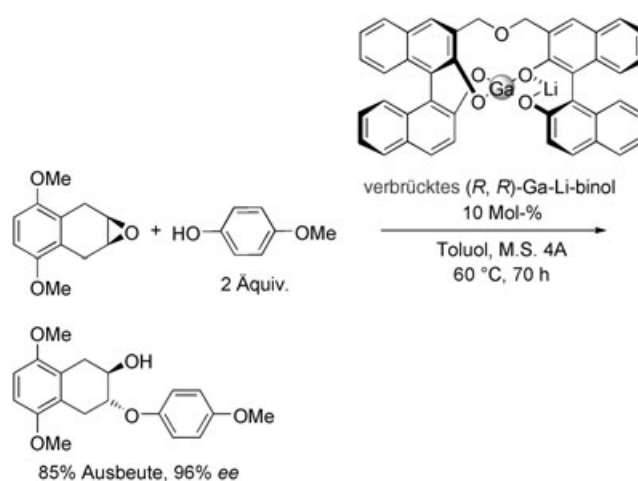
0.1 Mol-% Katalysator, 0.09 Mol-% KOtBu und 4-Å-Molekularsieb war die Michael-Reaktion von 2-Cyclohexenon (6.0 mol) mit Dimethylmalonat (6.0 mol) bei Raumtemperatur nach 24 h abgeschlossen und lieferte nach drei aufeinander folgenden Kristallisationen mehr als ein Kilogramm enantiomerenreines Produkt (91 % Ausbeute).

Die direkte katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion nichtmodifizierter Ketone gelang durch einen kooperativ katalysierenden asymmetrischen Heterodimetallkomplex aus ALB und $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ in Gegenwart von 3-Å-Molekularsieb (Schema 22).^[32] Durch den Zusatz von $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ wurden die Reaktivität und Selektivität stark erhöht. Die Assoziation von ALB und $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ wurde durch ein LDI-TOF-Massenspektrum belegt.

In Gegenwart von 3–10 Mol-% eines verbrückten (*R,R*)-Ga-Li-binol-Komplexes verlaufen verschiedene Epoxidringöffnungen mit hohen Enantiomerenüberschüssen (66–96 % *ee*) und in guten Ausbeuten (67–94 %) (Schema 23).^[33]



Schema 22. Durch (*R*)-ALB und $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ katalysierte asymmetrische direkte Mannich-Reaktion.

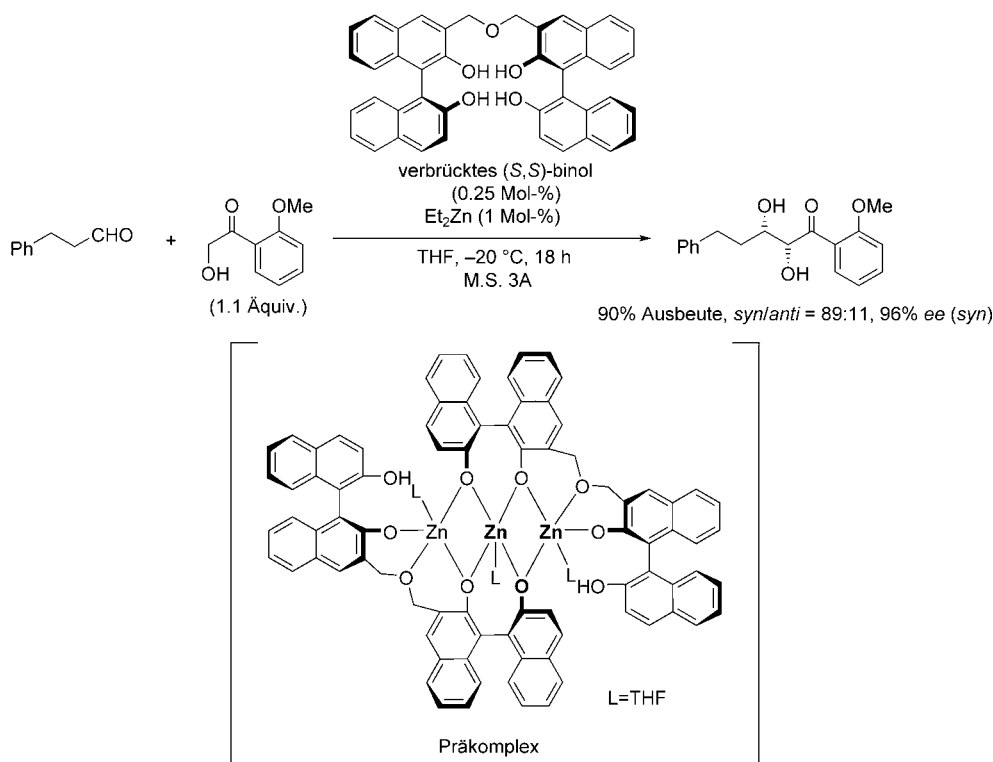


Schema 23. Katalytische enantioselektive Epoxidringöffnung mit verbrücktem (*R,R*)-Ga-Li-binolat.

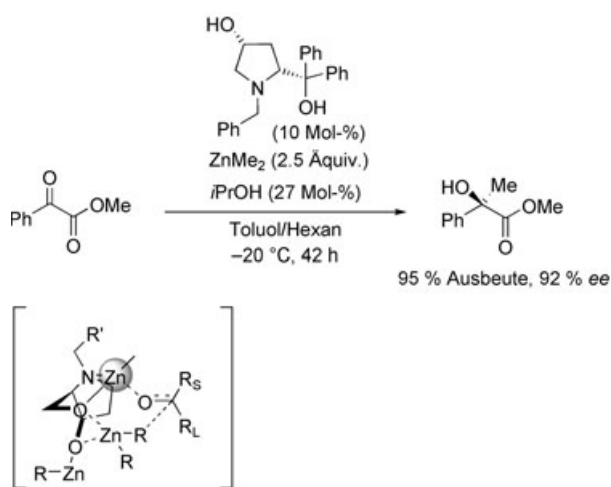
Die Struktur des LiCl-freien verbrückten Ga-Li-binol-Komplexes wurde durch Kristallstrukturanalyse aufgeklärt. Der Komplex weist eine monomere tetrakoordinierte Struktur auf, die der Struktur des ALB-Komplexes ähnlich ist.

