

# Die Diaryl(oxy)methyl-Gruppe: mehr als ein unbeteiligter Zuschauer in chiralen Auxiliaren, Katalysatoren und Dotierstoffen

Manfred Braun\*

Asymmetrische Synthesen · Chiralität · Flüssigkristalle · Homogene Katalyse · Synthesemethoden

Professor Henri Kagan gewidmet

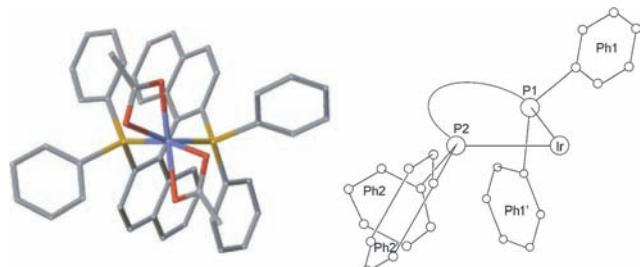
**S**owohl als freier Alkohol wie auch in deprotonierter Form erscheint ein Carbinolrest mit zwei identischen geminalen Arylsubstituenten auf den ersten Blick als eine achirale Struktureinheit. Ist sie jedoch in ein chirales Moleköl eingebunden, so werden beide Arylgruppen diastereotop. Somit können sie zu einer Erhöhung der Stereoselektivität beitragen, was sie auch in einer Vielzahl von Reaktionen tun. Dieser Kurzaufsatz stellt Entwicklungen in der Stereochemie vor, an denen die Diaryl(oxy)methyl-Gruppe beteiligt ist, und unterstreicht die nutzbringenden Effekte dieser Gruppe. Im Blickpunkt dieser Übersicht stehen Auxiliare und stöchiometrisch eingesetzte Metallkomplexe, ferner Metall- und Organokatalysatoren sowie schließlich chirale Dotierstoffen für Flüssigkristalle, die alle das Diaryl(oxy)methyl-Motiv aufweisen.

## 1. Einleitung

Wenn man den Fortschritt der asymmetrischen Synthese während der letzten Jahrzehnte verfolgt und dabei versucht, die große Vielfalt der chiralen Auxiliare, Additive, Liganden und Katalysatoren im Blick zu behalten, so fällt ein immer wieder auftretendes Strukturmotiv auf: die geminale Diarylgruppe, gebunden an ein Kohlenstoff- oder ein Heteroatom.<sup>[1]</sup> Ähnlich wie die geminale Dimethylgruppe, die bekanntermaßen den Thorpe-Ingold-Effekt<sup>[2]</sup> ausübt, begünstigt auch das geminale Diarylanalogon Cyclisierungen und verringert drastisch die konformativen Beweglichkeiten.<sup>[3]</sup> Sind die Arylreste in der Gruppe identisch – was fast immer der Fall ist – so bildet sie per se keine stereogene Einheit. Ist sie jedoch in ein chirales Moleköl eingebettet, so werden die beiden Arylgruppen diastereotop und schaffen damit eine zusätzlich chirale Umgebung. In Reaktionen derartiger Verbindungen zeichnet sich der betreffende Übergangszustand durch eine fixierte Konformation aus, wobei das geminale Diarylmuster als temporäre stereogene Einheit wirkt.

In der asymmetrischen Synthese wurde schon früh erkannt, dass die diastereotopen Phenylreste der Diphenylphosphanyl-Gruppe einen nutzbringenden Effekt haben, wenn diese an ein chirales Rückgrat gebunden ist und als Ligand für Übergangsmetalle dient. Noyoris Binap-Ruthenium(II)-Dicarboxylat-Komplex wurde zum prominentesten Beispiel hierfür<sup>[4]</sup> (Abbildung 1). Bemerkenswerterweise war die Propellerform des geminalen Diphenylmotivs bereits in den 1970er Jahren in Kagans Kristallstruktur des Komplexes  $[(\text{diop})\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]$  (Abbildung 1) deutlich zu erkennen.<sup>[5]</sup>

Dieser Überblick jedoch befasst sich nur insoweit mit dem geminalen Diarylmotiv und seiner Anwendung in der asymmetrischen Synthese, als es in eine Diarylhydroxymethyl- oder – in allgemeinerem, die deprotonierte Form einschließenden Sinn – in eine Diaryl(oxy)methyl-Gruppe eingebettet ist. In einem Alkohol führt der Ersatz von  $\alpha$ -Wasserstoff-



**Abbildung 1.** Struktur von  $[(S)\text{-binap}]\text{Ru}(\text{OAc})_2$  (links, Stabmodell aus Lit. [4]) und Zeichnung von  $[(S,S)\text{-diop}]\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}$  (rechts, nach Lit.[5]).

[\*] Prof. Dr. M. Braun

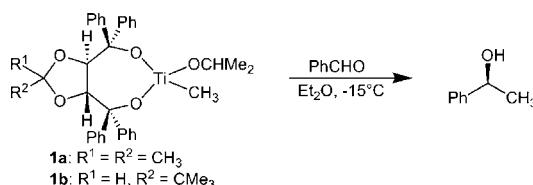
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)  
E-Mail: braunm@uni-duesseldorf.de

atomen oder  $\alpha$ -Alkylsubstituenten durch  $\alpha$ -Arylreste zu einer Erhöhung der Brønsted-Acidität der Hydroxygruppe sowie der Lewis-Acidität eines an das Sauerstoffatom gebundenen Metallzentrums. So hat man einerseits einen Einfluss auf die Stärke der Wasserstoffbrücken im Alkohol und andererseits auf die Reaktivität der – bei einer Deprotonierung gebildeten – Metallkomplexe zu erwarten. Hier wird gezeigt, dass sich eine ganze Reihe vielseitiger und häufig angewandter Reagenzien – metallgebundene wie auch metallfreie, stöchiometrische Auxiliare wie auch Katalysatoren – den vorteilhaften Effekt dieser Gruppe zunutze machen. Vorausgesetzt, dass die entsprechenden Daten verfügbar sind, wird ausgeführt, ob das geminale Diaryl-Substitutionsmuster für die Bildung und die Reaktivität der betreffenden Reagenzien und Katalysatoren entscheidend ist. In ähnlicher Weise wird die Bedeutung der Diarylhydroxymethyl- oder der Diaryl(oxy)methyl-Gruppe für die Effizienz chiraler Dotierstoffe dargestellt.

## 2. Die Diaryl(oxy)methyl-Gruppe in der asymmetrischen Synthese

### 2.1. Chirale Auxiliare

Chronologisch trifft man auf einen ersten Bericht über den stöchiometrischen Einsatz eines Reagenzies, welches die Diaryl(oxy)methyl-Gruppe in ihrer deprotonierten Form enthält, in einer kurzen Übersicht über Titanreagenzien aus dem Jahr 1983.<sup>[6]</sup> Darin wird kurz erwähnt, dass eine Methylgruppe aus den Reagenzien **1a** oder **1b** auf Benzaldehyd übertragen und dadurch 1-Phenylethanol in 70 bzw. 92% ee erhalten wurde (Schema 1). Das chirale Auxiliar im Rückgrat

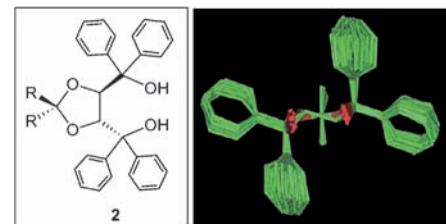


**Schema 1.** Enantioselektive Methylübertragung auf Benzaldehyd durch Titan-TADDOLate.



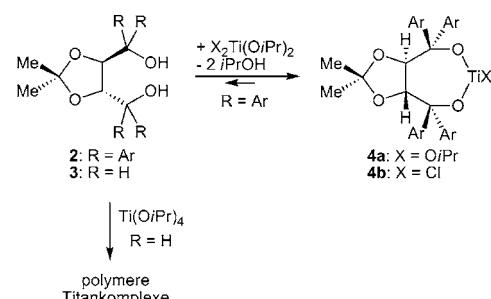
Manfred Braun wurde 1948 in Schwalbach/Saar geboren. Er studierte Chemie an der Universität Karlsruhe und schloss seine Doktorarbeit bei Professor Dieter Seebach 1975 in Gießen ab. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Professor George H. Büchi am Massachusetts Institute of Technology schloss er sich 1976 der Arbeitsgruppe von Professor Hans Musso an der Universität Karlsruhe an, wo er sich 1981 habilitierte. Seit 1985 ist er Professor für Organische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Seine Forschungsinteressen beinhalten die Entwicklung neuer Synthesemethoden (insbesondere für asymmetrische Synthesen), metallorganische Chemie, Entwicklung von Metallkomplexen als „intelligente Materialien“ und Synthese von biologisch aktiven Verbindungen.

des Titaniumreagenzes **1a** wurde bekannt als Prototyp der TADDOLe **2**,<sup>[7]</sup> die im Folgenden äußerst erfolgreich wurden als stöchiometrische Auxiliare, chirale Dotierstoffe für Flüssigkristalle, als Wirtmoleküle in Einschlusverbindungen und vor allem als hocheffiziente chirale Vermittler sowohl in der Metall- als auch in der Organokatalyse; die immense Zahl von Anwendungen unterstreicht die Vielseitigkeit dieser von Weinsäure abgeleiteten chiralen Reagentien.<sup>[8]</sup> Die in Abbildung 2 gezeigten überlagerten Strukturen von TADDOLen machen die propellerartige Gestalt offenbar, die allen TADDOL-Derivaten gemeinsam ist und Ähnlichkeit mit den chiralen Komplexen aus Abbildung 1 aufweist.<sup>[8a]</sup>



**Abbildung 2.** TADDOL-Prototyp **2** ( $R = \text{Me}$ ) und überlagerte Kristallstrukturen [ $R = \text{Me}$ ,  $R-R = (\text{CH}_2)_4$ ,  $R-R = (\text{CH}_2)_5$ ]; nach Lit. [8a].

Bei der Bildung der siebengliedrigen cyclischen Titan-TADDOLate begünstigen die geminalen Diarylgruppen eindeutig den Ringschluss, indem sie im Sinne des Thorpe-Ingold-Effekts wirken und eine Konformation schaffen, die für eine Chelatbildung geeignet ist. So führt das Diol **3**, dem das geminale Diaryl- oder Dialkyl-Substitutionsmuster fehlt, zu polymeren Titanalkoxiden (Schema 2), während Gleich-



**Schema 2.** Die ausschlaggebende Rolle der geminalen Diarylgruppen für die Bildung von Titan-TADDOLaten **4**.

gewichte zwischen den TADDOLen **2** und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  oder  $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$  auf Seiten der Titan-TADDOLate **4a** bzw. **4b** liegen und durch Entfernen von 2-Propanol mit dem Lösungsmittel weiter zu den Produkten verschoben werden können.<sup>[9]</sup> Eine spirocyclische Bis(chelat)-Titanverbindung taucht ebenfalls in den Gleichgewichten zwischen TADDOLen und  $\text{TiX}_4$  auf.<sup>[10]</sup> Synthesevorschriften für die selektive und quantitative Erzeugung der einzelnen TADDOLate wurden ausgearbeitet.<sup>[10,11]</sup> Die verschiedenen stöchiometrischen Anwendungen der TADDOLate werden hier nicht

diskutiert, da sie bereits Gegenstand umfassender Übersichten sind.<sup>[7,8]</sup>

Der Einfluss des geminalen Substitutionsmusters in den Titan-TADDOLaten auf die Enantioselektivität der in Schema 1 gezeigten nucleophilen Addition wurde untersucht und mithilfe eines Modells gedeutet, welches die Vorkoordination eines Benzaldehydmoleküls postuliert.<sup>[12]</sup> Die Resultate sind in Tabelle 1 gezeigt, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit das Dioxolan-Rückgrat weggelassen ist. Benzaldehyd wird von der Vorderseite angegriffen, und zwar in Abhängigkeit vom geminalen Substitutionsmuster entweder von der *Re*- oder *Si*-Seite.

