



Synthesemethoden

Asymmetrische Katalyse mit Bis(hydroxyphenyl)diamid/Seltenerdmetall-Komplexen

Naoya Kumagai* und Masakatsu Shibasaki*

Amide · Asymmetrische Katalyse · Atomökonomie ·
Heterodimetallkomplexe · Seltenerdmetalle

Eine Serie von asymmetrischen Katalysatoren bestehend aus konformativ flexiblen, chiralen Amidliganden und Seltenerdmetallen wurde für die Protonentransferkatalyse entwickelt. Diese von Aminosäuren abgeleiteten Liganden bieten eine faszinierende chirale Plattform für die Bildung asymmetrischer Katalysatoren durch Komplexierung mit Seltenerdmetallen. Das Anwendungsspektrum dieser Katalysatorfamilie wurde durch die Entwicklung katalytischer Heterodimetallsysteme noch erweitert. Das Zusammenwirken von Wasserstoffbrückenbindung und Metallkoordination führte zu einer verblüffenden Substratspezifität und Stereokontrolle, und dank der dynamischen Natur der Katalysatoren ließ sich deren Funktion umschalten. In diesem Kurzaufsatz fassen wir unsere aktuellen Untersuchungen dieser Katalysatorklasse zusammen.

1. Einleitung

Die enantioselektive Katalyse ist heute ein gut etabliertes Verfahren zur effizienten Synthese enantiomerenangereicherter Moleküle.^[1] Seit den Anfängen dieses Forschungsgebiets finden asymmetrische Metallkomplexe aus chiralen Liganden und kationischen Metallzentren als Katalysatoren Verwendung. Die metallbasierte asymmetrische Katalyse ist ein enorm breites Gebiet, dessen Umfang – ebenso wie jener der Organokatalyse – noch immer rasch zunimmt.^[2] Im Allgemeinen werden bevorzugt starre Liganden zur Bildung metallbasierter Katalysatoren entwickelt, wahrscheinlich weil sie eine robuste asymmetrische Architektur für den Übergangszustand der untersuchten Reaktion bieten.^[3,4] Das Design eines Katalysators mit eingeschränkter Konformationsfreiheit ist intuitiver und auch rechnerisch einfacher, was den Prozess der Ligandenentdeckung und -optimierung erleichtert. Darüber hinaus eignen sich starre und mehrzählige Liganden gut für die Herstellung von Metallkomplexen mit hoher Assoziationskonstante und liefern so stabile Katalysa-

toren, die während der Reaktion nicht deaktiviert oder zersetzt werden.

In den letzten Jahren haben wir ein andersartiges Katalysatordesign untersucht: die Kombination aus konformativ flexiblen Amidliganden **1** mit Seltenerdmetallen (REs; Abbildung 1).^[5–7] Die Liganden **1** ließen sich

einfach und kostengünstig aus Aminosäuren herstellen.^[8] Zwei Phenolgruppen von **1** koordinieren in einzähliger Weise an Metallkationen; die Komplexierung mit den Metallkationen ist dabei schwach und befindet sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Im Unterschied zu einer verbreiteten Strategie in der Metallkatalyse, der zufolge ein bestimmter Metallkomplex vorab gebildet wird und der starre Komplex die katalytisch aktive Spezies ist, entwickeln **1**/Metall-Katalysatoren ihre Funktion durch Anordnung im Übergangszustand; **1** und die Metallkationen bilden keine individuellen Metallkomplexe, sondern assoziieren mit Substraten durch Metallkoordination und mehrfache Wasserstoffbrücken.^[8] Wir konzentrierten uns auf die Verwendung von Seltenerdmetallen als Partner für **1**, da wir annahmen, dass kleine Unterschiede im Ionenradius der REs durch die konformative Flexibilität von **1** vorteilhaft genutzt werden könnten, um so die Herstellung einer Serie von Katalysatoren mit ähnlicher katalytischer Funktion, aber sehr verschiedenen asymmetrischen Umgebungen zu ermöglichen.^[9] Die kooperative Funktion von spezifischer Metallkoordination und Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung resultierte in hoher Substratspezifität^[10] und damit einer hohen Stereoselektivität für hoch koordinative Substrate, deren Umwandlung sonst schwierig ist (Abbildung 2). Das dynamische Gleichgewicht von **1** und Seltenerdmetallen ermöglichte das Umschalten der Katalysatorfunktion.^[11] Die Bandbreite des katalytischen Systems wurde erhöht, indem andere Metallkationen einge-

[*] Dr. N. Kumagai, Prof. Dr. M. Shibasaki
Institute of Microbial Chemistry
3-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021 (Japan)
E-Mail: nkumagai@bikaken.or.jp
mshibasa@bikaken.or.jp
Homepage: http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index_e.html

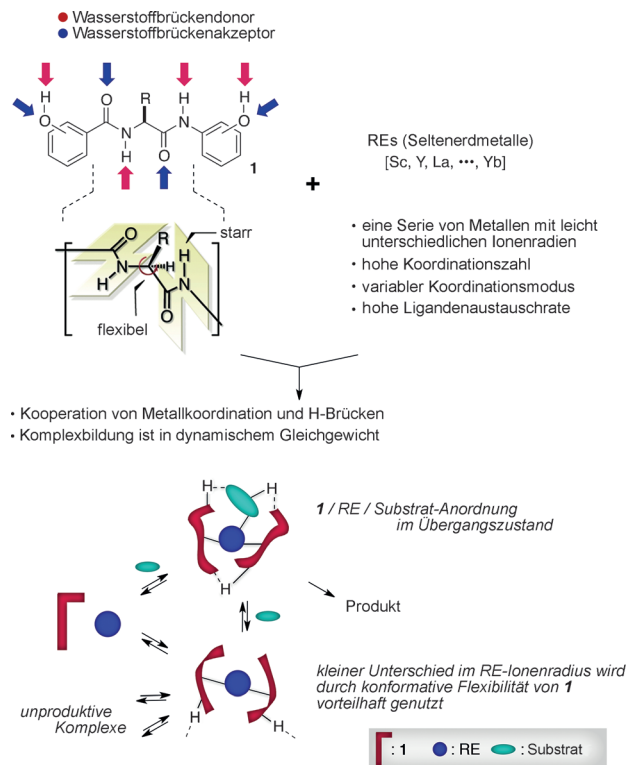


Abbildung 1. Designprinzip des Katalysators aus Amidligand 1 und RE.