Ein Gemisch aus Et_2Zn und verbrücktem (*S,S*)-binol (4:1) mit 3-Å-Molekularsieb wurde als effektives Katalysatorsystem für die direkte Aldolreaktion von Hydroxyketonen entwickelt (Schema 24).^[34] Schon 0.1 Mol-% verbrücktes (*S,S*)-binol und 0.4 Mol-% Et_2Zn katalysierten die direkte Aldolreaktion, wobei nur 1.1 Äquivalente der Hydroxyketone als Donor eingesetzt wurden (Substrat/Ligand 1000:1). In Bezug auf Katalysatorbeladung ist dies der wirksamste asymmetrische Katalysator für die direkte katalytische asymmetrische Aldolreaktion.

Ausgehend von dem ursprünglich von Noyori und Mitarbeitern vorgeschlagenen Übergangszustandsmodell entwickelten Shibasaki et al. einen enantioselektiven Katalysator für die Addition von Me_2Zn an α -Ketoester (Schema 25).^[35] Die Einführung der *cis*-Hydroxygruppe in den Prolinol-



Schema 24. Asymmetrische direkte Aldol-Reaktion mit einem verbrückten (S,S)-Zn-binol-Komplex als Katalysator.



Schema 25. Asymmetrische Addition von ZnMe₂ mit einem von Prolinol abgeleiteten chiralen Liganden.

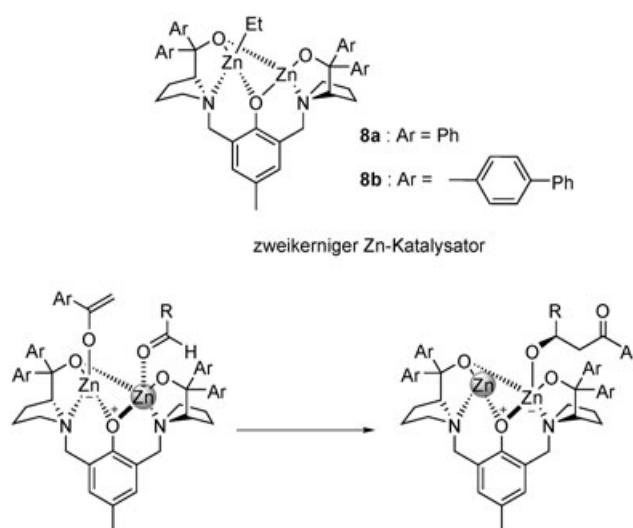
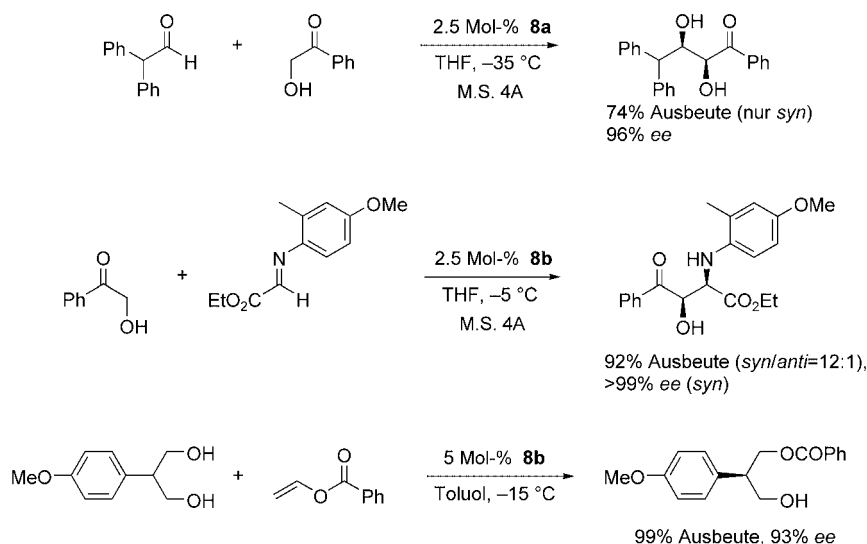


Abbildung 11. Plausibler kooperativer Effekt zweikerniger Zinkkatalysatoren.

Liganden könnte eine höher organisierte Aggregation der Zn-Spezies bewirken, was eine höhere Katalysatoraktivität und Enantioselektivität zur Folge hätte. (Das ursprüngliche Konzept beruhte auf der Steigerung der Nucleophilie des Alkylzinks durch das benachbarte Zinkalkoxid, das als eine zusätzliche Lewis-Base fungieren könnte).

Trost und Mitarbeiter beschrieben mehrere zweikernige Zink-Komplexe (Abbildung 11), die asymmetrische direkte Aldolreaktionen,^[36a-c] Mannich-Reaktionen^[36d] und die De-

symmetrisierung von 1,3- und 1,4-Diolen wirksam katalysieren (Schema 26).^[36e] Diese Katalysatoren können als LLAs betrachtet werden, da für den Additionsschritt der oben diskutierte kooperative Effekt angenommen wird. Bei diesen Systemen wird vermutet, dass die intramolekulare Wechselwirkung der Lewis-Säuren über ein Heteroatom die Lewis-Acidität in der chiralen Umgebung erhöht. Auch eine intermolekulare Aktivierung der Lewis-Säure durch eine kataly-



Schema 26. Einige Anwendungen zweikerniger Zinkkatalysatoren in asymmetrischen Synthesen.

tische oder stöchiometrische Menge der zweiten Lewis-Säure wird diskutiert.

Die Entdeckung, dass Metallocene der Gruppe IV durch Methylaluminoxan (MAO; eine äußerst starke Lewis-Säure und Cokatalysator in der Olefinpolymerisation) aktiviert werden,^[37] hat ein neues Interesse an der Ziegler-Natta-Katalyse geweckt. Die kombinierten Lewis-Säure-Katalysatoren könnten auch als typische LLAs betrachtet werden (Abbildung 12). Der von Pino et al. beschriebene (*R*)-Zir-

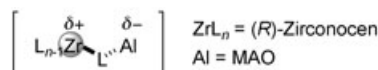
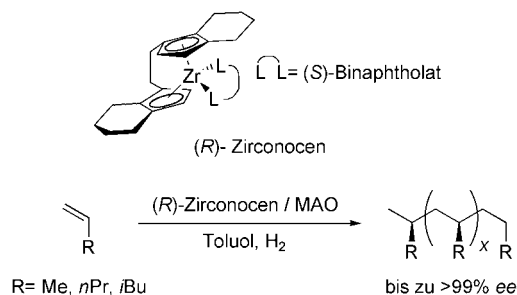


Abbildung 12. Aktivierungsmodus von Ziegler-Natta-Katalysatoren.

conocen/MAO-Katalysator für die asymmetrische Oligomerisierung von Propen, 1-Penten und 4-Methyl-1-penten unter Verwendung von Wasserstoff als Kettenübertragungsreagens dient als repräsentatives Beispiel (Schema 27).^[38]

