

Hydrolytische Racematspaltung

DOI: 10.1002/ange.200503291

Selbstorganisierte Nanoreaktoren als hochaktive Katalysatoren in der hydrolytischen Ringöffnung terminaler Epoxide in Wasser*Benjamin M. Rossbach, Kerstin Leopold und Ralf Weberskirch**

Die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ist wegen ihrer vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der pharmazeutischen Industrie und bei der Produktion von Feinchemikalien ein zentrales Forschungsgebiet.^[1] Das Spektrum katalytischer, enantioselektiver chemischer Reaktionen umfasst dabei die Metallkatalyse,^[2] die Biokatalyse^[3] und seit wenigen Jahren organokatalytische^[4] Reaktionen. Trotz ihrer metho-

dischen Vielfalt und der wachsenden Nachfrage nach enantiomerenreinen Synthesebausteinen finden asymmetrische Katalyseprozesse bis heute nur vereinzelt kommerzielle Anwendung.^[5] Eine Ausnahme ist die kinetische Racematspaltung terminaler Epoxide, mit der aus racemischen Ausgangsstoffen Epoxide, Diole und deren Derivate enantiomerenrein erhalten werden können.^[6] Diese chiralen Verbindungen spielen eine bedeutende Rolle als Intermediate in der Produktion von Pharmaka und Pflanzenschutzmitteln.^[7]

Wissenschaftliche Studien legten den Schluss nahe, dass die durch chirale Co^{III}-Salen-Komplexe katalysierte Ringöffnung von Epoxiden auf einem Mechanismus beruht, bei dem zwei Metallzentren miteinander kooperieren. Bei der hydrolytischen Ringöffnung terminaler Epoxide (HKR) erfolgt die Aktivierung dabei nicht ausschließlich am elektrophilen Epoxid, sondern gleichermaßen an dem als Nucleophil fungierenden Wassermolekül.^[6] Diese synergetische Aktivierung scheint ein verbreitetes Phänomen der Lewis-Säure-Katalyse im Allgemeinen und der asymmetrischen Katalyse im Besonderen zu sein. Analog zu Enzym-katalysierten Prozessen erfüllt die Koordination der elektrophilen und nucleophilen Reaktionspartner an zwei unterschiedliche Metallzentren die stereochemischen und energetischen Anforderungen für die selektive Umsetzung nur eines Enantiomers.^[8a] Auch die durch Cr^{VI}-Salen-Komplexe katalysierte Epoxidöffnung mit Aziden folgt einem solchen Mechanismus.^[9] Shibasaka et al. berichteten bereits 1995 über den Einsatz von Heterodimetall-Binol-Komplexen, die in asymmetrischen Michael-Additionen eine vergleichbare synergetische Aktivierung beider Reaktionspartner ermöglichen (Binol = 1,1'-Bi-2-naphthol).^[8b,c]

Industrielle Produktionsprozesse erfordern die Optimierung von Aktivität und Selektivität und sollten möglichst nachhaltig sein. Daher ist die Entwicklung von Immobilisierungsmethoden ebenso wichtig wie die Durchführung der Reaktionen in einem umweltfreundlichen Medium. Hier ist Wasser besonders geeignet, handelt es sich dabei doch um ein kostengünstiges, physiologisch unbedenkliches und sicheres Reaktionsmedium.^[10] In den vergangenen Jahren haben mehrere Arbeitsgruppen den Einsatz Polymer-gebundener Katalysatoren in Wasser ohne Zugabe organischer Cosolventien beschrieben.^[11] Die Rolle von Wasser in der Co-Salen-katalysierten kinetischen Racematspaltung ist jedoch eine besondere, da Wasser sowohl als Substrat in der Epoxidöffnung als auch zeitweise als Ligand für das dreiwertige Metallzentrum fungiert.^[12] Unter homogenen Reaktionsbedingungen erfolgt die Zugabe ausschließlich in stöchiometrischen Mengen (0.55–0.70 Äquiv. des racemischen Epoxids). Überschüssiges Wasser muss quantitativ entfernt werden, bevor die enantiomerenreinen Produkte Epoxid und Diol zumeist destillativ voneinander getrennt werden. Zudem leidet die Enantioselektivität der kinetischen Racematspaltung terminaler Epoxide empfindlich unter der Wärmetönung der Reaktion; die Zugabe des Wassers muss daher kontinuierlich und unter Temperaturkontrolle erfolgen.^[6,13] Die Durchführung einer HKR in Wasser scheint daher nur möglich, wenn es gelingt, den Wassergehalt in der unmittelbaren Umgebung des Katalysators und des racemischen Epoxids genau zu kontrollieren.