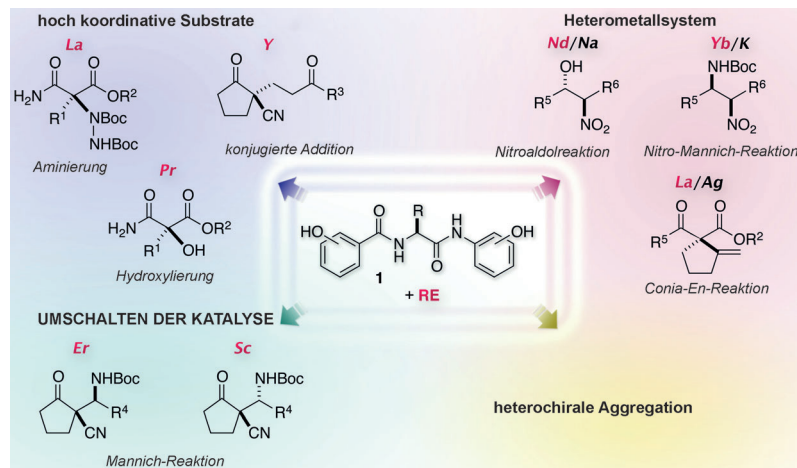


Abbildung 2. Anwendungen von Katalysatoren aus Amidligand 1 und RE.

setzt wurden, um katalytische Heterodimetallsysteme herzustellen.^[12–14] Einige der Katalysatoren fanden Anwendung bei der enantioselektiven Synthese von Therapeutika, was ihren praktischen Nutzen verdeutlicht. 1 zeigte infolge seiner Wasserstoffbrückenordnung eine lösungsmittelabhängige heterochirale Aggregation, und die Aggregation von 1 mit Chromophoreinheit ließ sich durch Bestrahlung mit Licht regulieren.^[15,16] In diesem Kurzaufsatz stellen wir unsere Forschungen zur 1/RE-Katalyse vor.

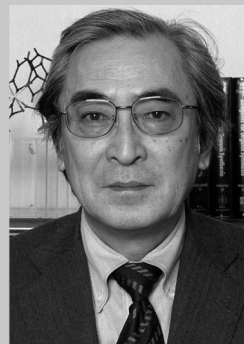
2. Asymmetrische Katalyse mit hoch koordinativen Substraten

2.1. Katalytische asymmetrische Aminierung

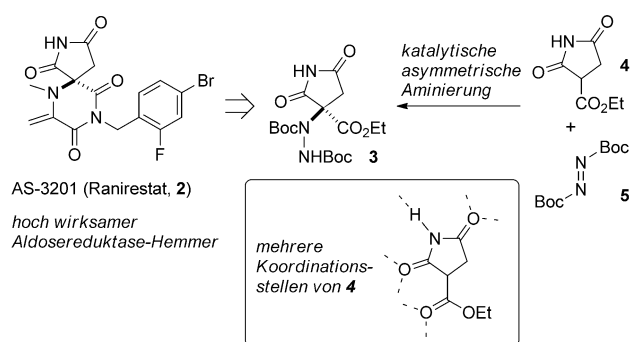
Unsere Untersuchung begann mit dem Projekt, eine effiziente enantioselektive Synthese des Wirkstoffkandidaten AS-3201 (Ranirestat, 2) zu entwickeln, eines von Dainippon Sumitomo Pharma entwickelten Aldosereduktase-Inhibitors für diabetische Neuropathie (Schema 1).^[17] Der anspruchsvolle Aufbau des im Spirosuccinimid-Ringsystem eingebetteten tetrasubstituierten Stereozentrums sowie die Aussicht auf klinische Tests regten uns dazu an, eine praktische enantioselektive Syntheseroute zu 2 zu entwerfen. Die enantioselektive Einführung des Stickstoffatoms schien der direkteste Weg zum Schlüsselintermediat 3 zu sein.^[18–22] Daher starteten wir mit einer katalytischen asymmetrischen Aminierung des Succinimid-Derivats 4, die sich jedoch als unerwartet schwierig erwies. Stickstoff-haltige Teilstrukturen sind in biologisch aktiven chiralen Verbindungen und Therapeutika weit verbreitet, und es gibt mehrere katalytische Systeme für diese spezifische Umwandlung unter Verwendung des Azodicarboxylats 5 als elektrophiles Aminierungsmittel. Allerdings ließ sich 4 nicht mit literaturbekannten Metall- und Organokatalysatoren aminieren. Bei allen Syntheseversuchen erhielten wir das Produkt 3 in weniger als 20 % ee,^[8,23] was wir der hoch koordinativen Natur des Succinimid-Derivats 4 zuschrieben, das mehrfache Koordinationsstellen für Metallkoordination und für Wasser-



Naoya Kumagai, geb. 1978, wuchs in Ibaraki (Japan) auf. Nach seiner Promotion in Pharmazie an der University of Tokyo im Jahr 2005 unter Anleitung von Prof. Masakatsu Shibasaki war er von 2005 bis 2006 Postdoktorand bei Prof. Stuart L. Schreiber an der Harvard University. 2006 kehrte er als Assistant Professor in die Gruppe von Prof. Shibasaki an der University of Tokyo zurück. Derzeit arbeitet er als leitender Wissenschaftler am Institute of Microbial Chemistry in Tokio. Er entwickelt dort neue Methoden in der asymmetrischen Katalyse und wendet sie auf bioinspirierte dynamische Prozesse an.

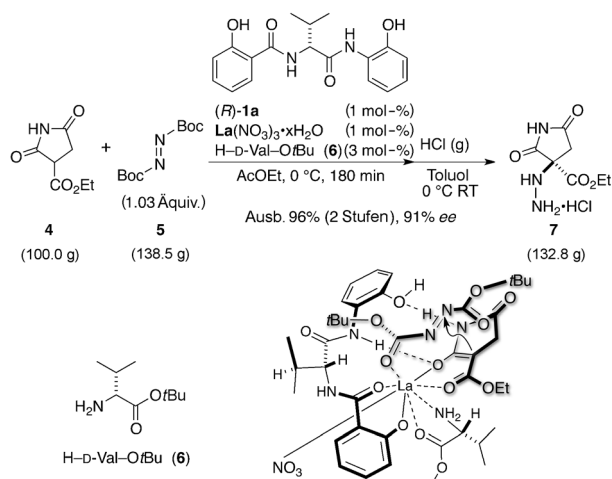


Masakatsu Shibasaki promovierte 1974 an der University of Tokyo bei Prof. Shun-ichi Yamada und absolvierte danach ein Postdoktorat bei Prof. E. J. Corey (Harvard University). 1977 wechselte er als Associate Professor an die Teikyo University. 1983 wurde er Gruppenleiter am Sagami Chemical Research Center und 1986 Professor an der Hokkaido University, bevor er 1991 als Professor zur University of Tokyo zurückkehrte. Zurzeit ist er Direktor des Institute of Microbial Chemistry in Tokio. Zu seinen wissenschaftlichen Interessen zählen die asymmetrische Katalyse und die medizinische Chemie biologisch relevanter Verbindungen.



Scheme 1. Retrosynthese von AS-3201 (Ranirestat, **2**) auf Basis der katalytischen asymmetrischen Aminierung des Succinimiderivats **4** und des Azodicarboxylats **5**.