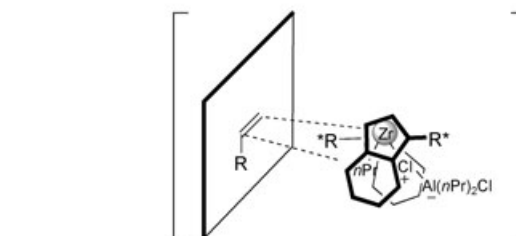
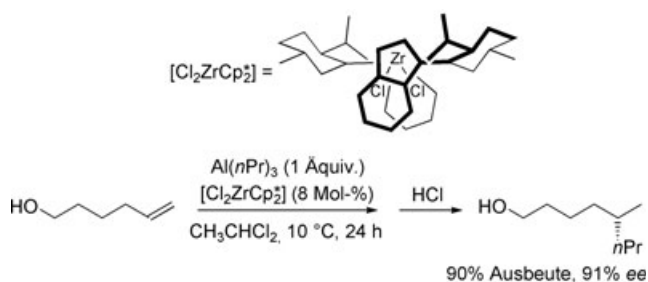
Mit dem nichtverbrückten chiralen Zirconocen-Katalysator nach Erker gelang Negishi et al. die hoch enantioselektive Carboaluminierung von Alkenen (Schema 28).^[39] Eine eindrucksvolle Reihe von Alkylaluminiumverbindungen wird



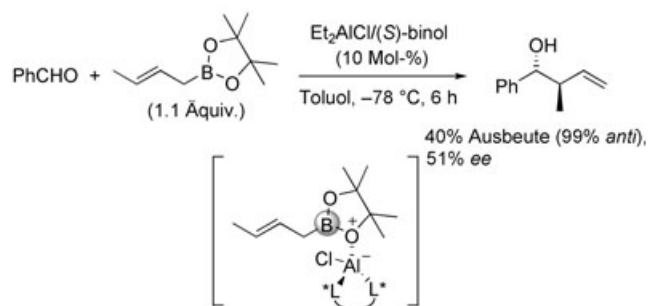
Schema 27. (*R*)-Zirconocen/MAO-katalysierte asymmetrische Oligomerisierung von Olefinen.

mit hoher Effizienz und ausgezeichneter Enantioselektivität an die Substrate addiert. Durch einen Wechsel des Reaktionsmediums ändert sich der Mechanismus, sodass die katalytische Alkylierung nun über eine Carbometallierung des Alkens verläuft (direkte Addition des Alkylzirconium-Kations an das Olefin mit nachfolgendem Zr-Al-Ligandenaustausch) statt über die Bildung eines Metallacyclopentans.

Ishiyama und Miyaura berichteten, dass die Addition von Pinakolallylborsäureestern an aromatische und aliphatische Aldehyde bei -78°C in Toluol in Gegenwart einer katalytischen Menge AlCl_3 oder $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%) in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Homoallylalkoholen führt (Schema 29).^[40] Die Reaktionen verliefen regio- und diastereospezifisch unter Bildung der isomerenreinen *syn*- und *anti*-Homoallylalkohole aus den (*Z*)- bzw. (*E*)-Allylborsäureestern. Die Methode wurde auch auf enantioselektive Reaktionen mit einem chiralen Lewis-Säure-Katalysator übertragen. Der genaue Aktivierungsmechanismus ist unklar, vorstellbar ist aber, dass die chirale Lewis-Säure koordinativ an ein Sauerstoffatom des



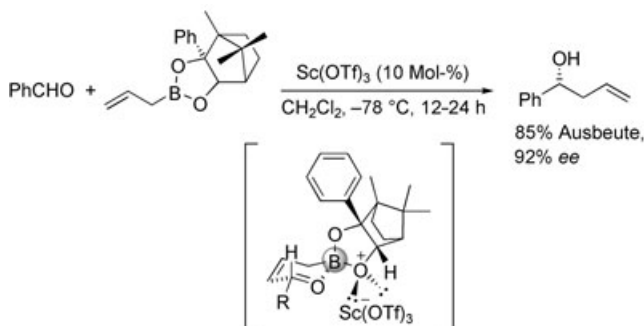
Schema 28. Enantioselektive Carboaluminierung von Alkenen mit einem chiralen Zirconocenkatalysator.



Schema 29. Durch eine chirale Lewis-Säure katalysierte asymmetrische Allylierung mit einem achiralen Allylborsäureestern; $\text{L}^*\text{-L}^* = (\text{S})\text{-binol}$.

Allylbor-Reagens anlagert und so die Lewis-Acidität des Borzentrums erhöht.

Hall et al. beschrieben eine bemerkenswert allgemeine und praktische Methode zur Allylierung von Aldehyden auf der Basis der durch $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalysierten Reaktion stabiler chiraler Allylborate (Schema 30).^[41] Der besondere Vorzug



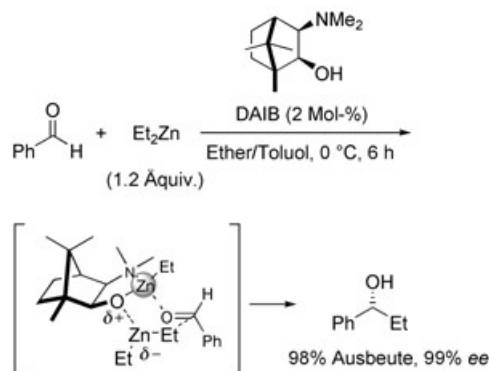
Schema 30. Durch $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalysierte asymmetrische Allylierung mit einem chiralen Allylborreagens.

dieser Methode liegt in der äußerst wirksamen Steuerung sowohl der Diastereo- als auch der Enantioselectivität. Der genaue Mechanismus und die Art der Stereoinduktion sind unbekannt. Aufgrund früherer Befunde und der Tatsache, dass die Diastereospezifität der nichtkatalysierten Reaktion erhalten bleibt, wird angenommen, dass die Allylborierung über den bekannten cyclischen Übergangszustand verläuft und das elektrophile Bor durch Koordination des Metalls an die Borat-Sauerstoffatome aktiviert wird.^[41b]