[*] Dipl.-Chem. B. M. Rossbach, Dr. R. Weberskirch
Department Chemie
Lehrstuhl für Makromolekulare Stoffe
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13562
E-mail: ralf.weberskirch@ch.tum.de

Dr. K. Leopold
Department Chemie
Lehrbereich Anorganische Chemie
Arbeitskreis Analytische Chemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)

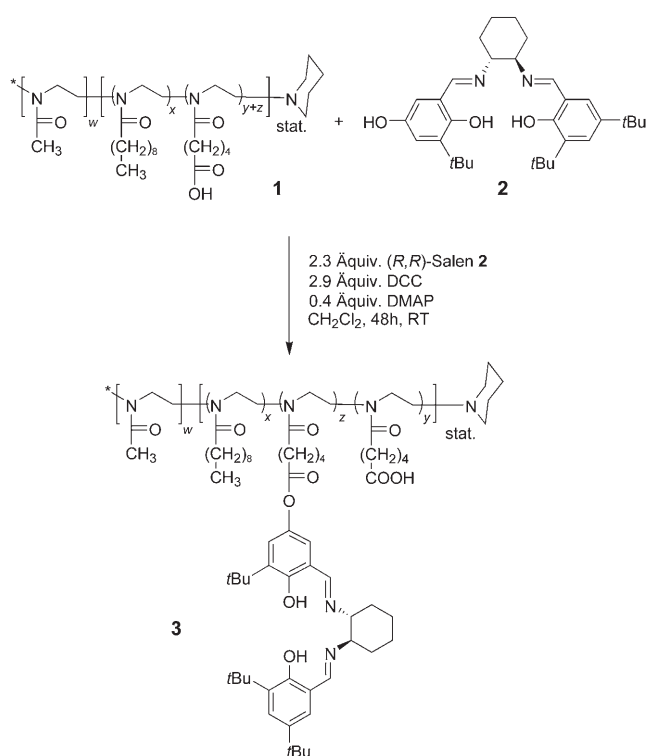


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Jacobsen et al. setzten Dendrimere als Träger für Co^{III} -Salen-Komplexe ein und konnten einen positiven Effekt der hohen lokalen Katalysatorkonzentration auf die Aktivität bei gleichbleibend hoher Enantioselektivität nachweisen.^[14] Inspiriert von diesen Arbeiten versuchten wir, einen Kern-Schale-Nanoreaktor herzustellen, dessen hydrophober Kern eine günstige Umgebung für den Co^{III} -Salen-Komplex und das racemische Epoxid bietet, während die hydrophile Hülle die Wasserlöslichkeit des Nanoreaktors garantiert. Es gibt mehrere Ansätze zur Herstellung solcher amphiphilen Strukturen; dazu gehören Kern-Schale-Systeme auf Dendrimerbasis^[15] oder amphiphile Blockcopolymer, die sich in Wasser zu micellaren Aggregaten selbstorganisieren.^[16] Dendrimere können zwar die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen (und können daher auch als „unimolekulare Micellen“ betrachtet werden),^[14,17] müssen jedoch aufwändig über mehrere Stufen synthetisiert werden. Aus diesem Grund entschieden wir uns für die Synthese amphiphiler Blockcopolymer mit Co^{III} -Salen-Resten, die kovalent an den hydrophoben Block gebunden waren. In Wasser sollten diese funktionalisierten Blockcopolymer micellare Aggregate mit einer hohen lokalen Konzentration der Co^{III} -Salen-Komplexe im hydrophoben Kern sowie einer hydrophilen Hülle bilden. Der Ansatz basierte auf drei Überlegungen: Erstens hofften wir, dass der hydrophobe Kern überschüssiges Wasser vom Katalysator und den Epoxiden fernhält, zweitens sollte die erhöhte Katalysatorkonzentration sich ähnlich wie bei Dendrimeren positiv auf die Aktivität auswirken und drittens sollte die kovalente Anbindung des Co^{III} -Salen-Komplexes an das Polymer die Abtrennung und das Recycling des Katalysators ermöglichen.