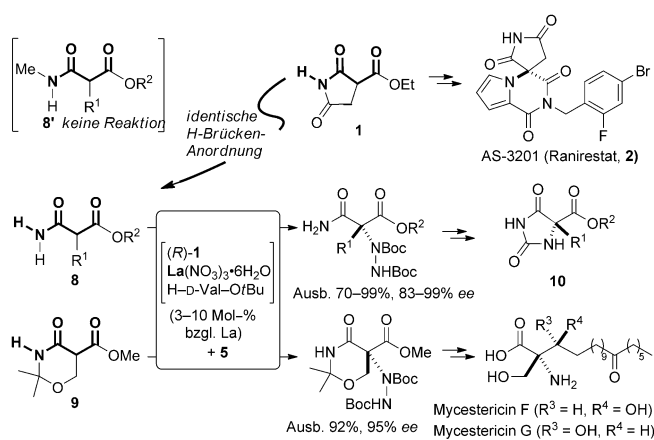
stoffbrücken enthält, multiple Koordinationsmuster aufweist und dadurch den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinträchtigt. Evaluierungen der Substratbandbreite in der asymmetrischen Katalyse umfassen im Allgemeinen recht einfache Substrate (wenig funktionelle Gruppen, kaum sterischer Anspruch usw.), und **4** könnte bezüglich der allgemeinen Kriterien für geeignete Substrate ein Sonderfall sein. Daher wendeten wir uns nun der Entwicklung eines neuen katalytischen Systems mit hohem Grad an Enantioselektivität für diese Substratklasse zu. Wir nahmen an, dass ein Metallkatalysator mit kooperativer Funktion von Metallkoordination und Wasserstoffbrücken vorteilhaft für das Erzielen hoher Enantioselektivität sein sollte. Hierbei wurde es als entscheidend angesehen, dass der Metallkomplex nicht starr, sondern flexibel und koordinativ dynamisch sein sollte, und so dazu führt, dass das Metallzentrum, der chirale Ligand und das Substrat durch Metallkoordination und Wasserstoffbrücken einen Übergangszustandskomplex bilden.^[24] Wir entwickelten den Diamidliganden (*R*)-**1a** mit zwei Phenolresten sowie mehreren Donor- und Akzeptorpositionen für Wasserstoffbrücken.^[23] Als Metallkationen wählten wir Seltenerdmetalle, da ein schneller Ligandenaustausch,^[25] eine hohe Koordinationszahl und mehrfache Koordinationsmodi geeignete Eigenschaften für unseren Zweck zu sein schienen (siehe Abbildung 1).^[9] Es ist eine Reihe von Seltenerdmetallen mit unterschiedlichen Ionenradien verfügbar, und ihre kleinen Abweichungen lassen sich dank der konformativen Flexibilität von **1a** nutzen, um verschieden angeordnete Übergangszustände mit stark variierenden chiroptischen Eigenschaften zu erzeugen. Unter Berücksichtigung der katalytischen Effizienz, Enantioselektivität und Kosten erwiesen sich letztlich ternäre Mischungen aus dem Amidliganden (*R*)-**1a**, $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ ($x = 3-5$) und *H*-D-Val-*O*tBu (**6**) als beste Katalysatoren für die asymmetrische Aminierung von **4** (Schema 2).^[8,26,27] (*R*)-**1a** ließ sich einfach aus D-Val über einen Chromatographie-freien Prozess herstellen; die Reaktion wurde in Gegenwart von nur 1 Mol-% Katalysator durchgeführt und lieferte das entsprechende Hydrazin-HCl-Salz **7** in 91% *ee* nach Entfernung der Boc-Gruppen unter sauren Bedingungen. Das primäre Amin *H*-D-Val-*O*tBu (**6**) erleichtert als Brønsted-Base nicht nur die Komplexbildung, sondern koordiniert auch selbst, was sich daran zeigt, dass die Struktur des zusätzlichenamins die Enantioselektivität deutlich be-



Scheme 2. Katalytische asymmetrische Aminierung von **4** mit nachfolgender Entfernung der Boc-Gruppen. Für den Übergangszustand wird ein Aggregat aus den Katalysatorkomponenten und den Substraten postuliert.

einflusst.^[8,26] Mechanistischen Studien zufolge befinden sich die drei Katalysatorkomponenten wahrscheinlich in einem dynamischen Gleichgewicht, wobei der dissoziierte Zustand dominiert; außerdem ordnen sie sich zusammen mit dem Substrat **4** und Azodicarboxylat **5** durch Metallkoordination und Wasserstoffbrückenbindung an und fördern so einen hoch enantioselektiven Reaktionsverlauf. Die stark negative Aktivierungsentropie, die aus einem Eyring-Diagramm erhalten wurde, ist in Einklang mit diesem Mechanismus.^[28]

Wie erwartet ist dieses katalytische System wirksam für Substrate mit spezifischer Wasserstoffbrückenanordnung. Die 1,3-Dicarbonylgruppe und das *trans*-Amid-Wasserstoffatom erwiesen sich als entscheidend für die Katalyse. Das primäre Amid **8** und das Lactam **9** hatten ein identisches Wasserstoffbrückenmuster, und ihre katalytische Aminierung verlief problemlos und hoch enantioselektiv (Schema 3). Für *N*-ungeschützte α -Alkoxy-carbonylamide **8**, die noch nie in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt worden sind,^[29,30]

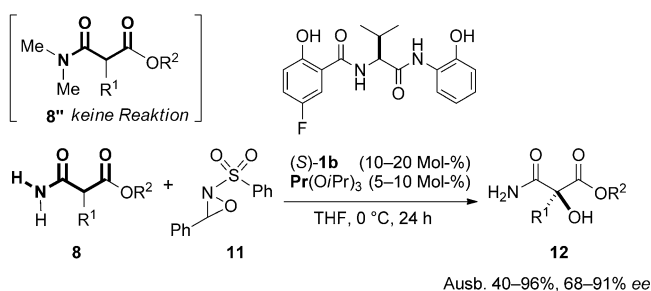


Scheme 3. Katalytische asymmetrische Aminierung von **8** und **9**, die identische Wasserstoffbrückenanordnungen aufweisen.

wurde das Auftreten mehrfacher Koordinationsmodi erwartet. Analoge Substrate ohne *trans*-Amid-Wasserstoffatom (**8'**) ergaben unter sonst gleichen Bedingungen keine Reaktion, ein Hinweis darauf, dass die Wasserstoffbrücke, an der dieses H-Atom beteiligt ist, eine entscheidende Rolle bei der Bildung des Übergangszustandskomplexes spielt. Der präparative Nutzen des katalytischen Systems zeigt sich an der Umwandlung dieser Aminierungsprodukte in AS-3201 (Ranirestat, **2**),^[8,23,26] enantiomerenangereicherte Hydantoinderivate **10**^[8] und Mycesterine.^[31] Die hohe Potenz und die voraussichtliche Nachfrage nach AS-3201 (**2**) sind von besonderer Bedeutung, und mehrere alternative enantioselective Syntheserouten wurden beschrieben.^[32] Unsere Syntheseroute wird derzeit in den USA und in Japan auf eine mögliche industrielle Produktion von **2** hin untersucht.