Die vielversprechenden Ergebnisse, die Itsuno und Mitarbeiter in den 80er Jahren bei Versuchen mit Mischungen aus chiralen 1,2-Aminoalkoholen und Boran erhielten, ebneten den Weg für die Entdeckung von Oxazaborolidinen als chirale Katalysatoren für die Boran-vermittelte enantioselective Reduktion achiraler Ketone (CBS-Reduktion) (Schema 31).^[42] Im allgemeinen mechanistischen Modell dient die Koordination des elektrophilen BH_3 an das Stick-

stoffatom des Oxazaborolidins dazu, BH_3 als Hydrid-Donor zu aktivieren und auch die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms stark zu erhöhen. Der stark Lewis-saure Komplex bindet leicht an das Keton, und zwar am sterisch leichter zugänglichen freien Elektronenpaar und *cis* zur vicinalen BH_3 -Gruppe. Die Reaktion wurde bei zahlreichen Synthesen genutzt.^[43]

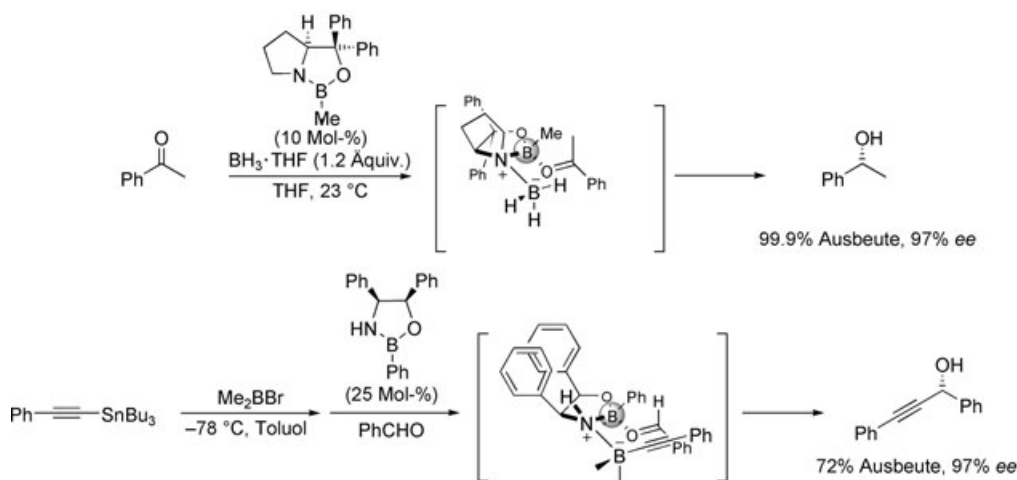
Noyori et al. berichteten, dass die Reaktion von Dialkylzinkverbindungen mit Aldehyden in Gegenwart von (–)-3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol (DAIB) deutlich beschleunigt ist und nach Hydrolyse die entsprechenden *S*-konfigurierten Alkohole mit hoher Enantiomerenreinheit ergibt (Schema 32).^[44] Die Alkylierung verläuft über die gezeigte



Schema 32. Enantioselective Addition von Diethylzink an Aldehyde mit DAIB.

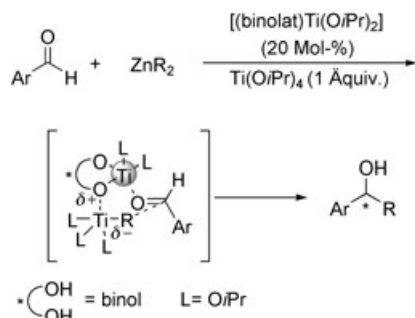
zweikernige Zinkspezies, wobei die brückenbildende Alkylgruppe und nicht eine der endständigen Alkylgruppen vom Zink zum Aldehydkohlenstoff wandert. Im Übergangszustand wird durch einen kooperativen Effekt im Dimetallkomplex das zentrale Zn-Atom als Lewis-Säure aktiviert, während zugleich die Nucleophilie des Diorganozink-Reagens erhöht wird.

Ein möglicher Übergangszustand bei Titan-katalysierten enantioselectiven Additionen von Alkylgruppen an Aldehy-



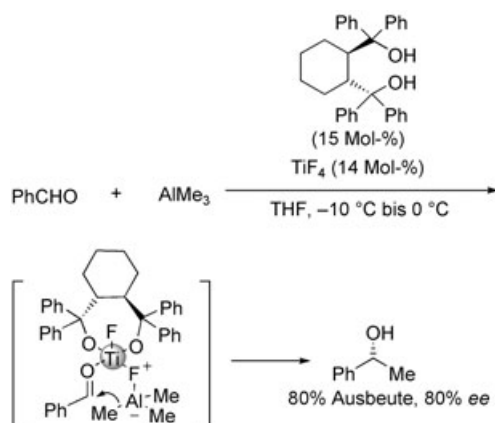
Schema 31. Beispiele asymmetrischer Reaktionen, vermittelt durch chirale Oxazaborolidine.

de wurde von Walsh vorgeschlagen (Schema 33).^[45] Aufgrund der Neigung der binolat-Titan-Komplexe zur Bildung von Assoziaten wurde ein zweikerniges Intermediat vorgeschlagen.



Schema 33. Durch einen Ti-binol-Komplex katalysierte asymmetrische Alkylierung mit einem Dialkylzinkreagens.

Carreira und Pagenkopf beschrieben einen einzigartig reaktiven Fluortitan-Komplex als Katalysator für die asymmetrische Addition von Me_3Al an Aldehyde (Schema 34).^[46]



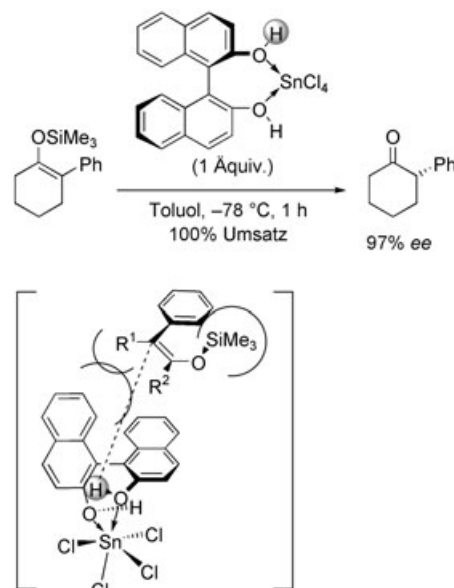
Schema 34. Durch einen chiralen Titankomplex katalysierte enantioselective Alkylierung mit Me_3Al .

Anders als bei bekannten Additionen von Alkylmetallspezies an Aldehyde mit Ti^{IV} -Katalysatoren erübrigt sich bei dieser Methode der Gebrauch stöchiometrischer Mengen von Ti(OR)_4 als Additiv. Es ist denkbar, dass Fluorid an einem Lewis-Säure-Zentrum auch als eine Brückenkomponente fungiert und Dimetallkomplexe erzeugt, die ähnlich wie die oben beschriebenen Dialkylzink-Komplexe wirken.