Da die Gegenwart funktionalisierter Reste die Polymerisation der 2-Alkyl-2-oxazolin-basierten Monomere empfindlich stören könnte, erfolgte die Fixierung des Salen-Restes nachträglich über eine Polymer-analoge Kupplungsreaktion. Die Synthese der amphiphilen Blockcopolymer **1**, die im hydrophoben Segment Carbonsäure-Gruppen tragen, orientierte sich an einer publizierten Vorschrift.^[18] Struktur und Zusammensetzung der Polymere wurden mit ^1H -NMR-Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie (GPC) untersucht. Das Molekulargewicht der Blockcopolymer betrug 6153 g mol^{-1} , der Polydispersitätsindex (PDI) lag bei 1.12. Die Synthese des chiralen Salen-Liganden **2** erfolgte gemäß einer Methode von Jacobsen et al.^[13a,19] Der Ligand wurde mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie Elementaranalyse charakterisiert. Blockcopolymer **1** wurde schließlich in Gegenwart von N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid mit zwei Äquivalenten Ligand **2** umgesetzt (Schema 1).

Der Überschuss an Carbonsäure-Gruppen im Polymer (2.1 Äquiv. bezogen auf den Salen-Rest) führte zu einer nahezu quantitativen Anbindung von **2**. Der erhaltene Makrosalen-Ligand **3** wurde mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie GPC analysiert. Das ^1H -NMR-Spektrum des Makrosalen-Liganden **3** ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Signale 9 und 6,6' können dem Polymer-Rückgrat sowie den der Amidgruppe benachbarten Methyl- und Methylengruppen zugeordnet werden. Die Signale bei $\delta = 1.25$ und 1.35 ppm stammen von den *tert*-Butyl-Gruppen des Salen-Rests. Zusätzlich erscheinen die aromatischen Protonen des



Schema 1. Synthese des amphiphilen (*R,R*)-Makrosalen-Liganden **3** ($w = 41$, $x = 4.5$, $y = 2.8$, $z = 2.3$). DCC = N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; stat. = statistisch.

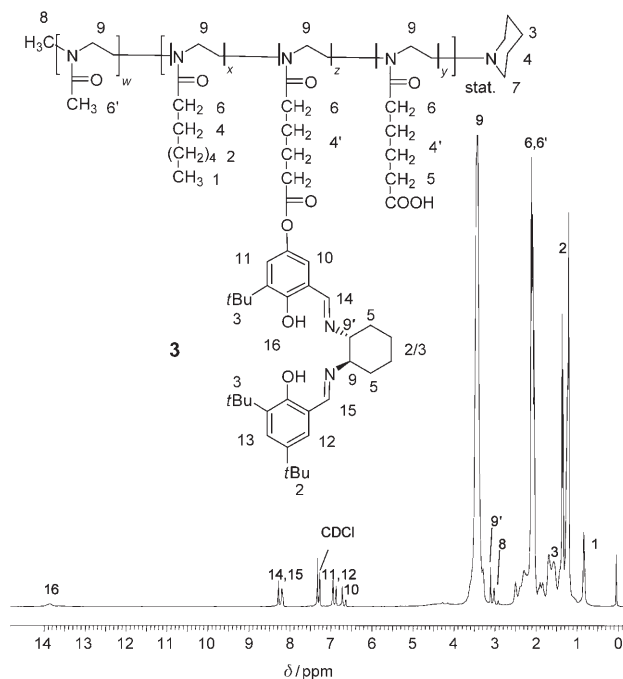
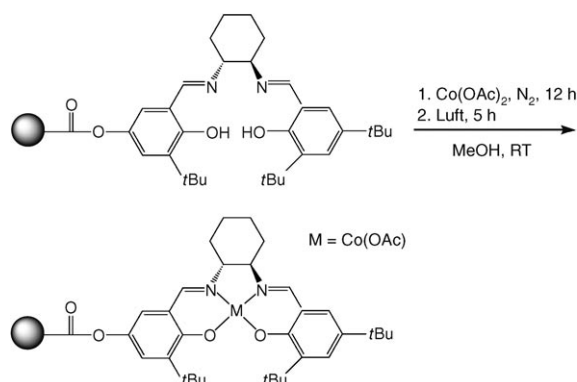


Abbildung 1. ^1H -NMR-Spektrum von **3** (CDCl_3 , 500.1 MHz, $T = 297.0 \text{ K}$).