2.2. Katalytische asymmetrische Hydroxylierung

1/RE erwies sich als wirksames katalytisches System für die enantioselective Addition des aus ungeschützten α -Alkoxycarbonylamiden **8** mit *trans*-Amid-Wasserstoffatom erhaltenen Enolats. Unser nächstes Ziel war die enantioselective Einführung einer Sauerstoff-Funktionalität in diese Substratklasse. Das Davis-Oxaziridin **11** wurde als Elektrophil gewählt, und REs wurden durchmustert, um dasjenige mit dem günstigsten Übergangszustandskomplex zu finden.^[33–35] Dabei stellte sich Pr als das beste RE in Bezug auf Enantioselectivität heraus, und der fluorsubstituierte Ligand (*S*)-**1b** übertraf (*S*)-**1a**, wohl wegen einer leichten Veränderung der Struktur des Übergangszustands infolge sterischer Abstoßung und/oder störenden elektronischen Einflusses auf Wasserstoffbrücken (Schema 4).^[36] Wie erwartet wurde ein verwandtes Substrat ohne *trans*-Amid-Wasserstoffatom (**8'**) nicht von diesem katalytischen System erkannt.

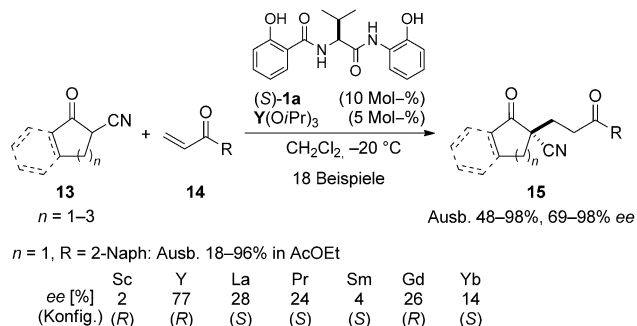


Schema 4. Katalytische asymmetrische Hydroxylierung von **8** mit Davis-Oxaziridin **11** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1b**/Pr.

2.3. Katalytische asymmetrische konjugierte Addition

α -Cyanketone **13** sind eine weitere Substratklasse, auf die sich das katalytische System **1/RE** anwenden lässt. Mit dem Ziel einer enantioselectiven Bildung quartärer All-Kohlenstoff-Zentren^[37] versuchten wir eine katalytische asymmetrische konjugierte Addition von **13** und Vinylketonen **14**.^[38,39] Für die Substratkombination 2-Cyancyclopentanone (**13a**) und 2-Naphthylvinylketon (**14a**) wurden REs hinsichtlich

einer divergenten Enantioselectivität in Bezug auf Enantioselectivitätsgrad und absolute Konfiguration durchmustert (Schema 5).^[40] Zwischen dem Ionenradius des RE und der beobachteten Enantioselectivität wurde kein klarer Zusam-



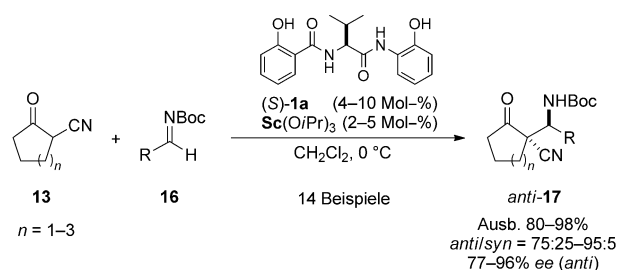
Schema 5. Katalytische asymmetrische konjugierte Addition von α -Cyanketon **13** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/Y.

menhang beobachtet, und es wurden chiroptisch unterschiedliche Übergangszustandskomplexe gebildet. Diese Beobachtung wurde durch die unterschiedlichen Zirkulardichroismus(CD)-Spektren von (*S*)-**1a**/RE-Lösungen untermauert. Die Reaktion in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/Y in CH_2Cl_2 war optimal und ergab das gewünschte Produkt **15** mit quartärem Stereozentrum in bis zu 98 % ee.

3. Umschaltung der Katalysatorfunktion

3.1. Katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion

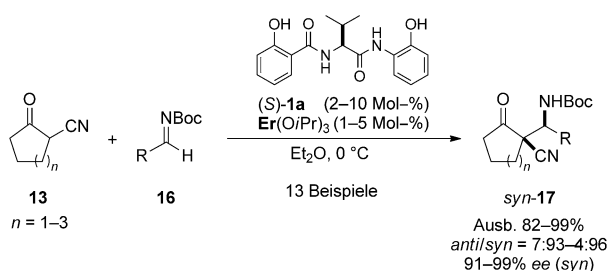
Die katalytische asymmetrische Mannich-Reaktion α -substituierter β -Ketoester findet immer mehr Beachtung für den Aufbau konsekutiver tri- und tetrasubstituierter Stereozentren.^[41,42] Die Reaktion mit α -Cyanketonen **13** ergibt die jeweiligen Produkte mit (geschützten) Amin-, Carbonyl- und Nitrilgruppen, was vorteilhaft für eine Reihe von Transformationen funktioneller Gruppen wäre. (*S*)-**1a**/Sc hat sich als effizienter Katalysator der Mannich-Reaktion von **13** mit *N*-Boc-geschützten Iminen **16** erwiesen und liefert das *anti*-Produkt **17** mit hoher Enantioselectivität (Schema 6).^[43] Die ¹H-NMR-spektroskopische Analyse ergab keine Hinweise auf die Bildung eines definierten Komplexes. Mischungen aus



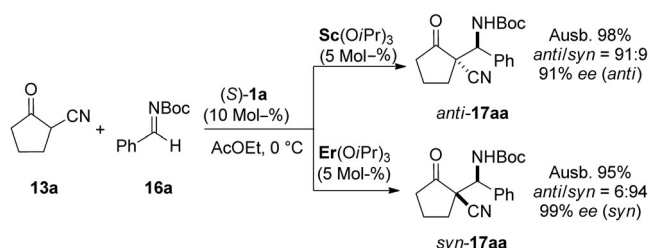
Schema 6. Katalytische asymmetrische *anti*-selektive Mannich-Reaktion von α -Cyanketon **13** mit *N*-Boc-geschützten Iminen **16** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/Sc.

$\text{Sc}(\text{O}i\text{Pr})_3$, (*S*)-**1a** und Substrat befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht und können sich durch Metallkoordination und Wasserstoffbrücken unter Bildung des Übergangsmetallkomplexes zusammenlagern.^[44] In der Tat besteht keine Notwendigkeit zur Vorabbildung eines Komplexes aus $\text{Sc}(\text{O}i\text{Pr})_3$ und (*S*)-**1a**. Ein identisches Reaktionsergebnis wurde für ein Eintopfverfahren erhalten, bei dem alle Katalysatorkomponenten und Substrate zur gleichen Zeit zugegeben wurden.

Ein besonders interessantes Merkmal dieses katalytischen Systems ist, dass eine leichte Veränderung im Ionenradius des RE zu unterschiedlichen Übergangszustandsstrukturen mit deutlich verschiedenen chiroptischen Eigenschaften führt. Bei der Mannich-Reaktion zeigte der Katalysator (*S*)-**1a**/Er eine sehr hohe katalytische Aktivität und lieferte bevorzugt die *syn*-Produkte **17** mit hoher Enantioselektivität (Schema 7).^[11] Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab CH_2Cl_2 und Diethylether als beste Lösungsmittel für die *anti*-selektive Reaktion mit (*S*)-**1a**/Sc bzw. die *syn*-selektive Reaktion mit (*S*)-**1a**/Er (Schemata 6 und 7). Auch Ethylacetat war ein geeignetes Lösungsmittel für diese Reaktionen, und die Diastereoselektivität veränderte sich allein bei Änderung des RE (Schema 8). CD-Spektren von (*S*)-**1a**/Sc und (*S*)-**1a**/Er in AcOEt-Lösung unterschieden sich voneinander, ein Hinweis auf die Bildung chiroptisch verschiedener Anordnungen.^[45–47]



Schema 7. Katalytische asymmetrische *syn*-selektive Mannich-Reaktion von α -Cyanketon **13** mit *N*-Boc-geschützten Iminen **16** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/Er.