5. Lewis-Säure-aktivierte Brønsted-Säure(LBA)-Katalysatoren

Durch Koordination einer Lewis-Säure an das Heteroatom einer Brønsted-Säure kann die Acidität der Brønsted-Säure erhöht und auf diese Weise ein LBA-Katalysator erzeugt werden.^[47]

1994 beschrieben wir die Bildung einer bei Raumtemperatur stabilen LBA in situ aus enantiomerenreinem binol und SnCl_4 in Toluol.^[48a,b] Mit einer stöchiometrischen Menge dieser (R)-LBA führte die Protonierung des in Schema 35

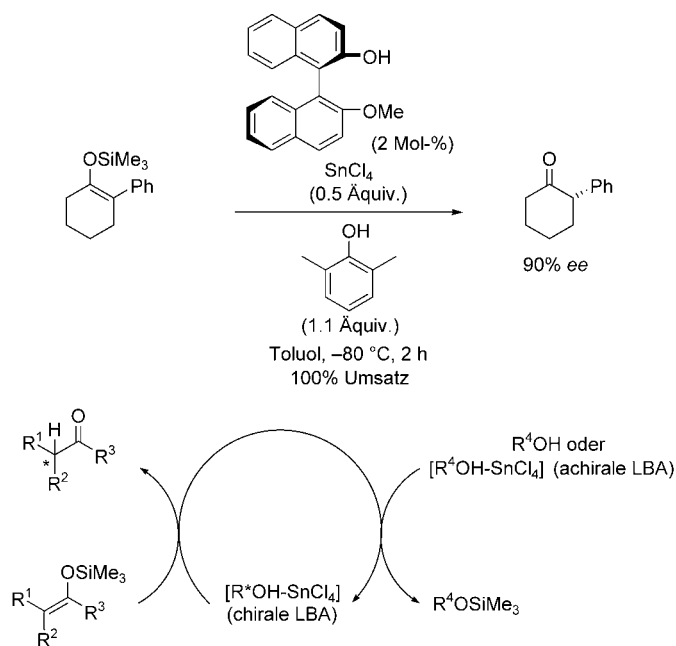


Schema 35. Enantioselective Protonierung mit einer chiralen LBA aus (R)-binol und SnCl_4 .

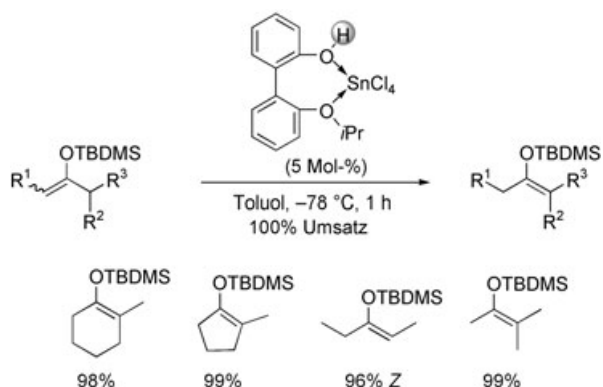
gezeigten Silylenolethers bei -78°C zum (S)-2-Phenylcyclohexanon mit 97% ee. Das Reagens kann auch zur Umwandlung von aus α -Arylcabonsäuren abgeleiteten Ketenbis(trialkylsilyl)acetalen eingesetzt werden. Die Richtung der Stereoinduktion lässt sich anhand der in Schema 35 gezeigten Anordnung im Übergangszustand erklären. Die Trialkylsilyloxygruppe ist aus sterischen Gründen von der Binaphthyl-einheit abgewandt, während die Arylgruppe mit der Naphthylgruppe stapelt. In weiteren Studien gelang uns die enantioselective Protonierung mit stöchiometrischen Mengen einer achiralen Protonenquelle und einer katalytischen Menge der chiralen LBA (Schema 36).^[48a,c]

Die Anwendung von LBAs ist nicht auf asymmetrische Synthesen beschränkt. Zum Beispiel entwickelten wir eine regio- und stereoselektive Isomerisierung eines „kinetischen“ zu einem „thermodynamischen“ Silylenolether mithilfe eines achiralen LBA-Katalysators (Schema 37).^[48d] In Gegenwart katalytischer Mengen von Koordinationskomplexen aus SnCl_4 und Monoalkylethern von binol oder Biphenol wurden „kinetische“ TBDMS-Enolether (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl) in die „thermodynamischen“ Isomere umgewandelt. Mehrere strukturell sehr verschiedene Substrate wurden in Gegenwart von 5 Mol-% des achiralen LBA-Katalysators glatt isomerisiert.

2003 wurden optisch aktive Derivate von 1,2-Diarylethan-1,2-diol- SnCl_4 als ein neuer LBA-Typ für die enantioselective Protonierung entwickelt (Schema 38).^[47e] Eine Vielfalt optisch aktiver 1,2-Diarylethan-1,2-diole ist durch asymmetrische *syn*-Dihydroxylierung zugänglich, was hinsichtlich eines flexiblen Katalysatordesigns einen großen Vorteil gegenüber



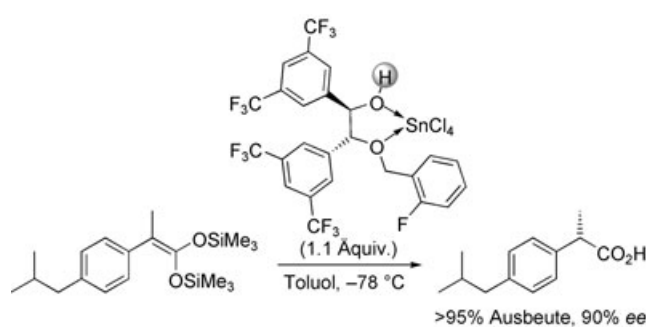
Schema 36. Katalytische enantioselective Protonierung mit einer chiralen LBA aus einem einfach geschützten binol-Derivat und SnCl_4 .



Schema 37. Durch eine achirale LBA katalysierte Isomerisierung von Silylenolethern.

der Verwendung von binol ausmacht. Das wichtigste Ergebnis ist, dass wir die Anordnung der H-O-Bindung in der LBA-Konformation durch Kristallstrukturanalyse bestimmen konnten (Abbildung 13). Der stereochemische Verlauf der enantioselectiven Protonierung von Silylenolethern mit dieser LBA könnte durch eine lineare OH- π -Wechselwirkung in einem Anfangsschritt gesteuert werden (siehe Schema 38).