Salen-Rests im Bereich von $\delta = 6.66\text{--}7.32 \text{ ppm}$. Die inneren Hydroxygruppen des Polymer-gebundenen Salen-Rests liefern ein breites Signal bei $\delta = 13.84 \text{ ppm}$. Aus der quantitativen Analyse des ^1H -NMR-Spektrums geht hervor, dass je

Polymer durchschnittlich 2.3 Salen-Reste gebunden werden konnten. Durch GPC-Analytik wurde bei einer niedrigen Polydispersität ($PDI=1.07$) ein Molekulargewicht von 7666 g mol^{-1} für den polymerfixierten Salen-Liganden **3** ermittelt.

Die Umsetzung einer Methanol-Lösung des Makrosalen-Liganden mit zwei Äquivalenten $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ unter Schutzgas lieferte den intensiv rot gefärbten Co^{II} -Komplex, der mit Luftsauerstoff umgehend zum tiefbraunen Co^{III} -Salen-Komplex oxidiert wird (Schema 2). Der Metallgehalt wurde mit Graphitofen-Atomabsorptions-Spektroskopie (Graphit-AAS) zu $0.0179\text{ g Co pro Gramm Polymer}$ bestimmt. Dies entspricht einer Belegung von einem Co-Atom je Polymer.



Schema 2. Metallierung und Oxidation von (R,R) -**3** zum Makro- Co^{III} -Salen-Komplex **4**.

Die Aggregation des Makro- Co^{III} -Salen-Komplexes **4** in Wasser wurde mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) sowie Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) untersucht. DLS-Messungen bei drei Polymerkonzentrationen ($c_p = 1, 2$ und 4 mg mL^{-1}) zufolge treten Partikel mit hydrodynamischen Radien im Bereich von $10\text{--}12\text{ nm}$ auf. Die TEM-Aufnahmen zeigten sphärische Aggregate mit einem durchschnittlichen Radius von 14.3 nm , der mit den DLS-Daten gut übereinstimmt (Abbildung 2).

Die Aktivität und Selektivität des polymeren Co^{III} -Salen-Komplexes **4** in der hydrolytischen Ringöffnung terminaler Epoxide wurde mit vier aromatischen Substraten untersucht, für die bekanntermaßen größere Katalysatormengen und längere Reaktionszeiten als für aliphatische Epoxide erforderlich sind. Für die Katalyseexperimente wurde **4** in entgastem Wasser gelöst, in einem Konzentrationsbereich, der eine Aggregation der Polymere garantieren sollte ($1.2\text{--}2.6\text{ mg mL}^{-1}$; $0.18\text{--}0.39\text{ mmol L}^{-1}$). Nach Zugabe des racemischen Epoxids wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt mit chiraler Gaschromatographie (GC) verfolgt. Nach Ende der Reaktion wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, um Epoxid und Diol vom reduzierten Katalysator abzutrennen. Dieser verblieb vollständig in der wässrigen Phase, und die aromatischen Diole konnten mit Hexan aus Ethylacetat gefällt und vom Epoxid abfiltriert werden.

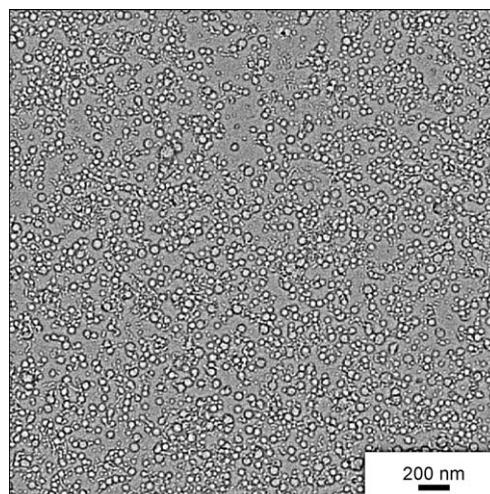


Abbildung 2. TEM-Aufnahme der micellaren Aggregate von **4** ($c_p = 2\text{ mg mL}^{-1}$; 0.31 mmol L^{-1}).