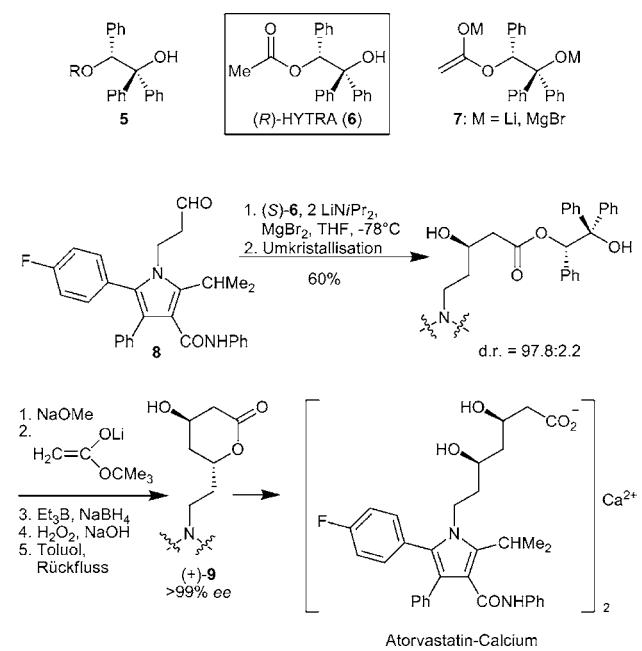
**Tabelle 1:** Einfluss des Substitutionsmusters am Carbinolzentrum in TADDOL-Derivaten auf den stereochemischen Verlauf der nucleophilen Addition (R = Ph).

Nr.	Titan-TADDOLat	1-Phenylethanol Ausbeute [%] (S/R)	$\text{PhCHO} \xrightarrow[\text{Toluol, -70 bis -10}^\circ\text{C}]{\text{MeTi(OiPr)}_3 \text{ (3 Äquiv.)}}$	
			Ph	Me
1		72 (99:1)		
2		81 (94:6)		
3		90 (24:76)		
4		66 (48:52)		

Die höchste Enantioselektivität wurde mit dem TADDOL-Prototyp **2** mit der geminalen Diphenylgruppe erreicht (Nr. 1). Die Bedeutung der beiden quasi-axialen Phenylgruppen wird durch die in Nr. 2 und 3 wiedergegebenen Resultate verdeutlicht: Eine deutliche Präferenz für den *Si*-Seitenangriff bleibt so lange erhalten, wie die Phenylgruppen eine quasi-axiale Position einnehmen, während die quasi-äquatorialen durch Methylgruppen ersetzt werden (Nr. 2). Der Vergleich von Nr. 2 und 3 zeigt auch, dass elektronische Effekte (der Austausch eines  $-I$ - gegen einen  $+I$ -Substituenten) nur geringen Einfluss auf die Enantioselektivität haben. Wenn jedoch die Konfiguration an den Carbinol-Zentren

invertiert wird, sodass die Phenylgruppen die quasi-äquatoriale und die Methylgruppen die quasi-axiale Position einnehmen, kehrt sich auch das stereochemische Ergebnis der Umsetzung um, und (*R*)-2-Phenylethanol entsteht als Hauptprodukt (Nr. 3). Offenbar wechselt der Aldehyd von der linken auf die rechte Seite und vermeidet damit eine Abstoßung zwischen dem Formyl-Wasserstoffatom und der quasi-äquatorialen Phenylgruppe, die offenbar etwas stärker ist als die Abstoßung durch die quasi-axiale Methylgruppe. Infolgedessen wird die Carbonylgruppe mit nicht sehr hoher, aber merklicher Präferenz von der *Re*-Seite angegriffen. Wenn alle vier Phenyl- durch Methylgruppen ersetzt sind, wird keine der alternativen Koordinationsmöglichkeiten bevorzugt, was das Fehlen jeglicher Stereoselektivität zur Folge hat (Nr. 4). Um nichts besser war das Tetraethyl-Analogon des TADDOLs **2**, was ihm die Bezeichnung „miserabler Ligand“<sup>[13]</sup> einbrachte. Dass ein Ersatz der geminalen Diphenyl- durch Dimethylgruppen einen nachteiligen Effekt hat, wurde auch von Duthaler, Hafner und Mitarbeitern bei der nucleophilen Allylierung mithilfe von Cyclopentadienyltitan-TADDOLaten beobachtet.<sup>[14]</sup>

Kurz nachdem die TADDOLs und TADDOLate im Jahr 1983 erstmals vorgestellt worden waren, wurde ein einfaches chirales Auxiliar entdeckt, das ebenfalls die Diphenylhydroxymethyl-Gruppe enthält und eine Lösung für das Problem der Acetat-Aldolreaktion bot: der Ester HYTRA **6**,<sup>[15]</sup> der über Triphenylglycol (**5**) aus Mandelsäure in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich ist.<sup>[16]</sup> Nach Zweifachdeprotonierung addiert das Lithium- oder Magnesiumenolat **7** diastereoselektiv an Aldehyde (Schema 3). Die Abspaltung des Auxiliars **5** (das zurückgewonnen werden kann) durch alkalische Hydrolyse oder Umesterung führt zu  $\beta$ -Hydroxykarbonsäuren oder Estern mit akzeptablen bis hohen Enantiomerenüberschüssen.<sup>[17]</sup>



**Schema 3.** Die Diphenylhydroxymethyl-Gruppe in HYTRA (R)-6, einem Reagens für die stereoselektive Acetat-Aldolreaktion. Synthese von Atorvastatin durch stereoselektive Aldolreaktion mit (S)-6.

Um die Zeit, als HYTRA entdeckt wurde, ergab sich ein Bedarf nach stereoselektiven Acetat-Aldolreaktionen, und zwar bei der Entwicklung von Hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die unverzweigte  $\beta,\delta$ -Dihydroxycarbonsäuren oder die entsprechenden  $\delta$ -Lactone als Pharmakophor aufweisen. Wie aus Schema 3 hervorgeht, dient die Addition von (S)-**6** an den heterocyclischen Aldehyd **8** als Schlüsselschritt in der Synthese des Lactons, das die unmittelbaren Vorstufe des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin-Calcium<sup>[18]</sup> darstellt. Dieses wurde als cholesterinsenkender Arzneistoff unter dem Handelsnamen Lipitor zu einem „Blockbuster“.<sup>[19]</sup>

Auch das von (S)-Milchsäure abgeleitete Diol **10** weist das Strukturmerkmal der Diphenylhydroxymethyl-Gruppe auf und diente als Ausgangsmaterial für Kagans cyclische Sulfite **11**, die sich als vielseitige Reagenzien zur enantioselektiven Synthese von Sulfoxiden erwiesen. In aufeinander folgenden nucleophilen Substitutionen am Schwefelzentrum auf dem Weg zum Sulfoxid spielt die geminale Diphenylgruppe eine ausschlaggebende Rolle für das stereochemische Ergebnis (Abbildung 3).<sup>[20]</sup>

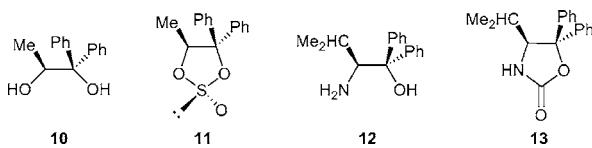


Abbildung 3. Die geminale Diphenylgruppe, eingebettet in heterocyclische Auxiliare: Kagans cyclisches Sulfit **11** und Seebachs DIOZ (**13**), Derivate des Diols **10** bzw. des Diphenylvalinols **12**.

Die verschiedenen Verbindungen mit einer Diarylhydroxymethyl-Gruppe weisen auch einen praktischen Vorteil auf, der sich bereits bei dem chiralen Acetat **6** zeigte: Sie sind im Allgemeinen leicht kristallisierende Substanzen, und durch Umkristallisation kann das Überschussdiastereomer auf einfache Weise angereichert werden. Von dieser Überlegung ausgehend, haben Seebach und Mitarbeiter „eine nützliche Modifikation des Evans-Auxiliars“ entwickelt: das von Diphenylvalinol **12** abgeleitete heterocyclische Reagens DIOZ **13** (Abbildung 3).<sup>[21]</sup> Nach Acylierung ermöglicht es nicht nur Evans-artige Alkylierungen, sondern auch Mannich-Reaktionen, die mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu  $\beta$ -Aminocarbonsäuren führen.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte N-Acyl-DIOZ-Derivate wurden vor kurzem von Sorensen und Mitarbeitern in hoch regio- und diastereoselektiven Diels-Alder-Reaktionen zur Synthese der Hirsutellone eingesetzt.<sup>[23]</sup>

## 2.2. Metallkatalyse

Ähnlich wie die TADDOLe wurde ein Aminoalkohol, der das Strukturmerkmal der Diphenylhydroxymethyl-Gruppe aufweist, zu einem Evergreen unter den chiralen Reagenzien: Diphenylprolinol **14**. Noch bevor es als Organokatalysator entdeckt worden war, wurde es bekannt als das chirale Rückgrat in den CBS-Katalysatoren, die ursprünglich von der Corey-Gruppe für die enantioselektive Reduktion prochira-

ler Ketone zu sekundären Alkoholen entwickelt wurden (Abbildung 4).<sup>[24]</sup> Der nach Corey, Bakshi und Shibata benannte CBS-Katalyse waren Arbeiten von Itsuno und Mitarbeitern vorausgegangen, die den Aminoalkohol **12** (Ab-

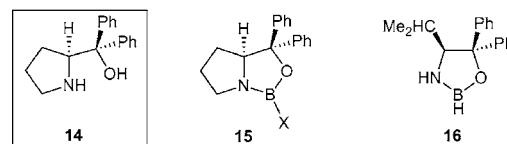
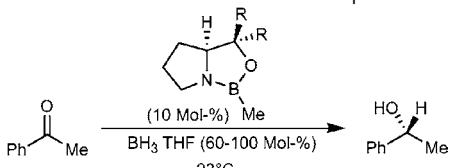


Abbildung 4. Coreys und Itsunos Oxazaborolidine **15** und **16**, Derivate der Aminoalkohole **14** und **12**.