Trotz umfassender Studien zu säurekatalysierten diastereoselektiven Polyencyclisierungen waren entsprechende enantioselective Reaktionen lange unbekannt. Kürzlich erst gelang uns diesbezüglich die erste enantioselective biomimetische Cyclisierung einfacher Isoprenoide mit chiralen LBA-Katalysatoren (Schema 39). Es war das erste Beispiel einer protoneninduzierten enantioselectiven En-Cyclisierung in der Synthesechemie.^[49a,b] Geranylphenylether, *o*-Geranylphenole und Geranylacetonderivate wurden direkt bei -78°C in Gegenwart von (*R*)-binol-Derivaten und SnCl_4 cyclisiert. Mit der Cyclisierung ging häufig eine ungewöhnli-



Schema 38. Enantioselective Protonierung mit einer chiralen LBA aus einem chiralen Hydrobenzoinderivat und SnCl_4 .

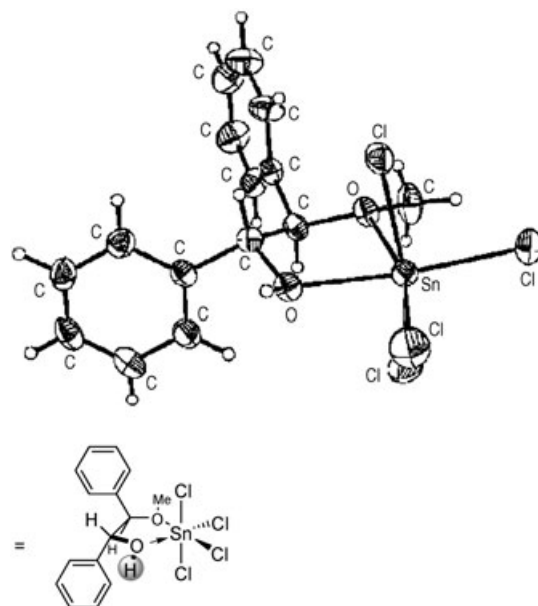
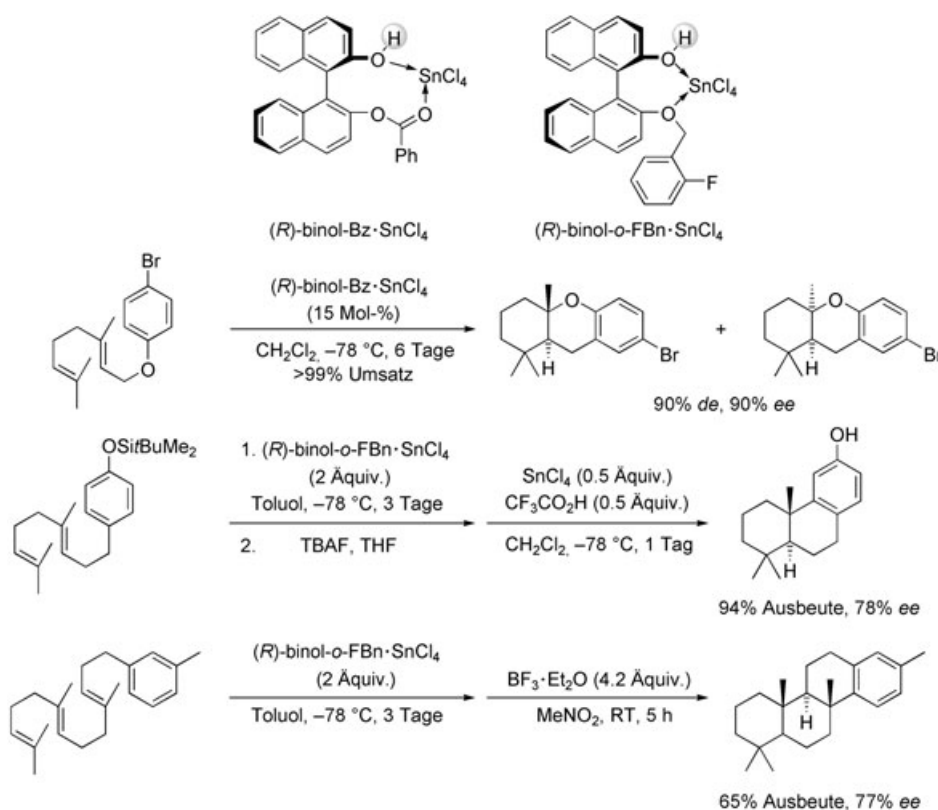


Abbildung 13. Struktur der LBA aus monomethyliertem chiralem Hydrobenzoin und SnCl_4 im Kristall.

che [1,3]-Claisen-Umlagerung einher, und es wurden Enantioselectivitäten bis zu 90% ee erreicht. Die chiralen LBAs erkennen trisubstituierte endständige Doppelbindungen enantiotopisch und erzeugen seitenselektive Carbokationen an den Substraten.

Die enantioselective Cyclisierung von Homo(polyprenyl)arenen wird ebenfalls durch eine binol-LBA, nämlich (*R*)-binol-*o*-FbN- SnCl_4 , induziert (Schema 39).^[49c,d] Mehrere optisch aktive Podocarpa-8,11,13-trienditerpenoide und te-



Schema 39. Biomimetische Cyclisierungen mit chiralen LBA-Katalysatoren.

tracyclische (–)-Polyprenoide sedimentären Ursprungs wurden in Gegenwart dieses Katalysators durch enantioselective Cyclisierung von Homo(polyprenyl)benzolderivaten und nachfolgende diastereoselektive Cyclisierung durch $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{EtNO}_2$ oder $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{SnCl}_4$ synthetisiert (75–80 % ee).

6. Brønsted-Säure-aktivierte Brønsted-Säure(BBA)-Katalysatoren

Wasserstoffbrücken spielen eine entscheidende strukturbildende Rolle bei Enzymen und sind oft auch an der Reaktion im aktiven Zentrum von Enzymen beteiligt. Ein Beispiel ist die konzertierte Protonenübertragung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Hämoxygenase-Katalyse (Abbildung 14).^[50]

Ein so elegantes Reaktionsprinzip bietet sich auch für Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse an. Nach diesem Vorbild konstruierte Brønsted-Säure-Katalysatoren würden nicht nur eine hoch organisierte chirale Kavität bereitstellen, sondern auch eine auf sehr milde Weise (ver-

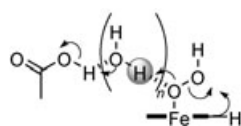


Abbildung 14. Konzertierte Protonenübertragung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Hämoxygenase.

glichen mit LBA-Systemen) erhöhte Brønsted-Acidität des terminalen Protons aufweisen.