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse dieser Experimente für zwei Ether-funktionalisierte Epoxide (Tabelle 1, Nr. 1–4). Die Umsetzung von 2-Phenoxy-methyloxiran mit $0.02\text{ Mol-}\%$ **4** lieferte in 4.5 h einen Enantiomerenüberschuss von

Tabelle 1: Katalysator **4** in der kinetischen Racematspaltung terminaler Epoxide in Wasser.^[a]

$(+/-)\text{ R}$		$c_{\text{Kat}}^{[b]}$ [Mol-%]	c_p [mmol L ⁻¹]	$t^{[c]}$ [h]	$ee_{\text{Epox}}^{[d]}$ [%]	$ee_{\text{Diol}}^{[e]}$ [%]	Umsatz ^[f] [%]
1	CH_2OPh	0.08	0.177	1	96.6	88.9	52.2
2	CH_2OPh	0.02	0.168	4.5	99.1	95.9	51.1
3	CH_2OBn	0.10	0.220	1	95.6	87.4	52.3
4	CH_2OBn	0.02	0.178	4	> 99.9	86.9	53.5
5	Ph	0.09	0.331	6	91.3	91.3	50.0
6	Ph	0.06	0.229	24	98.1	91.5	51.8
7	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	0.10	0.265	6	> 99.9	95.1	51.2
8	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	0.06	0.393	7.5	97.8	95.1	50.9

[a] Eine detaillierte Beschreibung der Katalyseexperimente findet sich in den Hintergrundinformationen. Bn = Benzyl. [b] Verhältnis Co zu racemischen Epoxid. [c] Abbruch der Reaktion durch Extraktion der Epoxide und Diol. [d] Mit chiraler GC oder chiraler HPLC bestimmter Enantiomerenüberschuss der Epoxide bei Reaktionsabbruch. [e] Mit chiraler GC bestimmter Enantiomerenüberschuss der Diol nach Derivatisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und $p\text{-TsOH}$ (kat.; $p\text{-TsOH} = p\text{-Toluolsulfonsäure}$). [f] Geschätzter Wert anhand der ee -Werte von Epoxid und Diol.

99.1% ee . Der Einsatz von $0.08\text{ Mol-}\%$ des polymerfixierten Katalysators führte nach einer Stunde zu (S) -Phenoxy-methyloxiran in 96.6% ee (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Aus diesen Ansätzen wurde (R) -3-Phenoxypropan-1,2-diol mit 88.9% ee im ersten und 95.9% ee im zweiten Lauf isoliert. Bemerkenswert ist dabei, dass mit unserem Ansatz schon bei geringen Katalysatormengen ($0.02\text{--}0.08\text{ Mol-}\%$) und kurzen Reaktionszeiten ($1\text{--}4.5\text{ h}$) hohe Aktivitäten und Enantioselektivitäten von mehr als 99% ee erreicht werden können. Zum Vergleich: Bei einer homogenen Reaktion mit nieder-

molekularen Katalysatoren betrugen $c_{\text{kat}} = 0.5 \text{ Mol-\%}$ und $t = 16\text{--}18 \text{ h}$.^[20]

Unter identischen Reaktionsbedingungen wurden vergleichbare Ergebnisse für racemisches 2-Benzyl-oxymethyloxiran erzielt ($c_{\text{kat}} = 0.10 \text{ Mol-\%}$, $t = 1 \text{ h}$, $T = \text{Raumtemperatur}$). (*S*)-2-Benzyl-oxymethyloxiran wurde mit 95.6% *ee* und (*R*)-3-Benzyl-oxopropan-1,2-diol mit 87.4% *ee* isoliert (Tabelle 1, Nr. 3). Bei einer Reduzierung des Cobalt-Gehaltes auf 0.02 Mol-% wurde für das Epoxid ein Enantiomerenüberschuss von 99.9% erreicht (Tabelle 1, Nr. 4). Die längere Reaktionszeit führte jedoch verstärkt zu einer Umsetzung des *S*-Epoxids, was in einem niedrigen Enantiomerenüberschuss von 86.9% *ee* für das Diol-Produkt resultierte.