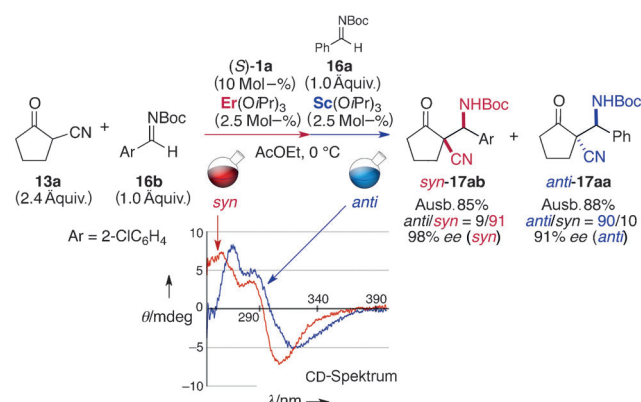


Schema 8. Umschaltung der Diastereoselektivität in einer Mannich-Reaktion in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/RE.

3.2. In-Situ-Umschaltung der Katalysatorfunktion

Allgemein werden Katalysatoren so entworfen, dass sie eine einzige katalytische Funktion unter einem einzigen Satz an Reaktionsbedingungen in einem einzigen Reaktionsgefäß

ausüben. Zwar kennt man einige wenige Beispiele für Katalysatoren, die unter verschiedenen Bedingungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, allerdings sind Katalysatoren auf Basis eines einzigen Metalls ebenso wie Organokatalysatoren nur selten dazu in der Lage, mehrfache, hoch enantioselektive Umwandlungen in einem einzigen Reaktionsmedium als Antwort auf einen externen Auslöser zu vermitteln.^[48,49] Ein Merkmal funktioneller Biomakromoleküle ist die nahtlose Verknüpfung ihrer strukturellen Dynamik mit ihrer funktionellen Diversität. Diese Beobachtung veranlasste uns zur Untersuchung der Funktionsänderung eines asymmetrischen Katalysators, dessen Eigenschaft der Funktionsumschaltung durch seine Konformations- und Komplexbildungsdynamik vorgegeben wird. Die Moleküldynamik findet aktuell großes Interesse auf den Gebieten der molekularen Selbstorganisation und molekularen Maschinen,^[50] erhält aber in der asymmetrischen Katalyse nicht die Beachtung, die ihr gebührt. Wir richteten unsere Aufmerksamkeit auf die Funktionsänderung eines asymmetrischen Katalysators während der Reaktion in einem einzigen Medium,^[49] wofür uns die Mannich-Reaktion in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/RE aus Abschnitt 3.1 geeignet schien. Kontrolllexperimente^[11] zeigten, dass 1) die (*S*)-**1a**/RE-Komplexe in einem dynamischen Gleichgewicht befindlich waren, 2) eine Katalysatormischung mit $\text{Sc}(\text{O}i\text{Pr})_3$ und $\text{Er}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ((*S*)-**1a**/Sc/Er = 4:1:1) eine *anti*-selektive Reaktion ähnlich wie der Katalysator (*S*)-**1a**/Sc selbst vermittelte und 3) das Muster im CD-Spektrum des Katalysators (*S*)-**1a**/Sc/Er fast identisch zu jenem des Katalysators (*S*)-**1a**/Sc ist. Diese Daten sprechen für eine In-Situ-Umschaltung der Funktion des asymmetrischen Katalysators (Schema 9).^[11] Zunächst wurde die Mannich-Reaktion von **13a** und **16b** in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/Er ausgeführt, wobei *syn*-**17ab** entstand. Nachdem **16b** aufgebraucht worden war, wurde $\text{Sc}(\text{O}i\text{Pr})_3$ zugegeben, um die Funktion hin zum *anti*-selektiven Katalysator (*S*)-**1a**/Sc umzuschalten, und ein weiteres Imin **16a** wurde hinzugefügt, um die *anti*-selektive Reaktion unter Bildung von *anti*-**17aa** auszuführen. Vor und nach der Zugabe von $\text{Sc}(\text{O}i\text{Pr})_3$ wurden CD-Spektren aufgenommen, wobei eine eindeutige Veränderung des Spektrums stattfand, ein Hinweis auf einen *anti*-selektiven Verlauf der Folgereaktion



Schema 9. In-situ-Funktionsumschaltung des asymmetrischen Katalysators in einer Mannich-Reaktion in Gegenwart des Katalysators (*S*)-**1a**/RE.

mit **16a**. Die Diastereo- und Enantioselektivität der Produkte **17ab** und **17aa** war so hoch wie jene bei den getrennten Reaktionen, und die Funktionsänderung des asymmetrischen Katalysators im Reaktionsverlauf wurde bestätigt.

4. Heterodimetallkatalyse

4.1. anti-Selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion

Das Hauptaugenmerk der vorigen Abschnitte lag auf der Entwicklung eines 1/RE-Katalysators mit einer einzigen RE-Quelle. Die offenkundige Erweiterung des katalytischen Systems bestand in der zusätzlichen Verwendung weiterer Metallquellen zur Herstellung eines Heterodimetallkatalysators. Wir entwickelten im Rahmen unseres Forschungsprogramms bezüglich einer *anti*-selektiven katalytischen asymmetrischen Nitroaldol(Henry)-Reaktion einen Nd/Na-Heterodimetallkatalysator.^[12,51] Während es zahlreiche Berichte über die katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion mit Nitromethan gibt,^[52,53] sind fortgeschrittene diastereoselektive Versionen mit anderen Nitroalkanen nur eingeschränkt einsetzbar;^[54] das erste erfolgreiche Beispiel für eine *anti*-selektive Reaktion stammt aus dem Jahr 2007.^[55–57] Wir vermuteten, dass der Amidligand **1** zur Aufnahme zweier verschiedener, kooperativ wirkender Metallzentren geeignet sein sollte. Wir nahmen an, dass durch eine geeignete Veränderung des Amidliganden die Bildung eines „erweiterten“ Übergangszustands gegenüber der Bildung seines „cyclischen“ Gegenstücks bevorzugt sein sollte, was die Entstehung von *anti*-Produkten begünstigen würde (Abbildung 3). Ein