bildung 3) als – zunächst stöchiometrisch eingesetztes – Additiv in der enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone mit Boran nutzten.<sup>[26]</sup> Corey und Mitarbeiter isolierten und charakterisierten nicht nur die Oxazaborolidine **15** und **16**, die aus den Aminoalkoholen **14** bzw. **12** erzeugt wurden, sondern erarbeiteten auch eine katalytische Version der enantioselektiven Reduktion.<sup>[25]</sup> Zahlreiche Variationen am Rest R des Boratoms in dem von Diphenylprolinol abgeleiteten Reagens **15** (H, Alkyl, Aryl), verschiedene Varianten in der Oxazaborolidin-Erzeugung und insbesondere des chiralen Rückgrats wurden ausgearbeitet.<sup>[24c,d]</sup> Daraüber hinaus wurden verschiedene polymergebundene Derivate beschrieben, die eine Wiederverwendung des Katalysators ermöglichen.<sup>[27]</sup> Die meisten CBS-Analoga wurden anhand der Reduktion von Acetophenon zu 1-Phenylethanol getestet. Mithilfe dieser Standardvorschrift wurden der Effekt der Substituenten am Carbonyl-Kohlenstoff-Zentrum und der Einfluss der geminalen Diphenylgruppe in CBS-Katalysatoren untersucht. Eine Auswahl der Ergebnisse ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Es zeigt sich, dass verglichen mit dem Stammsystem (Nr. 1) die meisten Veränderungen der geminalen Substituenten einen ungünstigen Einfluss auf die Enantioselektivität nehmen. Dies gilt für den  $\alpha$ -Naphthylrest (Nr. 2), aber auch für *ortho*-substituierte Aryl- (Nr. 3 und 4) und 2-Thienylgruppen (Nr. 5). Neben dem Butylrest (Nr. 6) schneiden auch Cycloalkylgruppen (Nr. 7 und 8) schlecht ab. Die Enantioselektivität des Stammkatalysators wird nur von dem geminalen  $\beta$ -Naphthyl- (Nr. 9) und dem Spiroindanyl-Substitutionsmuster (Nr. 10) erreicht. Ein Bericht über eine hoch enantioselektive Reduktion ( $> 95\% ee$ ) von Acetophenon in Gegenwart von Prolinol (Nr. 11)<sup>[29]</sup> konnte von den Gruppen um Martens (Nr. 12)<sup>[30]</sup> und Xu (Nr. 13 und 14)<sup>[31]</sup> nicht bestätigt werden. Eine detaillierte Studie ergab, dass die Enantioselektivität mit zunehmender Temperatur ansteigt, ein Effekt, der durch das Postulat eines Gleichgewichts zwischen monomeren und dimeren Oxazaborolidinen erklärt wurde.<sup>[31]</sup> Jedenfalls sind die von Prolinol abgeleiteten Oxazaborolidine, die Phenylethanol mit 20–60% ee liefern, den Oxazaborolidinen auf der Basis von Diphenylprolinol bezüglich der Enantioselektivität definitiv unterlegen und weniger effizient als diese.<sup>[32]</sup> Die Einführung der stark elektronenziehenden Trifluormethylgruppen (Nr. 15) hat nur einen marginalen Effekt im Vergleich zu Alkylgruppen wie Butyl (Nr. 6). Allerdings wurde bei Reduktionen mit Oxazaborolidinen, die nicht auf Prolin basieren, ein elektronischer Effekt

**Tabelle 2:** Einfluss der Substituenten am Carbonylzentrum auf die Enantioselektivität in CBS-Reduktionen von Acetophenon.

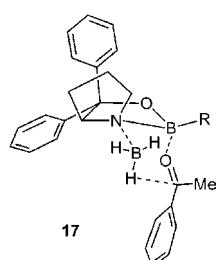


Nr.	R	X	ee [%]	Lit.
1	Ph	Me	97	[24c]
2		Me	62	[24c]
3		Me	76	[24c]
4		Me	28	[24c]
5		Me	82	[24c]
6	nBu	Me	55	[24c]
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	67	[28a]
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	71	[28a]
9		Me	98	[28b]
10		H	96	[24c]
11	H	H	>95	[29]
12	H	H	48	[30]
13	H	H	20–45	[31]
14	H	OMe	20–60	[31]
15	CF <sub>3</sub>	nPent	60	[24c]

insofern beobachtet, als elektronenziehende Substituenten an den geminalen Diphenylgruppen zu einer Erhöhung der Enantioselektivität führten.<sup>[33]</sup> Es scheint, dass hier das Boratom – infolge einer erhöhten Lewis-Acidität – in einem „enger geschnürten“ Übergangszustand stärker an das als Substrat fungierende Keton gebunden wird.

Das stereochemische Ergebnis der durch CBS-Katalysatoren gesteuerten Reduktion von Acetophenon (d.h. die Übertragung des Hydrids von der *Si*-Seite) wurde mit der

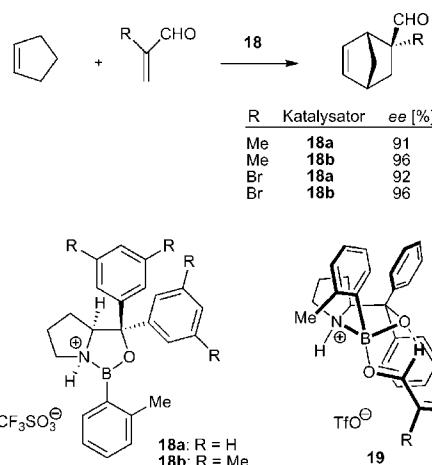
Annahme eines Übergangszustandsmodells **17** erklärt (Abbildung 5). Hierin ist das besser zugängliche Elektronenpaar des Carbonylsauerstoffatoms (*cis*-ständig zur Boratomeinheit) an das Boratom des Oxazaborolidins koordiniert. Die entgegengesetzte Seite wird nicht nur durch den Pyrrolidinring, sondern auch durch die *cis*-ständige Phenylgruppe blockiert.<sup>[24c]</sup> Eine Reihe früher quantenchemischer Rechnungen<sup>[34]</sup> sowie neuere DFT-Rechnungen mit dem B3LYP-Funktional<sup>[35]</sup> liefern eine Erklärung für die Bedeutung des geminalen Diaryl-Substitutionsmusters, bestätigen das Übergangszu-



**Abbildung 5:** Postuliertes<sup>[24c]</sup> und durch Rechnungen bestätigte<sup>[35]</sup> Übergangszustandsmodell für die CBS-Reduktion von Acetophenon.

standsmodell **17** und sagen die Annäherung von der *Si*-Seite als günstigste Topizität voraus. So stimmen berechnete und experimentelle Enantioselektivität zugunsten des (*R*)-1-Phenylethanols gut überein.

Es war wiederum die Corey-Gruppe, die beobachtete, dass sich die von Diphenylprolinol abgeleiteten Oxazaborolidine durch Protonierung – vorzugsweise durch Trifluormethansulfonsäure – für eine weitere Anwendung eignen. Die protonierten Oxazaborolidine **18a** und **18b** erwiesen sich als hocheffiziente Katalysatoren für stereo- und regioselektive Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[36]</sup> Als illustrative Beispiele sind in Schema 4 Umsetzungen mit  $\alpha$ -Methyl- und  $\alpha$ -Bromacrolein



**Schema 4:** Ausgewählte Beispiele für Diels-Alder-Reaktionen, die durch kationische Oxazaborolidine **18** gesteuert werden; das *endo/exo*-Verhältnis beträgt 91:9. Koordinationskomplex **19** aus **18a** und Enalen (Formyl-CH $\cdots$ O-Wechselwirkung). Es wird postuliert, dass sich das Dien von der Vorderseite annähert, da die Rückseite durch die geminalen Arylgruppen blockiert ist.

als Enalen<sup>[37]</sup> wiedergegeben. Das Modell **19**, von dem man annimmt, dass es auf derartige Dienophile zutrifft, postuliert eine Koordination der Carbonylgruppe an das stark Lewis-acide Boratom und eine elektrostatische Anziehung zwischen dem Formyl-Wasserstoffatom und dem Sauerstoffatom des Oxazaborolidin-Rings. Darüber hinaus spielt auch die geminale Diarylgruppe eine Rolle: Der Arylrest, der *trans* zur Arylgruppe am Bor angeordnet ist, übt eine  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung mit dem *s-trans* koordinierten Enal aus und schirmt so dessen Rückseite im Koordinationskomplex **19** vollständig ab.<sup>[38]</sup> Als Folge davon wird die Annäherung des Dien mit starker Bevorzugung auf die Vorderseite gelenkt. Die Tatsache, dass in einigen Fällen das 3,5-Dimethylphenyl-Substitutionsmuster in der geminalen Diaryleinheit eine vorteilhafte Auswirkung auf die Enantioselektivität hat, erklärt sich einfach aus der (im Vergleich zu den nichtsubstituierten Phenylringen) erhöhten  $\pi$ -Elektronendichte, die zu einer engeren  $\pi$ -Stapelung und damit zu verstärkter Abschirmung der Rückseite führt.

Die Synthesemethode wurde erfolgreich auf weitere Dienophile wie  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, Ester und Lactone sowie auf Chinone ausgedehnt.<sup>[39]</sup> Auch die in neuerer Zeit beschriebenen Varianten dieser Art von Katalysatoren wie *N*-

Methyloxazaborolidinium-Kationen oder durch Aluminiumbromid aktivierte Oxazaborolidine wie auch von Valin abgeleitete Oxazaborolidinium-Salze weisen alle das geminale Diaryl-Substitutionsmuster auf.<sup>[40]</sup>

Obwohl die Diphenyl(oxy)methyl-Gruppe kein typisches Strukturmotiv in der Katalyse mit späten Übergangsmetallen ist, wurde beobachtet, dass sie sich in rhodiumkatalysierten Hydrosilylierungen unter Verwendung von Pyridinyloxazolinen,<sup>[41a]</sup> in bisoxazolringsteuerten Meerwein-Arylierungen<sup>[41b]</sup> sowie in Allylierungen<sup>[41c]</sup> und Hydroformylierungen<sup>[41d]</sup> vorteilhaft auf die Enantioselektivität auswirkt. Auch cyclische Phosphite, Phosphoramidite und Phosphonite mit TADDOL-Rückgrat eignen sich als Liganden für späte Übergangsmetalle.<sup>[8a]</sup> Die Anbindung der Diphenylhydroxymethyl-Gruppe an einen in geeigneter Weise arrangierten Stickstoffdonor in einer Amin- oder Iminogruppe führte zu einer Vielfalt von Reagentien, die größtenteils in der Addition von Dialkylzink-Verbindungen an Aldehyde, die zur Bildung entsprechender sekundärer Alkohole führt, eingesetzt wurden. Diese Umsetzung diente als eine Art Standardreaktion, um die Effizienz der Liganden bezüglich chemischer Ausbeute und Enantioselektivität zu testen.<sup>[42]</sup> Häufig wurde eine Ferrocen-Einheit mit Chiralitätsebene (und in einigen Fällen auch mit zusätzlichem Chiralitätszentrum) als Rückgrat des Katalysators gewählt. Abbildung 6 zeigt eine Auswahl von Liganden