Der Einfluss der Nanoreaktoren auf die katalytische Aktivität kommt bei den weniger reaktiven Substraten 2-Phenylloxiran und 2-(4-Chlorphenyl)oxiran noch stärker zum Ausdruck. Der Einsatz von 0.09 bzw. 0.06 Mol-% **4** führte nach 6 bzw. 24 h zu (*S*)-2-Phenylloxiran mit einem Enantiomerenüberschuss von 91.3 bzw. 98.1% *ee* (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Ähnlich hohe *ee*-Werte konnten mit dem niedermolekularen Katalysator unter homogenen Reaktionsbedingungen nur bei wesentlich höheren Konzentrationen ($c_{\text{kat}} = 0.8 \text{ Mol-\%}$) und erst nach 48 h erzielt werden.^[20] Die Ergebnisse in Tabelle 1 belegen die Vorteile des Nanoreaktor-Ansatzes. Hohe lokale Katalysatorkonzentrationen führen ähnlich wie bei den Dendrimer- und oligomeren Salensystemen von Jacobsen et al. zu erhöhten Aktivitäten. Noch wichtiger ist die Tatsache, dass der hydrophobe Micellkern den Wassereintrag in den Nanoreaktor und damit die vorzeitige Hydrolyse der racemischen und enantiomerenangereicherten Epoxide verhindert.

Für eine umfassende Charakterisierung von (*R,R*)-**4** sollte das System im Recyclingprozess untersucht werden. Der Katalysator wurde für diesen Zweck in vier Zyklen mit dem Substrat 2-Phenylloxiran umgesetzt. Nach der Trennung der enantiomerenangereicherten Produkte wurde das Makromolekül aus der wässrigen Phase isoliert und mit verdünnter Essigsäure an Luftsauerstoff regeneriert. Die Ergebnisse der Recyclingexperimente sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Reaktionszeiten des polymeren Co^{III} -Salen-Komplexes mussten zwar verlängert werden, aber auch im vierten Lauf ließen sich noch *ee*-Werte von 99.9% erzielen. Die verlängerten Reaktionszeiten sind darauf zurückzuführen, dass die Katalysatorregenerierung noch nicht optimiert ist. Grund ist z. B. eine teilweise Oxidation der Co^{III} - zu Co^{IV} -Spezies, und

Tabelle 2: Recycling von **4** in der kinetischen Racematspaltung von 2-Phenylloxiran in Wasser.

Lauf	$c_{\text{Kat}}^{\text{a)}$ [Mol-%]	t [h]	$ee_{\text{max, Epoxid}}^{\text{b)}$ [%]	$ee_{\text{max, Diol}}^{\text{c)}$ [%]	Umsatz ^{d)} [%]
1	0.06	24	98.1	91.5	51.8
2	0.29	20	97.6	72.6	57.9
3	0.30	44	> 99.9	80.9	54.7
4	0.12	96	> 99.9	87.5	53.3

[a] Verhältnis Co zu racemischem Epoxid. [b] Mit chiraler GC-Analytik bestimmte *ee*-Werte der *S*-Epoxide. [c] Mit chiraler GC ermittelte *ee*-Werte der Diole nach Derivatisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und *p*-TsOH. [d] Geschätzter Wert anhand der *ee*-Werte von Epoxid und Diol (siehe Hintergrundinformationen).

auch die vollständige Entfernung der Essigsäure (selbst durch Lyophilisierung) nach der Regenerierung des Makromoleküls gestaltete sich zum Teil schwierig. Der Metallaustrag von **4** nach der Isolierung des Substrats infolge mehrfacher Extraktionen mit Ethylacetat und Hexan wurde mit Graphit-AAS analysiert. Der Metallgehalt der Produktfraktion lag unterhalb der Nachweisgrenze von 7.4 ppb.