Ein Beispiel für die intramolekulare Bildung von Wasserstoffbrücken liefert die niedermolekulare Verbindung Taddol (Abbildung 15).^[51] der als einem der wirksamsten chiralen Gerüste eine herausragende Rolle für die asymmetrische Synthese zukommt. Eines der OH-Protonen dieses Moleküls beteiligt sich an einer intramolekularen Wasserstoffbrücke, das andere ist frei für intermolekulare Wechselwirkungen. Diese einzigartige Eigenschaft wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

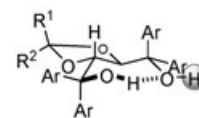
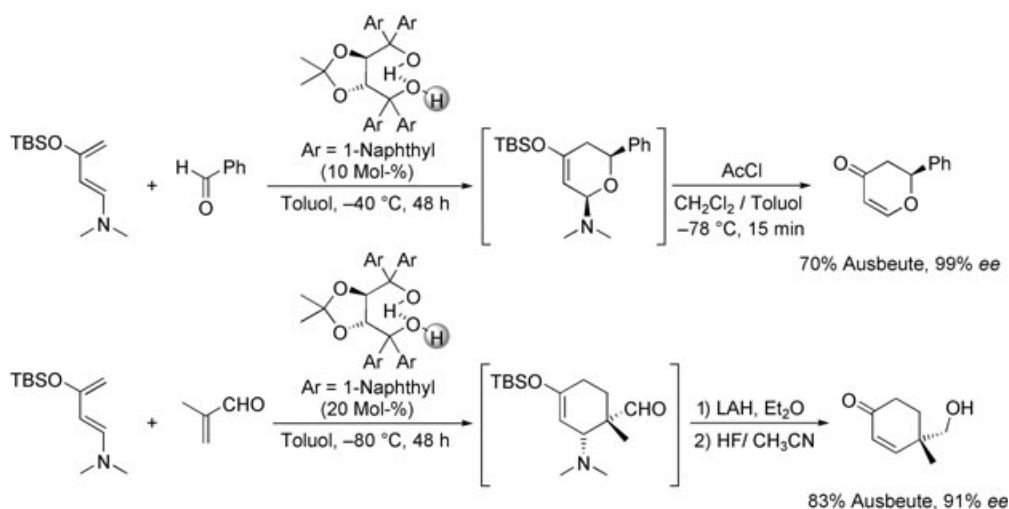


Abbildung 15. Intramolekulare Wasserstoffbrücken bei Taddol.

Über die Verwendung von Taddol als chiraalem BBA-Katalysator berichteten Rawal et al.^[52a] Hetero-Diels-Alder-Reaktionen lieferten in Gegenwart von Taddol hoch enantioselectiv Dihydropyranprodukte (siehe z.B. Schema 40, oben). Der Katalysator imitiert die Wirkungsweise von Enzymen und Antikörpern und unterscheidet sich grundlegend von den herkömmlichen metallhaltigen Katalysatoren der organischen Synthesechemie. Interessanterweise ergab das Monomethylderivat des Taddols geringe Enantioselectivitäten, was darauf hindeutet, dass das Netz aus intramolekularen Wasserstoffbrücken innerhalb des Katalysators für die hohe asymmetrische Induktion entscheidend sein muss.

Der BBA-Katalysator Taddol war auch bei enantioselectiven Diels-Alder-Reaktionen von α,β -ungesättigten Aldehyden hoch wirksam (Schema 40, unten).^[52b] In zweistufigen



Schema 40. Durch ein Taddol-Derivat katalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen. LAH = Lithiumaluminiumhydrid.

Umwandlungen wurde aus den zunächst gebildeten Cycloadukten eine Reihe chiraler Cyclohexenone mit hohen Enantioselektivitäten von bis zu 92 % *ee* erhalten.

Ein Arbeitsmodell für Taddol-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen ist in Abbildung 16 gezeigt. Eine wohldefinierte

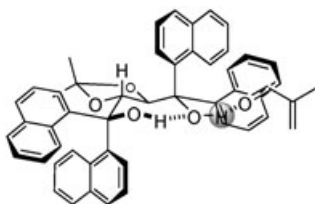
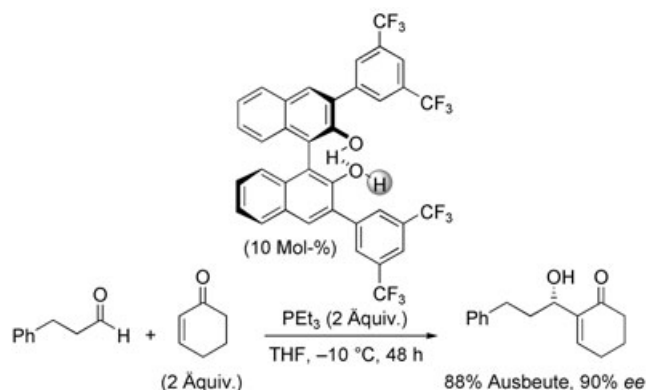


Abbildung 16. Arbeitsmodell für Taddol-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen.

interne Wasserstoffbrücke organisiert die asymmetrische Umgebung des Moleküls, was mit einer Zunahme der Brønsted-Acidität des anderen Hydroxyprotons, das an den Carbonylsauerstoff des Substrats koordiniert, einhergeht.^[53] Das entstehende elektronenarme Dienophil wird durch π - π -Donor-Acceptor-Wechselwirkung mit dem benachbarten 1-Naphthylring stabilisiert, wodurch eine enantiofaciale Seite des Dienophils abgeschirmt wird.

Von binol abgeleitete, chirale Brønsted-Säuren katalysieren die enantioselektive asymmetrische Morita-Baylis-Hillman (MBH)-Reaktion von Cyclohexenon mit Aldehyden (Schema 41).^[54] Die asymmetrische MBH-Reaktion erfordert 2–20 Mol-% chirale Brønsted-Säure und Triethylphosphan als nucleophilen Promotor. Die Reaktionsprodukte werden mit guten Ausbeuten (39–88 %) und hohen Enantioselektivitäten (67–96 % *ee*) erhalten. Diese Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion war das erste Beispiel für eine hoch enantioselektive asymmetrische MBH-Reaktion von Cyclohexenon mit Aldehyden. Interessant ist, dass der entscheidende Monomethylether des Katalysators eine verminderte katalytische Aktivität aufweist und zum Verlust der Enantioselektivität führt. Dieser Befund zeigt erneut die Bedeutung des



Schema 41. Durch ein chirales binol-Derivat katalysierte asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion.

intramolekularen Wasserstoffbrückennetzes bei BBA-Katalysatoren auf.^[53]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die Leistungsfähigkeit katalytisch wirkender „Designer-Säuren“ ist in den letzten Jahren enorm gestiegen, und zwar hauptsächlich als Folge der hier beschriebenen Entwicklung enantioselektiver katalytischer Varianten. Es ist aber davon auszugehen, dass es auf dem Feld der kombinierten Säurekatalyse noch sehr viel zu erforschen gilt. Das ultimative Ziel ist ein hoch reaktiver, selektiver und vielseitig verwendbarer Katalysator, und wir sind überzeugt, dass die Entdeckung einer solchen Spezies einen enormen Nutzen für die organische Synthese allgemein bringen würde.