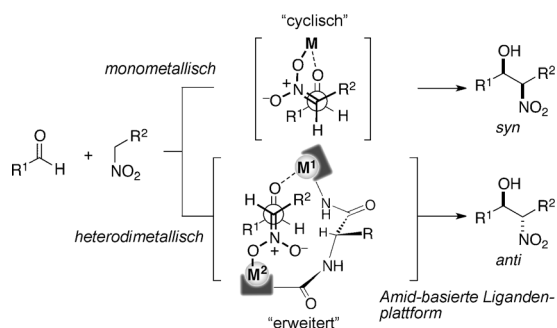
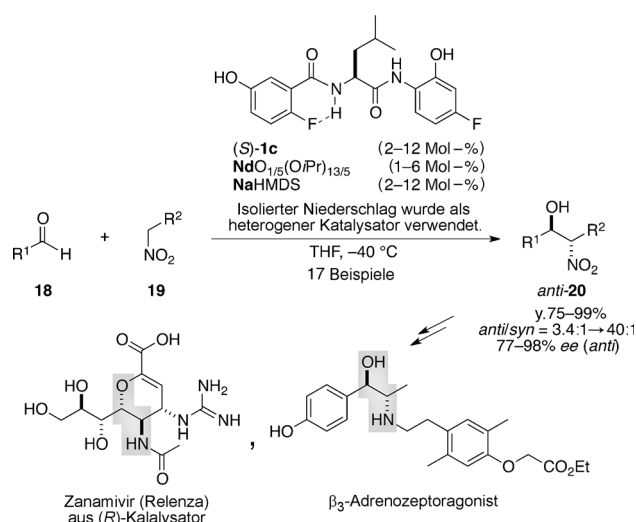


Abbildung 3. „Erweiterter“ Übergangszustand auf Basis des Heterodimetallkatalysators mit der Amid-basierten Ligandenplattform für *anti*-Selektivität.

neuer Amidligand **1c** wurde entwickelt, in dem eine Phenolgruppe von der *ortho*- zur *meta*-Position verschoben war und der zwei Fluorsubstituenten trug. Dieser Ligand zeigte eine hohe Effizienz in Kombination mit $[\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}i\text{Pr})_{13}]$ und NaHMDS (Schema 10).^[12,58] Der Fluorsubstituent an der *m*-Hydroxybenzamideinheit ist entscheidend für eine hohe Stereoselektivität. Wahrscheinlich schränkt die intramolekulare C-F...H-N-Wasserstoffbrücke die Rotation um die C-C-Bindung zwischen dem aromatischen Ring und der amidischen Carbonylgruppe ein^[59] und begünstigt so diejenige

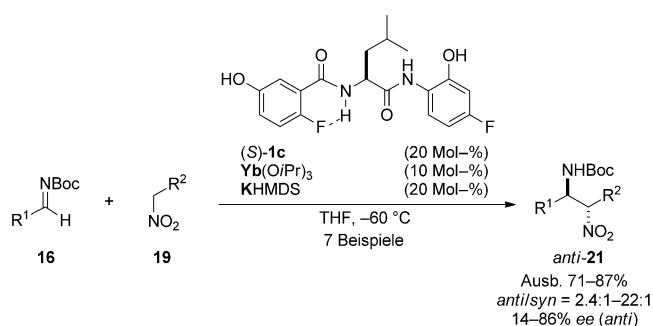


Schema 10. *anti*-Selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion in Gegenwart des heterogenen Heterodimetallkatalysators (*S*)-**1c**/Nd/Na.

Konformation, die für den erweiterten Übergangszustand geeignet ist. Das Mischen von (*S*)-**1c**, $[\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}i\text{Pr})_{13}]$ und NaHMDS in THF ergab einen Niederschlag, der durch Röntgenfluoreszenzanalyse (XRF) und Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AES) charakterisiert wurde und sich als eine (*S*)-**1c**/Nd/Na-Mischung im Verhältnis von 2:1:2 herausstellte. Dieser Niederschlag lässt sich als heterogener, lagerfähiger Heterodimetallkatalysator verwenden.^[60,61] Die Zentrifugierung und Isolierung des Niederschlags ermöglichte es uns, fehlerhafte Komplexe mit schlechter Stereoselektivität zu eliminieren. Mit 1–6 Mol-% Katalysator wurden verschiedene Aldehyde **18** und Nitroalkane **19** in die jeweiligen *anti*-1,2-Nitroalkanole **20** überführt.^[12] *anti*-1,2-Aminoalkohole, ein geläufiges Strukturmotiv in biologisch aktiven Verbindungen und Therapeutika, sind über eine einfache Reduktion der hier erhaltenen Nitroaldolprodukte zugänglich. Der **1c**/Nd/Na-Heterodimetallkatalysator fand Anwendung bei der enantioselektiven Synthese eines β_3 -Adrenozeptoragonisten sowie von Zanamivir (Relenza), einem klinisch eingesetzten Neuraminidase-Inhibitor.^[12,62]

4.2. anti-Selektive katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktion

Eine Änderung des Elektrophils vom Aldehyd **18** zum *N*-Boc-geschützten Imin **16** für eine katalytische asymmetrische Nitro-Mannich(Aza-Henry)-Reaktion erforderte eine andere Kombination von RE, Alkalimetall und (*S*)-**1c**.^[63–65] Die katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktion eröffnet einen raschen Zugang zu enantiomerenangereicherten 1,2-Diaminen, weswegen wir eine detaillierte Studie zur Identifizierung eines (*S*)-**1c**/Yb/K-Heterodimetallkatalysators unternahmen (Schema 11).^[13] (*S*)-**1c**/Yb/K ergab allerdings keinen Niederschlag, und die Stereoselektivität des erhaltenen

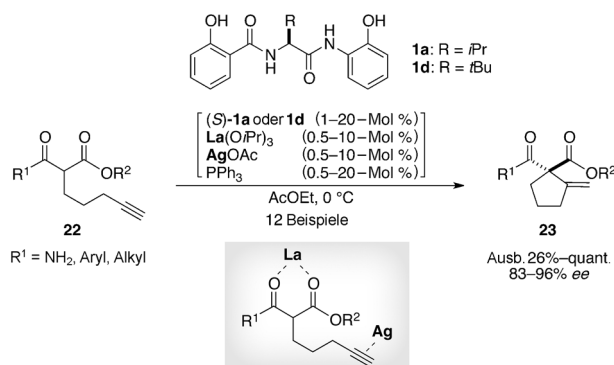


Schema 11. *anti*-Selektive katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktion in Gegenwart des Heterodimetallkatalysators (S)-1c/Yb/K.

nen Produkts **21** war schlechter als jene im Fall der Nitroaldolreaktion mit (S)-1c/Nd/Na.