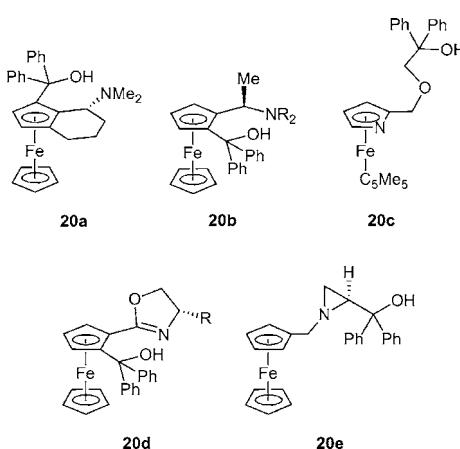
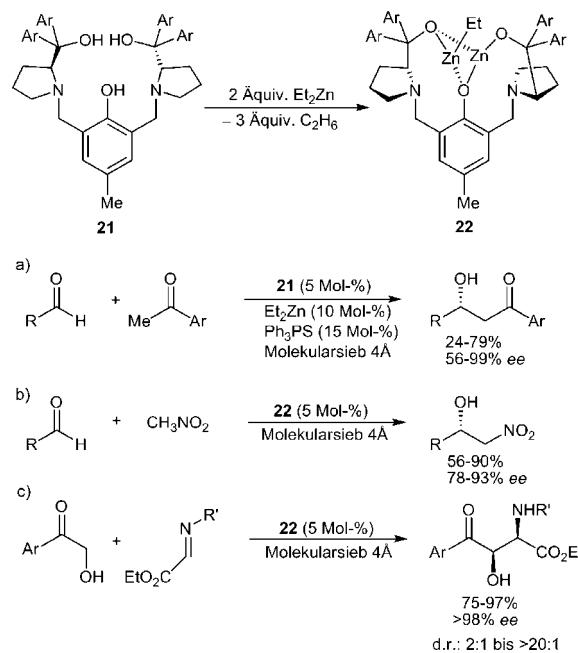


Abbildung 6. Die Diphenylhydroxymethyl-Einheit, verbunden mit einem Ferrocen-Rückgrat.

**20a–e**, die auf Ferrocen basieren.<sup>[43]</sup> Die Rolle des geminalen Diaryl-Substitutionsmusters wurde nicht in allen Fällen geklärt. Im Allgemeinen wird die acide Diarylcarbinol-Gruppe durch das Dialkylzink-Reagens deprotoniert, wodurch ein Zinkalkoxid entsteht, bei dem das Metall an ein Stickstoffatom koordiniert ist. In diesem Zusammenhang wurde über eine bemerkenswerte Umsetzung mit dem Liganden **20d** berichtet: die enantioselektive, durch Diethylzink gesteuerte Arylübertragung aus Boronsäuren an aromatische Aldehyde.<sup>[44]</sup>

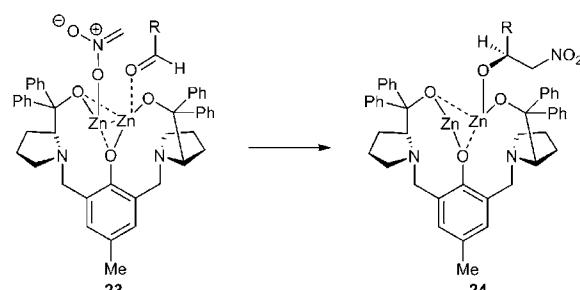
Der so genannte Bis-Pro-Phenol-Ligand **21**, der von Trost und Mitarbeitern entwickelt wurde, vereinigt in sich zwei homochirale Diphenylprolinol-Einheiten, die mit *para*-Kresol in 2- und 6-Position verbunden sind.<sup>[45a]</sup> Bei Behandlung



Schema 5. Der Bis-Pro-Phenol-Ligand **21**, der aktive zweikernige Katalysator **22** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) und ihre Anwendung in Aldol- (a), Nitro-Aldol- (b) und Mannich-Reaktionen (c).

mit zwei Äquivalenten Diethylzink bildet sich der zweikernige Katalysator **22**, den man als Halb-Kronenether<sup>[46]</sup> betrachten kann. Der Katalysator wurde zunächst in enantioselektiven Aldol- (Schema 5a)<sup>[45a,b]</sup> und Henry- (Nitro-Aldol)-Reaktionen (Schema 5b)<sup>[45c]</sup> sowie in diastereoselektiven und enantioselektiven Mannich-Reaktionen von  $\alpha$ -Hydroxyketonen (Schema 5c)<sup>[45d,e]</sup> eingesetzt. Neuere Anwendungen des Bis-Pro-Phenol-Liganden und seiner Derivate umfassen Friedel-Crafts-Alkylierungen,<sup>[45f]</sup> Desymmetrisierungen von *meso*-Diolen,<sup>[45g]</sup> Additionen terminaler Alkine an Aldehyde<sup>[45h,i]</sup> sowie verschiedene Hydrophosphonylierungen.<sup>[45j-l]</sup>

Dem für die Aldol- und die Nitro-Aldol-Reaktion vorgeschlagenen Mechanismus<sup>[45a–c]</sup> zufolge wird die verbliebene Ethylgruppe des zweikernigen Katalysators durch die C-H-acide Komponente ersetzt, während das zweite Zinkatom an die Carbonylgruppe des Aldehyds koordiniert, der die Rolle des Elektrophils spielt. Im Selektivitätsbestimmenden Schritt von **23** zu **24** (in Schema 6 für die Nitro-Aldolreaktion dargestellt) greift die Nitronateinheit den Aldehyd von seiner *Re*-Seite an, was zur Bildung des Aldolats **24** führt. Es wurde



Schema 6. Vorgeschlagener Selektivitätsbestimmender Schritt in der durch Bis-Pro-Phenol gesteuerten Nitro-Aldolreaktion.

postuliert, dass diese begünstigte Topizität, die auch in der Aldolreaktion beobachtet wird, aus der bevorzugten Konformation der Diphenylcarbinol-Einheiten resultiert.<sup>[45b]</sup>

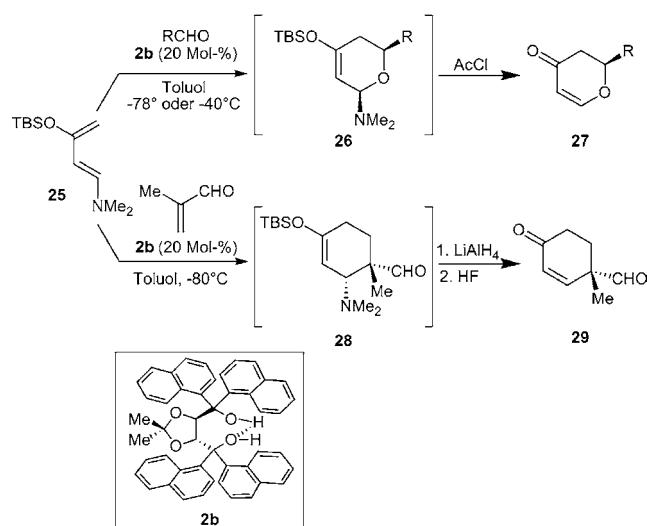
In einigen Fällen wurden die Arylreste in den Liganden **21** variiert. Bei der Henry-Reaktion hatte der Austausch der Phenylgruppen im Katalysator gegen *para*-Biphenyl (**21, 22**: Ar = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) oder *para*-Fluorphenyl (**21, 22**: Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) nur geringen Einfluss auf die Enantioselektivität.<sup>[45m]</sup> Dagegen wurde in der Mannich-Reaktion (Schema 5c) ein günstiger Effekt für Katalysatoren **22** mit *para*-Biphenyl- oder  $\beta$ -Naphthyl-Gruppen anstelle der Phenylreste beobachtet, und zwar insofern als beide Varianten des geminalen Diaryl-Substitutionsmusters eine erhöhte Diastereoselektivität bewirkten, während die hohe Enantioselektivität erhalten blieb.<sup>[45d]</sup>

Eine aktuelle DFT-Studie zu der durch den Katalysator **22** gesteuerten Henry-Reaktion<sup>[45n]</sup> richtete sich auf den Ursprung der Enantioselektivität. In einer Berechnung mit dem B3LYP-Funktional zeigte sich, dass der *Re*-Seitenangriff an Benzaldehyd, der zum *S*-konfigurierten Nitroalkohol führt (Schema 5b), um 5.0 kcal mol<sup>-1</sup> begünstigt ist, ein Wert, der – im Vergleich mit dem experimentell bestimmten Wert von 91 % *ee* – die Selektivität überschätzt. Interessanterweise ergab eine mit demselben Funktional durchgeführte Rechnung für einen analogen Katalysator **22**, in welchem jedoch die Phenylreste durch Methylgruppen oder Wasserstoffatome ersetzt wurden, dass sich die Präferenz für den *Re*- gegenüber dem *Si*-Seitenangriff auf 3.5 bzw. 2.2 kcal mol<sup>-1</sup> verringert. Nimmt man diese Daten nicht als absolute Werte, so kann man abschätzen, dass ein Austausch der Phenylsubstituenten gegen Methylgruppen oder Wasserstoffatome einen nachteiligen Effekt auf die Enantioselektivität haben wird. So hat also – den DFT-Rechnungen zufolge – die Enantioselektivität ihren Ursprung in der sterischen Abstoßung zwischen den Phenylgruppen von Benzaldehyd und Ligand; eine experimentelle Bestätigung hierfür steht allerdings noch aus.