Wir haben die erste hydrolytische Racematspaltung racemischer, aromatischer Epoxide in Wasser in Gegenwart eines amphiphilen, wasserlöslichen Blockcopolymer-fixierten Co^{III} -Salen-Komplexes gezeigt. Die Selbstorganisation des Polymers und die Bildung micellarer Aggregate sind dabei entscheidend für die Herstellung funktionaler Nanoreaktoren. Die hohe lokale Katalysatorkonzentration und die begrenzte Menge Wasser, die in den Micellkern eindringen kann, sind eine wesentliche Voraussetzung für hohe Aktivitäten bei gleichzeitig hervorragenden Selektivitäten, die sonst nur unter homogenen Reaktionsbedingungen in organischen Lösungsmitteln erzielt werden. Zudem konnte der polymere Katalysator abgetrennt und erfolgreich in vier Zyklen eingesetzt werden, ohne dabei seine hohe Enantioselektivität zu verlieren. In weiterführenden Studien soll die Katalysatorregenerierung optimiert werden.

Eingegangen am 16. September 2005

Online veröffentlicht am 20. Januar 2006

Stichwörter: Epoxide · Immobilisierung ·

Kinetische Racematspaltung · Polymere · Selbstorganisation

- [1] Kürzlich erschienene Übersichtsartikel: a) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292; b) A. M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609; c) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; d) Y. Uozumi, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 77; e) V. Cesar, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619; f) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566; g) M. Dieguez, O. P. Pamies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189; h) P. J. Guiry, C. P. Saunders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497; i) P. McMorn, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 108; j) O. Pamies, J. E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247.
- [2] Beispiele: a) T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 478; b) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877; c) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367.
- [3] Beispiele: a) A. I. Kallenberg, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 905; b) J. Sukumaran, U. Hanefeld, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 530; c) T. Ishige, K. Honda, S. Shimizu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 174; d) N. End, K. U. Schoning, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 273; e) M. T. Reetz, K. E. Jaeger, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *200*, 31.
- [4] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; c) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; d) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [5] H. U. Blaser, E. Schmidt in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [6] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936.

- [7] a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; b) B. M. Chourday, N. S. Chowdari, S. Madhi, M. L. Kantam, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1736.
- [8] a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566; b) H. Sasai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194; c) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236.
- [9] K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.
- [10] P. Tundo, P. Anastas, D. StC. Black, J. Breen, T. Collins, S. Memoli, J. Miyamoto, M. Polyakoff, W. Tunes, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207.
- [11] Aktuelle Beispiele: a) Y. Uozumi, M. Nakazono, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 274; b) Y. Uozumi, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921; c) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8303; d) Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3371; e) D. Schönfelder, K. Fischer, M. Schmidt, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2005**, *38*, 254; f) M. T. Zarka, M. Bortenschlager, K. Wurst, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Organometallics* **2004**, *23*, 4817; g) T. Kotre, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 1187; h) M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 858; i) T. Malmström, C. Andersson, *Chem. Commun.* **1996**, 1135; j) D. E. Bergbreiter, B. L. Case, Y. S. Liu, J. W. Caraway, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6053; k) D. E. Bergbreiter, L. Zhang, V. M. Martagnanam, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9295; l) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9058.
- [12] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360.
- [13] a) D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147; b) S. D. Choi, G. J. Kim, *Catal. Lett.* **2004**, *92*, 35; c) L. L. Welbs, R. C. Scarrow, A. S. Borovik, *Chem. Commun.* **2004**, *22*, 2544.
- [14] R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3604.
- [15] a) S. W. Krska, D. Seyferth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3604; b) A. P. H. J. Schenning, C. Elissen-Roman, J. W. Weener, M. W. P. L. Baars, S. J. van der Gaast, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8199.
- [16] a) B. Chu, *Langmuir* **1995**, *11*, 414; b) P. Alexandridis, T. A. Hatton, *Colloids Surf. A* **1995**, *96*, 1; c) G. Riess, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1107.
- [17] a) C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Frechet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1287; b) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, J. M. Keith, G. R. Baker, G. H. Escamilla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 666.
- [18] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3228.
- [19] J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.
- [20] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.