4.3. Katalytische asymmetrische Conia-En-Reaktion

Die Entwicklung eines Heterodimetallkatalysators mit zwei Metallatomen, die unterschiedliche chemische Eigenschaften aufweisen, erweitert die Bandbreite der Dimetallkatalyse deutlich. Als nächstes wandten wir unsere Aufmerksamkeit von einem Dimetallsystem aus RE und Alkalimetall hin zu einem aus RE und π -acidischem Metall, in der Erwartung einer kooperativen Aktivierung eines 1,3-Dicarbonylpronucleophils und eines Alkinelektrophils. Unser Ziel war dabei eine katalytische asymmetrische Conia-En-Reaktion.^[66–68] Die zusätzliche Verwendung von AgOAc/PPh₃ zur Aktivierung der Alkingruppe im katalytischen (S)-1a/La-System lieferte einen effizienten Dimetallkatalysator für die Conia-En-Reaktion von **22** unter Bildung des gewünschten, enantiomerenangereicherten Produkts **23** (Schema 12).^[14] Wie in den Abschnitten 2.1 und 2.2 beschrieben, kann ein N-ungeschütztes α -Alkoxy-carbonylamid in diesem katalytischen System verwendet werden. Fehlte (S)-1a/La oder AgOAc/PPh₃, fand keine Reaktion statt, weshalb die kooperative Wirkung dieser Komponenten entscheidend für einen Erfolg sein dürfte. In einigen Fällen war der aus *L*-tert-Butylglycin erhaltene Amidligand (S)-1d enantioselektiver als (S)-1a.



Schema 12. Katalytische asymmetrische Conia-En-Reaktion in Gegenwart des Heterodimetallkatalysators (S)-1/La/Ag/PPh₃.

5. Heterochirale Aggregation

Die starke und einzigartige Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung des Amidliganden **1** zeigt sich an einer sehr interessanten lösungsmittelabhängigen heterochiralen Aggregation.^[15,16,69] Das Hauptaugenmerk dieses Kurzaufsatzes liegt auf der asymmetrischen Katalyse, und Aggregationsphänomene sprengen den thematischen Rahmen; wir wollen aber kurz die Aggregationseigenschaften des Amidliganden **1** skizzieren. Während das Mischen von (R)-1a und (S)-1a in Alkohol- und Etherlösungen eine homogene, racemische Lösung ergibt, bildet sich beim Mischen von (R)-1a und (S)-1a in halogenierten Lösungsmitteln ein Niederschlag des heterochiralen Aggregats (Abbildung 4a). Die röntgenkris-

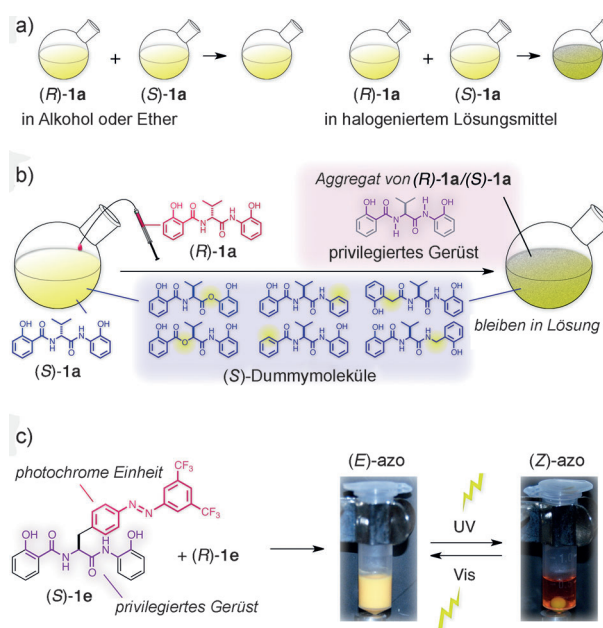


Abbildung 4. Heterochirale Aggregation von Amidligand **1**. a) Lösungs-mittelabhängige heterochirale Aggregation. b) Spezifische Aggregation von (R)-1a und (S)-1a in Gegenwart strukturverwandter Moleküle. c) Reversible heterochirale Aggregation des photochromen Diamids **1e**.

tallographische Analyse des Aggregats in CHCl₃ zeigte, dass sich (R)-1a und (S)-1a alternierend unter Bildung einer engen Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung anordnen. Die heterochirale Aggregation ist hoch spezifisch für die Wasserstoffbrücken-Anordnung von **1a**; in einem Ensemble von acht strukturell verwandten Molekülen bildeten (R)-1a und (S)-1a zuverlässig das unlösliche heterochirale Aggregat, während die anderen Moleküle in Lösung blieben, was darauf schließen lässt, dass die Diamideinheit und die beiden Phenolgruppen ein privilegiertes Gerüst für die heterochirale Aggregation sind (Abbildung 4b).^[14] Im Fall des photochromen Amidliganden **1e**, der aus einer Azobenzoleinheit und dem privilegierten Gerüst besteht, ließ sich die heterochirale Aggregation reversibel durch UV/Vis-Bestrahlung beeinflussen (Abbildung 4c).^[15,70] Hat das Azobenzol eine *E*-Konfiguration, bildet **1e** ein heterochirales Aggregat wegen der Entstehung des privilegierten Wasserstoffbrückengerüsts.

Bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 365 nm isomerisiert die *E*-Form von Azobenzol zur *Z*-Form, was die Wasserstoffbrücken schwächt und so zur Dissoziation des unlöslichen Aggregats sowie zur Bildung einer homogenen Lösung führt. Die Reisomerisierung zur *E*-Form durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht bei einer Wellenlänge über 422 nm führte zur heterochiralen Aggregation, und dieser Prozess lässt sich wiederholen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben ein katalytisches System entwickelt, das auf einem Amidliganden **1** und einem Seltenerdmetall (RE) beruht und in dem sich die Metall-Ligand-Komplexbildung in einem dynamischen Gleichgewicht befindet, wobei der dissoziierte Zustand dominiert. **1**/RE ist kein vorab gebildeter Metallkomplex, sondern ordnet sich, unterstützt durch Metallkoordination und Wasserstoffbrücken, zusammen mit Substraten zu einem organisierten Übergangszustand an und erhält so seine katalytische Funktion. Die charakteristischen Eigenschaften des katalytischen Systems fanden Anwendung bei der asymmetrischen Katalyse von Reaktionen mit hoch koordinativen Substraten sowie beim Umschalten der Katalysatorfunktion. Das katalytische System **1**/RE kann zusätzliche Metalle aufnehmen, um so einen Heterodimetallkatalysator zu erhalten, was seinen Nutzen noch erweitert. Eine signifikante Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung wird belegt durch die heterochirale Aggregation des Liganden selbst, und in neueren Arbeiten ist es gelungen, diesen Aggregationsprozess durch Lichtbestrahlung reversibel zu gestalten. Weitergehende Forschungen konzentrieren sich derzeit auf die asymmetrische Katalyse mit **1**/RE-Komplexen sowie auf Katalysatoren, die ihre Funktion infolge einer reversiblen Aggregation umschalten können.

Wir danken den Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe, deren Namen im Literaturteil aufgeführt sind. Besonderer Dank gilt Dr. Tomoyuki Mashiko, Dr. Tatsuya Nitabaru und Noriko Takahashi für ihre Arbeiten in der Anfangsphase dieses Projekts. Finanzielle Unterstützung gewährten MEXT KAKENHI (Förder-Nr. 15002003, 20200053) und JSPS KAKENHI (Förder-Nr. 20229001, 19790008).