### 2.3. Organokatalyse

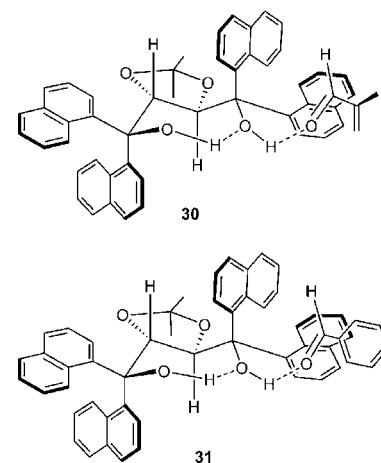
In der Vergangenheit fanden die Katalyse durch Titan-TADDOLate **4a** bei der nucleophilen Addition an Aldehyde wie auch der katalytische Einsatz von Lewis-sauren Titan-TADDOLaten **4b** häufig Verwendung in der stereoselektiven Synthese. Diese Thematik ist Gegenstand umfassender Übersichten<sup>[1b,6–8]</sup> und muss daher hier nicht im Detail behandelt werden. Da man in jüngerer Zeit auf den Brønsted-aciden Charakter der TADDOLs **2** aufmerksam wurde, setzten sie sich auch als Organokatalysatoren durch.<sup>[47]</sup> Die grundlegende Arbeit von Rawal und Mitarbeitern<sup>[47a]</sup> machte offenkundig, dass die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dien **25** und Aldehyden durch substöchiometrische Mengen des Naphthyl-TADDOLs **2b** erheblich beschleunigt wurden. So bildeten sich die Cycloaddukte **26** unter milden Bedingungen und wurden in Dihydropyrone **27** umgewandelt. Noch bedeutsamer ist, dass die Reaktion mit bemerkenswerter Enantioselektivität verläuft: Cycloaddukte mit aliphatischen Aldehyden bildeten sich mit  $\geq 83\% \text{ ee}$ , solche mit aromatischen Aldehyden wurden mit  $\geq 95\% \text{ ee}$  erhalten

(Schema 7). In einer Homo-Diels-Alder-Reaktion des Dien **25** mit Methacrolein bildete sich das Enon **29** über das Cycloaddukt **28** in 91 % *ee*.<sup>[47b]</sup>



**Schema 7.** TADDOL **2b** als Organokatalysator in Rawals Hetero-Diels-Alder- und Diels-Alder-Reaktion. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Die TADDOL-Katalyse wurde angewendet auf Diels-Alder- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit anderen elektronenreichen Dienen,<sup>[48]</sup> ferner in Mukaiyama-Aldolreaktionen<sup>[49a]</sup> und vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktionen.<sup>[49b]</sup> Eine weitere bemerkenswerte Reaktion, die mit dem TADDOL **2b** gesteuert wurde, ist die enantioselektive N-Nitroso-Aldolreaktion von Enaminen.<sup>[50]</sup> In der Diels-Alder-Studie schlügen Rawal und Mitarbeiter zur Deutung von katalytischer Aktivität und Selektivität das Modell **30** vor (Abbildung 7).<sup>[47b]</sup> Auf der Grundlage von Kristallstrukturanalysen wird angenommen, dass eine intramolekulare Wasserstoffbrücke die Brønsted-Acidität der freien Hydroxygruppe er-



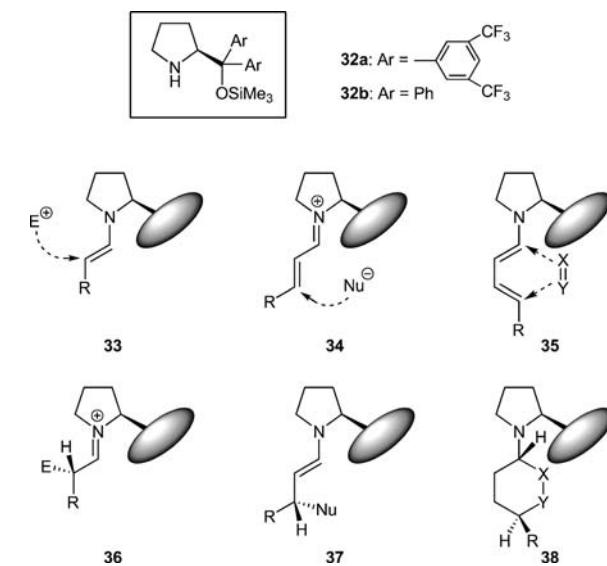
**Abbildung 7.** Vorgeschlagenes Modell für die durch TADDOL **2a** katalysierte Diels-Alder-Reaktion (oben) und Hetero-Diels-Alder-Reaktion (unten). In beiden Komplexen nähert sich das Dien von der Vorderseite, während die Rückseite durch den quasi-äquatorialen Naphthylsubstituenten blockiert ist.

höht, welche ihrerseits eine starke Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe des als Dienophils fungierenden Enals bildet.<sup>[51]</sup> Für eine zweite, gleichermaßen bedeutsame Bindung an den Katalysator spielt nun das geminale Diarylmuster eine Rolle: eine  $\pi$ - $\pi$ -Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen der elektronenarmen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Enals und dem elektronenreichen benachbarten quasi-äquatorialen Naphthylring, durch die eine Seite des Enals gegen den Angriff des Diens abgeschirmt wird. Als Folge davon bleibt nur die *Si*-Seite des Enals für die Annäherung des Dienls zugänglich.

Dieses Konzept wurde analog auf die durch das TADDOL **2b** gesteuerte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dien **25** und Benzaldehyd angewendet, für die entsprechend das Modell **31** vorgeschlagen wurde.<sup>[52a]</sup> Neuere quantenchemische Rechnungen bestätigen die für das stereochemische Resultat ausschlaggebende Rolle der geminalen Di-naphthyl-Gruppen. Neben dem Postulat einer Wasserstoffbrücke des TADDOLS **2b** zum Benzaldehyd heben sie entweder die  $\pi$ -Stapelung mit dem quasi-äquatorialen Naphthylrest<sup>[52]</sup> (wie von Rawal vorgeschlagen) oder die Vermeidung sterischer Hinderung<sup>[53]</sup> oder eine Formyl-H- $\pi$ -Wechselwirkung mit dem Naphthylrest<sup>[54]</sup> hervor. Ungeachtet dieser Unterschiede wird die Bedeutung des geminalen Diaryl-Substitutionsmusters von allen diesen Berechnungen in Betracht gezogen.

Nicht nur in der Metall- sondern auch in der Organokatalyse entwickelten sich Derivate des Diarylprolinols zu Arbeitspferden. Während im Prolin, dem Organokatalysator der ersten Generation, die Wasserstoffbrücke der Carboxygruppe essenziell für katalytische Aktivität und Stereoselektivität ist,<sup>[55]</sup> erwies sich alternativ der Raumbedarf der geminalen Diarylgruppe als das ausschlaggebende Strukturmerkmal, insbesondere in Form der „feisten“<sup>[56]</sup> Diaryl(silyloxy)methyl-Gruppe in den Prolinderivaten **32a** und **32b**, die zuerst von den Arbeitsgruppen um Jørgensen<sup>[57]</sup> bzw. – wenig später – Hayashi<sup>[58]</sup> eingesetzt wurde. Eine Vielfalt von Reaktionen wurde durch die O-Silyl-geschützten Diarylprolinole **32** katalysiert, darunter enantioselektive Aldol- und Mannich-Reaktionen, Michael-Additionen, vinylogre Additionen von Kohlenstoff- und Hetero-Nucleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde sowie [4+2]-Cycloadditionen davon abgeleiteter Dienamide.<sup>[60]</sup> Die wesentlichen Zwischenprodukte, von denen ausgehend im Katalyzyklus der Selektivitätsbestimmende Schritt erfolgt, sind entweder die nucleophilen Enamine **33** oder die elektrophilen Iminiumionen **34** oder die Dienamine **35** (Abbildung 8).

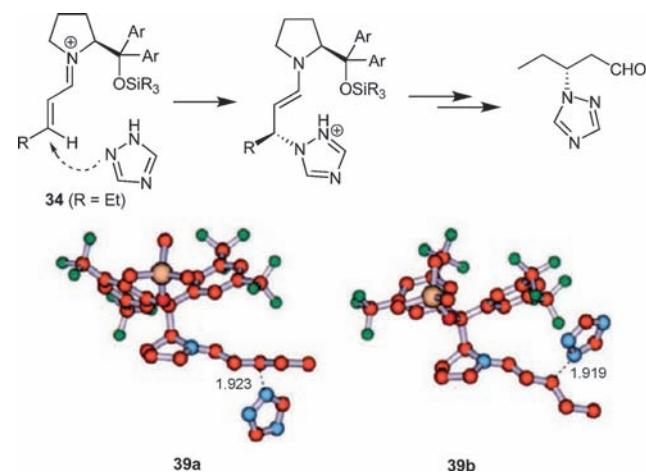
Eine umfassende Serie von Kristallstrukturen, die kürzlich von der Seebach-Gruppe erhalten und zusammengestellt wurde, lässt die Rolle der Diaryl(silyloxy)methyl-Seitenkette am Pyrrolidin-Gerüst klar erkennen.<sup>[56]</sup> Ihre Funktion ist es zum einen, die Konformation der Kohlenstoffkette am Stickstoffatom zu fixieren, wie es in den Strukturen **33** bis **35** gezeigt wird. Zum anderen besteht ihre Aufgabe darin, durch sterische Abstoßung die Vorderseite gegenüber dem sich nähern Reaktionspartner abzuschirmen, sodass der Angriff des Reaktanten (d.h. eines Elektrophils auf das Enamin **33**, eines Nucleophils auf das Iminiumion **34** und eines Dienophils auf das Dienamin **35**) von der rückwärtigen Seite



**Abbildung 8.** Organokatalysator **32** mit der Diaryl(trimethylsilyloxy)methyl-Gruppe und deren Einfluss auf das stereochemische Ergebnis organokatalysierter Umsetzungen.

erzwungen wird. Als Folge davon bilden sich die entsprechenden Zwischenprodukte stereoselektiv. Bei den einzelnen Reaktionstypen erfolgen die Freisetzung des Katalysators und die Bildung der Endprodukte durch unterschiedliche Umwandlungen.

Eine detaillierte quantenchemische Studie,<sup>[61]</sup> die geeignet erscheint, die Bedeutung der sterischen Hinderung durch die Diaryl(silyloxy)methyl-Gruppe zu verdeutlichen, wurde für die enantioselektive vinylogre Addition von Triazol an das Iminiumkation **34** ( $R = Et$ , Abbildung 9) durchgeführt. Zunächst zeigen die Rechnungen auf dem B3LYP/6-31G(d)-Niveau, dass das bezogen auf die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung *E*-konfigurierte Iminiumkation **34** stabiler ist als das *Z*-Isomer – ein Ergebnis, das mit Seebachs Kristallstruktur-Untersuchungen in Einklang ist. Die Gibbs'schen Freien Enthalpien der Übergangszustände **39a** (Annäherung



**Abbildung 9.** Addition von Triazol an das Iminiumion **34**. Berechnete Übergangszustände für die Annäherung von der Unterseite (links) und von der Oberseite (rechts).

des Nucleophils von der Unterseite) und **39b** (Annäherung von der Oberseite) wurden berechnet. Vergleicht man beide Übergangszustandsmodelle, so wird sehr deutlich, dass im zweiten (**39b**) der Angriff des Triazols gravierende sterische Abstoßung durch die sperrige Seitenkette mit sich bringt. So erwartet man schon intuitiv, dass **39b** gegenüber **39a** benachteiligt sein dürfte. In der Tat ergeben die Rechnungen, dass der Übergangszustand **39a** (*Re*-Seitenangriff) um 2.0 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler ist. Berücksichtigt man den Einfluss des Lösungsmittels [Simulation mithilfe des CPCM-Modells auf B3LYP/6-31G(d,p)-Niveau], so beträgt der Wert 1.8 kcal mol<sup>-1</sup>. Die erstgenannte Energiedifferenz entspricht einem *ee*-Wert von 94 %, die letztere von 90 %. Diese berechnete Enantioselektivität stimmt gut überein mit dem experimentell ermittelten Wert von 92 % *ee* im Endprodukt 3-Triazolylpentanal.