Es ist mir ein Vergnügen, den vielen großartigen Mitarbeitern zu danken, die mich auf der hier dokumentierten wissenschaftlichen Reise begleitet haben und deren Namen im Literaturverzeichnis erscheinen. Besonders zu erwähnen sind die folgenden Mitglieder meiner Arbeitsgruppe: S. Aratake, J.

Fujiwara, K. Furuta, Q. Gao, Y. Hiraiwa, K. Inanaga, H. Ishibashi, K. Ishihara, K. Iwanaga, A. Kanematsu, M. Kaneeda, J. Kobayashi, H. Kurihara, K. Maruoka, T. Maruyama, M. Matsumoto, Y. Miwa, M. Miyata, M. Mouri, H. Nakamura, S. Nakamura, D. Nakashima, M. Oishi und M. Sakurai. Der Japan Science and Technology Corporation danke ich für die langjährige und großzügige finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 21. April 2004

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] a) *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) *Lewis Acid Reagents: A Practical Approach* (Hrsg.: H. Yamamoto), Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- [2] J. Ren, C. J. Cramer, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2633–2634.
- [3] J. H. Clark, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 791–797.
- [4] E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411–420.
- [5] Y. Pocker, K. D. Stevens, J. J. Champoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4199–4205; Y. Pocker, K. D. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4205–4210.
- [6] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Science* **1979**, *206*, 13–20.
- [7] K. Maruoka, M. Sakurai, J. Fujiwara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4895–4898.
- [8] a) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254–6255; b) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481–1483; c) K. Furuta, A. Kanematsu, H. Yamamoto, S. Takaoka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7231–7232; d) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041–1042; e) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 439–440; f) K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561–562; g) K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6917–6919; h) Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951–1952; i) K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490–11495; j) K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10412–10413.
- [9] a) K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561–1562; b) K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920–6930.
- [10] K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049–3050.
- [11] K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520–10524.
- [12] Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507.
- [13] a) S. Kobayashi, M. Murakami, T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 1341–1344; b) V. K. Aggarwal, E. Anderson, R. Giles, A. Zaparucha, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1301–1306.
- [14] a) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809; b) D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993.
- [15] a) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388–6390; b) G. Zhou, Q.-Y. Hu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979–3982.
- [16] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083–4084; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, I. Hachiya, M. Araki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623–11636.
- [17] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083–4084; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, I. Hachiya, M. Araki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623–11636.
- [18] H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357–7360.
- [19] S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840–5841.
- [20] M. Oishi, S. Aratake, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8271–8272.
- [21] K. Ishihara, J. Kobayashi, K. Inanaga, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, *3*, 394–396.
- [22] H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3369–3372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186–3188.
- [23] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chirality* **2000**, *12*, 540–543; b) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762–766.
- [24] H. Hanawa, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708–1709.
- [25] a) R. Mahrwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4011–4012; b) R. Mahrwald, B. Ziemer, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4459–4461.
- [26] a) M. Reilly, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7209–7212; b) M. Reilly, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 217–220; c) M. Reilly, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 221–224.
- [27] Übersicht: M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209; b) kürzlich wurde ein ähnlicher Heterodimetallkomplex, [YLi₃Tris(binaphthoxid)] (YLB), als ein wirksamer Katalysator für die asymmetrische 1,4-Addition von *o*-Alkylhydroxylamin an Enone beschrieben: N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16178–16179.
- [28] N. Yoshikawa, Y. M. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168–4178.
- [29] N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466–2467.
- [30] a) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104–106; b) S. Shimizu, K. Ohori, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7547–7551.
- [31] Y. Xu, K. Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585–2588.
- [32] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857–8867.
- [33] S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252–2260.
- [34] N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169–2178.
- [35] K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5647–5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489–5492.
- [36] a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004; b) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367–3368; c) B. M. Trost, E. R. Silcoff, H. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497–2500; d) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339; e) B. M. Trost, T. Mino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410–2411.
- [37] Zur Verwendung von MAO als Lewis-saures Reagens in der organischen Synthese: M. Akakura, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 277–278, zit. Lit.
- [38] a) P. Pino, M. Galimberti, P. Prada, G. Consiglio, *Macromol. Chem.* **1990**, *191*, 1677–1688; b) P. Pino, P. Cioni, J. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6189–6191; c) weitere Beispiele zur Verwendung enantiomerenreiner Metallocen/MAO-Katalysatoren: G. W. Coates in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1329–1349, zit. Lit.

- [39] D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577–1578; E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411–420.
- [40] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaoura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [41] a) H. Lachance, X. Lu, M. Gravel, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160–10161; b) V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518–4519.
- [42] a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012, zit. Lit.; b) S. Itsuno in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 290–315, zit. Lit.
- [43] Beispiel hierzu: a) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152; b) N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5551–5554.
- [44] a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072; b) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036; c) eine ausgezeichnete Übersicht hierzu: K. Soai, T. Shibata in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 911–922, zit. Lit.
- [45] P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739–749, zit. Lit.
- [46] B. L. Pagenkopf, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9593–9596.
- [47] Eine Übersicht hierzu: H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 177–188.
- [48] a) S. Nakamura, M. Kaneeda, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120–8130; b) K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11179–11180; c) K. Ishihara, S. Nakamura, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854–12855; d) K. Ishihara, H. Nakamura, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6444–6445; e) K. Ishihara, D. Nakashima, Y. Hiraiwa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 24–25.
- [49] a) S. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131–8140; b) K. Ishihara, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906–4907; c) K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647–3655; d) K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505–1506.
- [50] R. Davydov, T. Matsui, H. Fujii, M. Ikeda-Saito, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16208–16209.
- [51] Eine ausgezeichnete Übersicht hierzu: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138.
- [52] a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146; b) A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5846–5850.
- [53] Alternativ wurde eine Aktivierung der Carbonylverbindungen durch doppelte Wasserstoffbrückenbindung vorgeschlagen: P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110–2113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062–2064.
- [54] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095.