Es liegt nicht im Rahmen dieses Kurzaufsatzen, die große Vielfalt der mithilfe der Organokatalysatoren **32** gesteuerten Umwandlungen zu diskutieren. Jedoch soll an dieser Stelle auf elegante Domino-Reaktionen aus jüngster Zeit hingewiesen werden, wobei in den eingesetzten silygeschützten Diarylprolinolen infolge der Möglichkeit einer Kombination von Enamin- mit Iminiumionen-Katalyse der Schlüssel für hohe Effizienz und Stereoselektivität liegt.<sup>[62]</sup>

### 3. Die Diarylhydroxymethyl-Gruppe in Dotierstoffen für Flüssigkristalle

Cholesterische flüssigkristalline Verbindungen gelten als „intelligente Materialien“, die vielfältige Anwendung in Materialien mit Farbeffekten und essenziellen Bauteilen von Displays und Polarisatoren finden.<sup>[63]</sup> Wenngleich eine Vielzahl von Verbindungen per se cholesterische Phasen bildet, so besteht eine besonders elegante Methode zur Erzeugung derartiger Phasen in der Zugabe einer geringen Menge eines Dotierstoffs zu einer nematischen Phase, die dadurch in eine cholesterische oder chiral-nematische Phase umgewandelt wird (Abbildung 10). Dieses Konzept ist nicht nur wirtschaftlich attraktiv, insofern als nur eine kleine Menge des wertvollen Dotierstoffs benötigt wird, um eine – aus leicht zugänglichen, meist kommerziell erhältlichen Verbindungen bestehende – nematische Phase in eine wertvollere cholesterische zu transformieren. Durch das Dotieren lässt sich darüber hinaus die Ganghöhe der Helix einstellen, sodass deren Betrag im Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts liegt, was für die meisten Anwendungen erwünscht ist.<sup>[64]</sup>

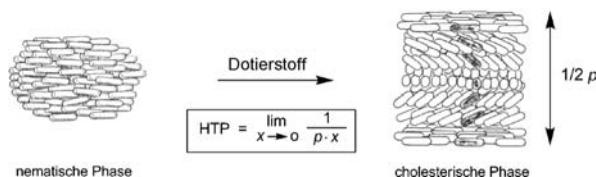


Abbildung 10. Umwandlung einer nematischen in eine cholesterische Phase.<sup>[63d]</sup> Definition der Verdrillungsstärke (HTP); *p* ist die Ganghöhe der induzierten Helix, *x* das molare Verhältnis des in der nematischen Phase gelösten Dotierstoffs.

Bei der Entwicklung effizienter Dotierstoffe wird üblicherweise angestrebt, mit einer möglichst kleinen Menge des Dotierstoffs eine möglichst hohe Helicität zu induzieren. Die Effizienz eines Dotierstoffs wird quantitativ als „Verdrillungsstärke“ („helical twisting power“, HTP) angegeben, die für niedrige Konzentrationen des Dotierstoffs definiert ist (siehe Abbildung 10). Dabei bedeutet *p* die Ganghöhe der induzierten Helix und *x* das molare Verhältnis des Dotierstoffs zum Nematicen, in dem er gelöst ist. Die HTP-Werte eines bestimmten Dotierstoffs hängen in geringerem Maße von der Temperatur ab, dagegen sehr viel stärker von der jeweiligen nematischen Phase. Eine Vielzahl chiraler Naturstoffe und ihrer Derivate, darüber hinaus auch zahlreiche durch Racematspaltung gewonnene Verbindungen, finden Anwendung als chirale Dotierstoffe. Üblicherweise werden HTP-Werte in der Größenordnung von 100  $\mu\text{m}^{-1}$  als „hoch“ angesehen.<sup>[65]</sup> Was chirale Dotierstoffe mit einem Diarylhydroxymethyl-Motiv betrifft, so erwiesen sich auch hier wieder die TADDOLE als „Hans Dampf in allen Gassen“, und das TADDOL-Derivat **40** war, wenigstens eine Zeit lang, der Rekordhalter der HTP-Werte mit eindrucksvollen 534  $\mu\text{m}^{-1}$  im so genannten 5-CB, einer nematischen Phase mit Cyanbiphenyl-Struktur (Abbildung 11).<sup>[8a,66]</sup>

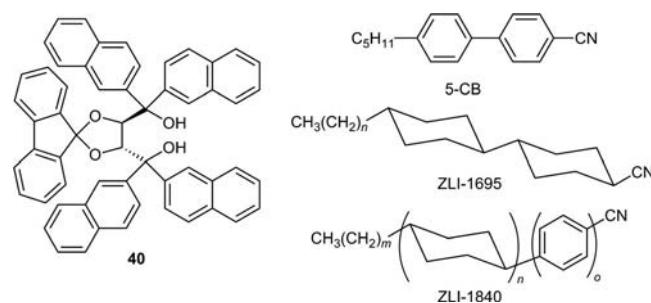
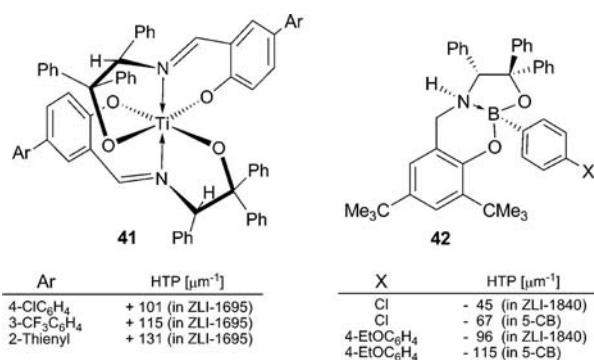


Abbildung 11. Das als Dotierstoff genutzte TADDOL-Derivat **40**. Ausgewählte Nematen: 5-CB, ZLI-1695 und ZLI-1840.

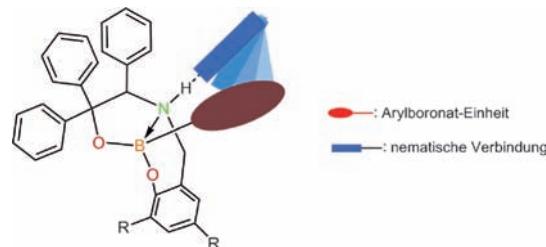
Wir gingen von der Vorstellung aus, dass sich stabile Metall- oder Halbmetallkomplexe zu effizienten chiralen Dotierstoffen entwickeln ließen, und zwar nicht nur der großen Vielfalt an möglichen Zentralmetallen, der zahlreichen möglichen Koordinationsgeometrien sowie einer Vielzahl von Liganden wegen, sondern auch deshalb, weil es möglich sein sollte, die Chiralität des Metallzentrums bis an die Peripherie des Komplexes „auszudehnen“, wo geeignete Reste eine maximale Wechselwirkung mit den Molekülen der nematischen Phase gewährleisten sollten.<sup>[67]</sup> Das aus *D*-Phenylglycin leicht zugängliche (*R*)-2-Amino-1,1,2-triphenylethanol diente, nach Kondensation mit aromatischen *ortho*-Hydroxyaldehyden zu den entsprechenden Iminen, als chirales Rückgrat in Bis(alkoxy)imin-Titan-Chelatkomplexen. Diese bildeten sich hoher Stereoselektivität zugunsten des (*A,R,R*)-Diastereomers **41**, das eine meridionale Koordination der dreizähnigen Liganden aufweist (Abbildung 12).<sup>[68]</sup> Die Titankomplexe, die sich als bemerkenswert luft-, säure- und temperaturstabil erwiesen, wurden als Dotierstoffe in verschiedenen kommerziellen Nematen getestet: Neben dem bereits erwähnten 5-CB waren dies ZLI-1695 und ZLI-1840



**Abbildung 12.** Als Dotierstoffe genutzte Titan- und Borkomplexe **41** bzw. **42** und die in verschiedenen nematischen Phasen erhaltenen HTP-Werte.

(Abbildung 11). In Abbildung 12 sind die HTP-Werte ausgewählter Titankomplexe, die in der nematischen Phase ZLI-1695 gemessen wurden, dargestellt.<sup>[69a,b]</sup> Auch das Vorzeichen der induzierten Helix ist angegeben, wobei (–) für eine linksgängige, (+) für eine rechtsgängige Helix steht. Wie allgemein bei der Dotierung von Flüssigkristallen beobachtet wird, so hängt auch hier die Verdrillungsstärke nicht nur von der individuellen Struktur des Dotierstoffs, sondern auch von der nematischen Phase ab.<sup>[70]</sup>

Um einen Einblick in die Wechselwirkung zwischen dem Dotierstoff, den man als Gast betrachten kann, und den nematischen Wirtverbindungen auf molekularem, strukturbasiertem Niveau zu gewinnen,<sup>[71]</sup> wurde eine Bibliothek aus Boronat-Amin-Komplexen **42** aufgebaut, die sich von 2-Amino-1,1,2-triarylethanolen ableiten und konfigurativ stabile Bor- und Stickstoffzentren aufweisen. Ihre HTP-Werte wurden, wie in Abbildung 12 gezeigt, in den nematischen Phasen 5-CB und ZLI-1840 bestimmt.<sup>[69c]</sup> NMR-Untersuchungen zusammen mit Kristallstrukturanalysen ermöglichen es, zwei unterschiedliche Arten von Wirt-Gast-Wechselwirkung zu identifizieren: erstens eine  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung zwischen dem Arylrest am Bor und der Arylgruppe der Nematens sowie zweitens eine Wasserstoffbrücke zwischen der koordinierten NH-Gruppe und der Nitrilgruppe des Nematens. Basierend auf diesem Befund wurde ein Modell vorgeschlagen,<sup>[69c]</sup> welches den Gang der induzierten Helix (–) mit der Struktur der Dotierstoffs, wie sie sich aufgrund von Kristallstrukturanalysen und bekannter Absolutkonfiguration ergab, korreliert. Dabei wird angenommen, dass der Arylboronsäure-Rest die nematische Verbindung davon abhält, eine Stapelung auf der Vorderseite auszubilden. So verbleiben zwei Richtungen der Stapelbildung auf der Rückseite. Jedoch wird eine Drehung nach rechts durch die Arylgruppen der Aminoalkohol-Einheit verhindert, insbesondere durch diejenige am stereogenen Aminokohlenstoffatom und die *cis*-orientierte geminale Phenylgruppe.<sup>[72]</sup> Als Folge davon dreht sich die Stapelung nach links, zur „offenen“ rückwärtigen Seite des Komplexes. Die Stapelbildung nach links kann als erster Schritt zur Bildung einer linksgängigen Helix interpretiert werden. Die plausible Korrelation zwischen der Konfiguration des Boronat-Amin-Komplexes und der (–)-Helicität soll mithilfe von Abbildung 13 veranschaulicht werden.



**Abbildung 13.** Modell zur Erklärung der Induktion einer linksgängigen Helix in der nematischen Phase durch den Dotierstoff **42**.

#### 4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Entwicklung der Stereochemie während der letzten vier Jahrzehnte<sup>[73]</sup> brachte uns zugegebenermaßen auch zahlreiche Auxiliare und Katalysatoren, die ohne die geminale Diaryl(oxy)methyl-Gruppe auskommen und ebenfalls höchst effizient sind.<sup>[74]</sup> Jedoch mögen die verschiedenen Beispiele in diesem Kurzaufsatz, die zeigen, dass dieses Strukturmotiv mehr ist als ein unbeteiligter Zuschauer, jene ermutigen, die neue, bessere Werkzeuge für die asymmetrische Synthese entwickeln: die schlichte, leicht einzuführende Diaryl(oxy)methyl-Gruppe ist vielleicht einen Versuch wert.

*Ich möchte den engagierten Mitarbeitern meiner Gruppe danken, die für ihre Beiträge zu diesem Forschungsbereich hohe Anerkennung verdienen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung über Jahrzehnte.*

Eingegangen am 21. Juli 2011

Übersetzt von Dr. Sebastian Braun, München

- [1] M. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 565–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 519–522. Siehe auch: D. Seebach, *The Tagasako Times* **2006**, *157*, 34–40.
- [2] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans. 1915*, **107**, 1080–1106; E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York **1994**, S. 682–684. Zu einer aktuelleren Diskussion über die Ursache des geminalen Dialkyleffekts, siehe: A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2533–2537; S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466–2468.
- [3] Zu dem günstigen Einfluss, den die geminale Diaryl(oxy)methyl-Gruppe auf die Bildung makrocyclischer Organoaluminium- und Organozink-Systeme ausübt, siehe: C. Redshaw, M. R. J. Elsegood, K. E. Holmes, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1884–1887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1850–1853; C. Redshaw, M. R. J. Elsegood, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7597–7601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7453–7457.
- [4] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [5] S. Brunie, J. Mazan, N. Langlois, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 225–232.
- [6] D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807–1822. Der TADDOL-Prototyp **2** wurde erstmals 1982 von A. K. Beck und D. Seebach hergestellt. Vergleiche: D. Seebach, *Chimia* **2007**, *61*, 51–58.
- [7] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954–974; A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–241;

- A. K. Beck, P. Gysi, L. La Vecchia, D. Seebach, *Org. Synth.* **1999**, 76, 12–22.
- [8] a) Ein umfassender Überblick über TADDOLE: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92–138; b) zu aktuelleren Übersichten über TADDOLE und ihren Derivate in der asymmetrischen Synthese, siehe: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 10279–10317; H. W. Lam, *Synthesis* **2011**, 2011–2043.
- [9] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807–832, zit. Lit.
- [10] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 100–101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 99–101; J. L. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5719–5730; D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4363–4384.
- [11] D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171–2209; H. Schäfer, D. Seebach, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2305–2324.
- [12] Y. N. Yto, X. Ariza, A. K. Beck, A. Boháč, C. Ganter, R. E. Gawley, F. N. M. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wamg, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2071–2110.
- [13] Siehe Legende zu Schema 27 in Lit. [8a]. Für die Tatsache, dass das Hydrierungsprodukt des TADDOLEs (Cyclohexyl- anstelle der Phenylreste) ein weiterer ineffizienter Ligand ist, wurden eher sterische als elektronische Gründe verantwortlich gemacht: D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kühnle, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1788–1799.
- [14] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321–2336. Es verdient erwähnt zu werden, dass die geringe Selektivität, die mit dem Dimethyllderivat erzielt wird, deutlich gesteigert werden kann, indem man den Cp- durch einen Cp\*-Liganden ersetzt.
- [15] M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5031–5034.
- [16] M. Braun, S. Gräf, S. Herzog, *Org. Synth.* **1993**, 72, 32–37; M. Braun, S. Gräf, *Org. Synth.* **1993**, 72, 38–47; R. Devant, U. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 397–406; M. Braun, D. Waldmüller, *Synthesis* **1989**, 856–858. Was die entscheidende Rolle der geminalen Diphenylgruppe in HYTRA angeht, so soll erwähnt werden, dass die Versuche, das Monoacetat von 1-Phenyl-1,2-ethandiol in Aldolreaktionen einzusetzen, sehr unbefriedigend verliefen, angefangen von unzureichender Regioselektivität bei der Bildung der Monoester über Acylwanderung bis zu marginaler Diastereoselektivität. Dies bildet einen Gegensatz zu den guten Ergebnissen mit N-Acetylphenylglycinol, einem Reagens, das eine frühe Lösung für das Problem der Acetat-Aldolreaktion bot: M. Braun, R. Devant, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 802–803; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 788–789.
- [17] Übersichten: M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24–37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24–37; M. Braun in *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 1–61. Neuere Anwendungen der HYTRA-Aldolmethode in Wirkstoffsynthesen: J. E. Macor, G. Mullen, P. Verhoest, A. Sampognaro, B. Shepardson, R. A. Mack, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6493–6495; J.-P. Robin, J. Blanchard, L. Chauviat, R. Dhal, J.-P. Marie, N. Radosevic, US 20050090484, **2005**; Y.-J. Kim, P. Wang, M. Navarro-Villalobos, B. D. Rhode, J. Derryberry, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11906–11915; C. Faveau, M. Mondon, J.-P. Gesson, T. Mahnke, S. Gebhardt, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8305–8308; C. Lentsch, U. Rinner, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5326–5328; C. T. Brain, A. Chen, A. Nelson, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6613–6625.
- [18] B. D. Roth, C. J. Blankley, A. W. Chucholowski, E. Ferguson, M. L. Hoefle, D. F. Ortwine, R. S. Newton, C. S. Sekerke, D. R. Sliscovic, C. D. Stratton, M. W. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 357–366. Zu einem verbesserten, auf HYTRA basierenden Prozess zur Herstellung von Atorvastatin, siehe: F. Wang, D. Che, B. R. Guntoori, Y. Zhao, A. C. Kinsman, J. Faught, A. Chow, WO 2006089401, **2006**.
- [19] B. D. Roth, *Prog. Med. Chem.* **2002**, 40, 1–22. Lipitor gilt als das „bestverkaufte Pharmazeutikum in der Geschichte“: J. Simons, *CNN Money*, 20. Januar **2003**.
- [20] H. B. Kagan, F. Rebere, *Synlett* **1990**, 643–650. Neuere Anwendungen dieser Methode: N. Díaz Buezo, J. C. de La Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890–3900; D. M. Freudendahl, M. Iwaoka, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3934–3944.
- [21] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093–2126.
- [22] J. C. D. Müller-Hartwieg, L. La Vecchia, H. Meyer, A. K. Beck, D. Seebach, *Org. Synth.* **2008**, 85, 295–306.
- [23] S. D. Tilley, K. P. Reber, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 701–703.
- [24] Übersichten: a) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209–1216; b) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605–617; c) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012; d) B. T. Cho, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7621–7643. Vorschriften zur Herstellung von (S)- und (R)-Diphenylprolinol finden sich in *Organic Syntheses*: e) L. C. Xavier, J. M. Mohan, D. J. Mathre, A. S. Thompson, J. D. Carroll, E. G. Corley, R. Desmond, *Org. Synth.* **1997**, 74, 50; f) N. A. Nicolic, P. Beak, *Org. Synth.* **1997**, 74, 23.
- [25] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861–2863.
- [26] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315–317; S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- [27] S. Itsuno, M. Nakano, K. Ito, A. Hirao, M. Owa, N. Kanda, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2615–2619; C. Franot, G. B. Stone, P. Engeli, C. Spöndlin, E. Waldvogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2755–2766; C. Caze, N. El Moualij, P. Hodge, C. J. Lock, J. Ma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 345–349; M. Felder, G. Giffels, C. Wandrey, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1975–1977; G. Giffels, J. Beliczey, M. Felder, U. Kragl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 691–696; C. Schünicht, A. Biffis, G. Wulff, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1693–1699; J.-B. Hu, G. Zhao, Z.-D. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1143–1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1109–1111; M. D. Price, J. K. Sui, M. J. Kurth, N. E. Schore, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8086–8089; S. V. Luis, B. Altava, M. I. Burguete, M. Collado, J. Escorihuela, E. García-Verdugo, M. J. Vincent, J. Martens, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 5977–5982; S. Degni, C.-E. Wilén, A. Rosling, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1495–1499; M. Braun, M. Sigloch, J. Cremer, *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 244–248.
- [28] a) A. S. Demir, E. Mecitoglu, C. Tanyeli, V. Gülbeyaz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3359–3364; b) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6275–6278.
- [29] J. M. Brunel, M. Maffei, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2255–2260.
- [30] T. Mehler, W. Behnen, J. Wilken, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 185–188.
- [31] J. Xu, T. Wei, S.-S. Lin, Q. Zhang, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 180–186.
- [32] Itsuno und Mitarbeiter hatten bereits festgestellt, dass die Effizienz von (S)-2-Amino-3-methylbutanol (**12**, H anstelle von Phenyl) bei Boranreduktionen durch Einführung der geminalen Diphenylgruppen beträchtlich erhöht werden kann: S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673–1676. Ein ähnlich vorteilhafter Effekt wurde in

- RAMP- und SAMP-Hydrazenen beobachtet, wenn die Methoxymethyl- durch eine Diphenylmethoxymethyl-Seitenkette ersetzt wurde; vergleiche: D. Enders, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2437–2440.
- [33] M. Braun, M. Sigloch, J. Cremer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 337–342; W. Xu, H. Guo, J. Zhang, Q. Zhu, X. Hu, *J. Mol. Catal. A* **2009**, 300, 25–28. Zu einer jüngeren experimentellen und theoretischen Studie über den elektronischen Einfluss der Reste am Boratom, siehe: T. Korenaga, K. Nomura, K. Onoue, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8624–8626.
- [34] D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 799–801; G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8516–8525; V. Nevalainen, R. Uggla, M. R. Sundberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1431–1440; C. Puigjaner, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, A. M. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7902–7911; G. Bringmann, J. Hinrichs, J. Kraus, A. Wuzik, T. Schulz, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2517–2527.
- [35] G. Alagona, C. Ghio, M. Persico, S. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10027–10039.
- [36] Eine aktuellere Übersicht: E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2134–2151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2100–2117.
- [37] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808–3809.
- [38] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650–1667.
- [39] a) D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9992–9993; b) D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6388–6390. Da bei diesen Dienen die Formyl-CH $\cdots$ O-Wechselwirkung entfällt, wurde, basierend auf spektroskopischen Hinweisen, eine andere Art der Wechselwirkung postuliert: Es wird angenommen, dass das  $\alpha$ -CH-Proton eine elektrostatische Wechselwirkung mit dem Sauerstoffatom des Oxazaborolidins eingeht. In den Cycloadditionen mit Chinon wurden der Katalysatoren **18** mit  $[(CF_3SO_2)_2N]^-$  als Gegenion des Oxazaborolidin-Kations eingesetzt.
- [40] D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498–1499; J. N. Payette, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8204–8206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8060–8062.
- [41] a) H. Brunner, C. Henrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 653–656; b) H. Brunner, C. Blüchel, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 541, 89–95; c) D. Seebach, E. Devaquet, A. Ernst, M. Hayakawa, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, B. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1636–1650; d) T. Robert, Z. Abiri, J. Wassenaar, A. J. Sandee, S. Romanski, J.-M. Neudoerfl, H.-G. Schmalz, J. N. H. Reek, *Organometallics* **2010**, 29, 478–483.
- [42] K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111–7115; M. I. Burguete, E. Garcia-Verdugo, M. J. Vicent, S. V. Luis, H. Pennemann, N. Graf von Keyserling, J. Martens, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3947–3950; S. Superchi, E. Giorgio, P. Scafato, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1385–1391; M. Braun, R. Fleischer, B. Mai, M.-A. Schneider, S. Lachnicht, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 474–482; S. Rodriguez-Esrich, K. S. Reddy, C. Jimeno, G. Colet, C. Rodriguez-Esrich, L. Solà, A. Vidal-Ferran, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5340–5353.
- [43] H. Wally, M. Widhalm, W. Weissensteiner, K. Schlägl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 285–288; M. Watanabe, S. Araki, Y. Butsugan, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2218–2224; M. Watanabe, *Synlett* **1995**, 1050–1052; P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444–445; C. Bolm, K. Muñiz-Fernández, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7860–7867; M. C. Wang, L.-T. Liu, J.-S. Zhang, Y.-Y. Shi, D.-K. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3853–3859.
- [44] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850–14851.
- [45] a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003–12004; b) B. M. Trost, E. L. Silcock, H. Ito, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2497–2500; c) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 889–891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861–863; d) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 338–339; e) B. M. Trost, J. Jaratjaroonphong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2778–2779; f) B. M. Trost, C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2438–2439; g) B. M. Trost, T. Mino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2410–2411; h) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8–9; i) B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5186–5192; j) D. Zhao, Y. Yuan, A. S. C. Chan, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2738–2741; k) D. Zhao, Y. Wang, L. Mao, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10983–10987; l) D. Zhao, L. Mao, D. Yang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6756–6763; m) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621–2623; n) N. Qi, R.-Z. Liao, J.-G. Yu, R.-Z. Liu, *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 1376–1384.
- [46] Es soll darauf hingewiesen werden, dass in Kristallstrukturanalysen verwandter zweikerniger Zink-Komplexe eine zusätzliche Zink-Stickstoff-Koordination beobachtet wird: C. J. Fahrni, A. Pfaltz, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 507–524; S. Uhlenbrock, R. Wegner, B. Krebs, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3731–3736; H. Sakiyama, R. Mochizuki, A. Sugawara, M. Sakamoto, Y. Nishida, M. Yamasaki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 997–1000.
- [47] 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.
- [48] H. Du, D. Zhao, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964–5970; R. Villano, M. R. Acocella, A. Massa, L. Palombi, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 891–895.
- [49] a) J. D. McGilvra, A. K. Unni, K. Modi, V. H. Rawal, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6276–6279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6130–6133; b) V. B. Gondi, M. Gravel, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5657–5660.
- [50] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1080–1081.
- [51] Zu einer Kristallstruktur des Komplexes von TADDOL **2b** mit *para*-Anisaldehyd, siehe Lit. [49a].
- [52] a) D. J. Harriman, G. Deslongchamps, *J. Mol. Model.* **2006**, 12, 793–797; b) D. J. Harriman, A. Lambropoulos, G. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 689–692.
- [53] X. Zhang, H. Du, Z. Wang, Y.-D. Wu, K. Ding, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2862–2869.
- [54] C. D. Anderson, T. Dudding, R. Gordillo, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2749–2752.
- [55] Einige ausgewählte Übersichten zur Organokatalyse: C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42–47; A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638–4660; Themenhefte über Organokatalyse: *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5883; B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; „Asymmetric Organocatalysis“: (Hrsg.: B. List), *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291.
- [56] D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999–2034.
- [57] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794–797.
- [58] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215.
- [59] Unseres Wissens wurde das Diphenyl(silyloxy)methyl-Motiv in der asymmetrischen Synthese erstmals in Form des von Triphenylglycol abgeleiteten Propionats genutzt: M. Braun, H. Sacha, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1369–1371; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1318–1320. Die ausschlaggebende Rolle des Silylschutzes in Diarylprolinolen als Organokatalysatoren wurde kürzlich durch NMR-Spektroskopie von Enaminen nachgewiesen.

- sen, die von Diphenylprolinol abgeleitet sind. Daraus wird deutlich, dass ohne Schutzgruppe am Sauerstoffatom die Bildung von Oxazolidinen erfolgt, wodurch die Organokatalyse in einer Sackgasse endet: M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065–7074.
- [60] Eine neuere Übersicht: S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [61] P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2029–2033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987.
- [62] Kurzübersichten: D. Enders, G. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; B. Westermann, M. Ayaz, S. S. van Berkel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 858–861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 846–849. Immer wieder wird über neue Aminoalkohole mit Diphenylhydroxy- oder Diphenyl(silyloxy)-Strukturmotiv in der Organokatalyse berichtet, siehe unter anderem: M. Raj, Vishnunaya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097–4099; J. Pietruszka, R. C. Simon, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14534–14544; O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, A. L. Chimishkyan, S. G. Zlotin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2659–2670; B. Wang, X.-W. Liu, L.-Y. Liu, W.-X. Chang, J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5951–5954; R. S. Rambo, P. H. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2254–2257; T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6788–6791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6638–6641; O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, V. A. Tartakovskiy, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2927–2933; P.-L. Shao, X.-Y. Chen, L.-H. Sun, S. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2316–2318; Z.-Y. Xue, Y. Jiang, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 616–619; H. Zhang, S. Zhang, L. Liu, G. Luo, W. Duan, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 368–374; M. Lombardo, M. Chiarucci, A. Quintavalla, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2801–2806; L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9214–9217; X. Ma, C.-S. Da, L. Yi, Y.-N. Jia, Q.-P. Guo, L.-P. Che, F.-C. Wu, J.-R. Wang, W.-P. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1419–1424; S.-W. Wang, J. Chen, G.-H. Chen, Y.-G. Peng, *Synlett* **2009**, 1457–1462; Y. Okuyama, H. Nakano, Y. Watanabe, M. Makabe, M. Takeshita, K. Uwai, C. Kubato, E. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193–197.
- [63] a) C. J. Booth in *Handbook of Liquid Crystals*, Band 2A (Hrsg.: D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.-W. Spiess, V. Vill), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. IV, S. 303–334; b) H. Coles in *Handbook of Liquid Crystals*, Band 2A (Hrsg.: D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.-W. Spiess, V. Vill), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. IV, 335–410; c) S. M. Kelly in *Handbook of Liquid Crystals*, Band 2B (Hrsg.: D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.-W. Spiess, V. Vill), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. VI, 493–514; d) F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, Stuttgart, Teubner, **1992**.
- [64] Übersichten: a) G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 335–349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 348–362; b) *Chirality in Liquid Crystals* (Series on Partially Ordered Systems) (Hrsg.: C. Bahr, H.-S. Kitzerow), Springer, Heidelberg, **2001**; c) R. Eelkema, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3729–3745; d) S. Pieraccini, A. Ferrarini, G. P. Spada, *Chirality* **2008**, *20*, 749–759; e) S. Pieraccini, S. Masiero, A. Ferrarini, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 258–271.
- [65] G. Heppke, D. Lötzsch, F. Oestreicher, *Z. Naturforsch.* **1986**, *41*, 1214–1218. Nichtsdestoweniger scheinen Dotierstoffe mit niedrigeren HTP-Werten für die industrielle Anwendung geeignet zu sein, siehe: M. Paul, Dissertation, Universität Hamburg, **2000**.
- [66] H.-G. Kuball, B. Weiß, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2507–2514.
- [67] Zu Metallkomplexen, die als chirale Dotierstoffe eingesetzt wurden, siehe: a) A. F. Drake, G. Gottarelli, G. P. Spada, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *110*, 630–633; b) Y. Matsuoka, H. Sato, A. Yamagishi, K. Okamoto, N. Hoshino, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 4910–4917; c) G. Piao, K. Akagi, H. Shirakawa, *Synth. Met.* **1999**, *101*, 92–93; d) K. Hamakubo, S. Hama, S. Yagi, H. Nakazumi, T. Mizutani, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1454–1455; e) H. Sato, A. Yamagishi, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 4559–4574.
- [68] Die Deskriptoren *C* („clockwise“) und *A* („anti-clockwise“) werden verwendet, um die absolute Konfiguration am stereogenen Metallatom anzugeben. Zu einer Definition dieser Deskriptoren, siehe: M. F. Brown, B. R. Cook, T. E. Sloan, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1273–1278; G. J. Leigh, *Nomenclature of Inorganic Chemistry: Recommendations*, Band 1, Blackwell, Oxford, **1990**; A. von Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*, Band 1, Wiley, New York, **1996**.
- [69] a) M. Braun, A. Hahn, M. Engelmann, R. Fleischer, W. Frank, C. Kryschi, S. Haremza, K. Kürschner, R. Parker, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3405–3412; b) M. Engelmann, M. Braun, H.-G. Kuball, *Liq. Cryst.* **2007**, *34*, 73–77; c) S. Schlecht, W. Frank, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3721–3731.
- [70] Die Titankomplexe **42**, um ein Beispiel zu geben, weisen HTP-Werte im Bereich von 480 bis 740  $\mu\text{m}^{-1}$  auf, wenn sie als für [4-Butyl-*N*-(4-methoxybenzyliden)]anilin (so genanntes MBBA) eingesetzt werden. Dieser Nemat ist jedoch rein „akademisch“ und findet industriell keine Verwendung.
- [71] Verschiedene Ansätze wurden verfolgt, um die Wechselwirkung zwischen Dotierstoff und nematischer Phase zu untersuchen; die meisten davon beruhen auf physikalischen Methoden und theoretischen Rechnungen: W. J. A. Gossens, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1971**, *12*, 237–244; G. Gottarelli, G. P. Spada, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1985**, *123*, 377–388; Y. K. Yarovoy, M. M. Labes, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1995**, *270*, 101–112; H.-G. Kuball, H. Brüning, *Chirality* **1997**, *9*, 407–423; G. Celebre, G. De Luca, M. Maiorino, F. Iemma, A. Ferrarini, S. Pieraccini, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11736–11744. Siehe auch Lit. [64b,d,67b,e].
- [72] Auch hier wird wieder die Bedeutung der Diphenyl(oxy)methyl-Gruppe deutlich, und zwar durch die Beobachtung, dass bei Verwendung der Verbindung **43**, worin zwei Wasserstoffatome die geminalen Phenylgruppen ersetzen, die Verdrillungsstärke in 5-CB und ZLI-1840 fast völlig verschwindet: vgl. Lit. [69c].
- [73] Der Stand der Forschung wurde in dem Klassiker „*Asymmetric Organic Reactions*“ von Morrison und Mosher wiedergegeben, ein Standardwerk, das seinerzeit als umfassend galt: J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC, **1976**.
- [74] Einen modernen Überblick über asymmetrische Synthesen bieten Houben-Weyl-Bände über stereoselektive Synthese: *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4. Aufl. 1952–, Band E 21a–e, **1995** sowie die Fortsetzung und Aktualisierung in den entsprechenden Bänden von *Science of Synthesis Stereoselective Synthesis*.