Eingegangen am 15. August 2012

Online veröffentlicht am 23. November 2012

Übersetzt von Dr. Jens Ackermann, Birkenau

- [1] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, A. H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, A. H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2003** (Supplement I); b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York **2000**; c) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: K. Mikami, K. Lautens), Wiley, Hoboken, **2007**; d) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**; e) E. J. Corey, L. Kürti, *Enantioselective Chemical Synthesis*, Direct Book Publishing, Dallas, **2010**.
- [2] Neuere Übersichtsartikel über Organokatalyse: a) *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; d) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; e) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304; f) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 395–456; g) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227.
- [3] Dagegen wurden verschiedene Arten von konformativ flexiblen Organokatalysatoren entwickelt; siehe Lit. [2], zit. Lit. Ausgewählte Beispiele: a) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643; b) J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116; c) X. Han, J. Kwiatkowski, X. Feng, K.-W. Huang, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7604; d) Y. Gao, Q. Ren, L. Wang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13068; e) A. M. Flock, A. Krebs, C. Bolm, *Synlett* **2010**, 1219; f) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364; g) J. Luo, H. Wang, X. Han, L.-W. Xu, J. Kwiatkowski, K.-W. Huang, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1861; h) W. Huang, C. Peng, L. Guo, R. Hu, B. Han, *Synlett* **2011**, 2981; Übersichtsartikel: i) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7777.
- [4] Beispiel für die Wichtigkeit der Katalysatorflexibilität bei der metallbasierten enantioselektiven Katalyse: a) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, S. S. Elizabeth, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2008**, *456*, 933; hervorragende zweizählige chirale Liganden, die leichte Konformationsänderungen von Metallkomplexen ermöglichen: b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; c) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [5] Ausgewählte Beispiele für asymmetrische Katalyse durch konformativ dynamische Katalysatoren auf Peptidbasis: a) S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629; b) M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6967; c) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67.
- [6] Neuere Übersichtsartikel über die asymmetrische Katalyse mit kleinen Peptiden: a) A. H. Hoveyda, A. W. Hird, M. A. Kacprzynski, *Chem. Commun.* **2004**, 1779; b) J. T. Blank, S. J. Miller, *Biopolymers* **2006**, *84*, 38; c) E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759; ausgewählte Beispiele für enantioselektive Katalysatoren aus konformativ dynamischen Peptidliganden und Metallkationen: d) A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14988; e) L. C. Wieland, H. Deng, M. C. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453; f) P. Fu, M. C. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530.
- [7] Andere Beispiele für asymmetrische Katalyse mit Seltenerdmetall/Amidligand-Katalysatoren: a) A. Nishida, M. Yamanaka, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1555; b) Y. Sudo, D. Shirasaki, S. Harada, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12588.
- [8] T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990.
- [9] a) *Lanthanide and Actinide Chemistry* (Hrsg.: S. Cotton), Wiley, Hoboken, **2006**; Übersichtsartikel: b) H. C. Aspinall, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807; c) H. Tsukube, S. Shinoda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2389; d) D. Parker, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 156; e) L. Di Bari, P. Salvadori, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2854, zit. Lit.
- [10] Übersichtsartikel über kooperative Katalyse: Lewis-Säure/Brønsted-Base: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; b) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760; Lewis-Säure/Lewis-Base: c) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M.

- Shibasaki, *Synlett* **2005**, 1491; d) D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655; Lewis-Säure/Brønsted-Säure und Lewis-Säure/Lewis-Säure: e) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; f) H. Yamamoto, K. Futatsugi in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; neuere ausgewählte Beispiele für Kooperativität bei der Übergangsmetall- und Organokatalyse: g) C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967; h) T. Yang, A. Ferrali, F. Sladojevich, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140; i) I. Usui, S. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453; j) A. Yoshida, M. Ikeda, G. Hattori, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592.
- [11] A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779.
- [12] a) T. Nitabar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272; b) T. Nitabar, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.
- [13] T. Nitabar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Molecules* **2010**, *15*, 1280.
- [14] A. Matsuzawa, T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7616.
- [15] A. Matsuzawa, A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5036.
- [16] A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2137.
- [17] a) T. Negoro, M. Murata, S. Ueda, B. Fujitani, Y. Ono, A. Kuromiya, M. Komiya, K. Suzuki, J.-I. Matsumoto, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118; b) M. Kurono, I. Fujiwara, K. Yoshida, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8216; c) V. Bril, R. A. Buchanan, *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2369; d) M. Kurono, A. Fujii, M. Murata, B. Fujitani, T. Negoro, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 338; e) N. Giannoukakis, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2006**, *7*, 916; f) T. Matsumoto, Y. Ono, M. Kurono, A. Kuromiya, K. Nakamura, V. Bril, *J. Pharmacol. Sci.* **2008**, *107*, 231.
- [18] Allgemeine Übersichtsartikel: a) J.-P. Genet, C. Greck, *Synlett* **1997**, 741; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747.
- [19] Übersichtsartikel über die katalytische asymmetrische elektrophile Aminierung von Carbonylverbindungen: a) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975; b) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377; c) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292; d) C. Cativiela, M. Ordóñez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1.
- [20] Erste Beispiele für die katalytische asymmetrische α -Aminierung von Carbonylverbindungen: a) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452; b) D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595.
- [21] Ausgewählte Beispiele unter Verwendung von Metallkatalysatoren: a) M. Marigo, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367; b) S. Ma, N. Jiao, Z. Zheng, Z. Ma, Z. Lu, L. Ye, Y. Deng, G. Chen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2193; c) C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Lapponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gabe, *Chem. Commun.* **2005**, 5115; d) L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5772; e) Y. K. Kim, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4565; f) J. Comelles, A. Pericas, M. Moreno-Mañas, A. Vallribera, G. Drudis-Solé, A. Lledos, T. Parella, A. Roglans, S. García-Granda, L. Rocas-Fernández, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2077; g) Y. Hasegawa, M. Watanabe, I. D. Gridnev, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2158; h) J. Y. Mang, D. G. Kwon, D. Y. Kim, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 259; i) T. Ikariya, I. D. Gridnev, *Chem. Rec.* **2009**, *9*, 106; j) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, K. Shen, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6632; k) S. Mouri, Z. Chen, H. Mitsunuma, M. Furutachi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255; l) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596.
- [22] Ausgewählte Beispiele mit Organokatalysatoren: a) S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120; b) P. M. Pihko, A. Pohjakallio, *Synlett* **2004**, 2115; c) X. Liu, X. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167; d) X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *Synlett* **2006**, 137; e) M. Terada, M. Nakano, H. Ube, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16044; f) Y. Liu, R. Melgar-Fernandez, E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1522; g) S. H. Jung, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5527; h) R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466; i) Q. Lan, X. Wang, R. He, C. Ding, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3280; j) X. Liu, B. Sun, L. Deng, *Synlett* **2009**, *10*, 1685; k) L. Cheng, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3874; l) H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 202; m) X. Han, F. Zhong, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2778; n) T. Bui, G. Hernández-Torres, C. Milite, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5696.
- [23] T. Mashiko, K. Hara, D. Tanaka, Y. Fujiwara, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342.
- [24] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154; b) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853; c) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488; d) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369; e) Y.-R. Zheng, H.-B. Yang, K. Ghosh, L. Zhao, P. J. Stang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7203; f) J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151; neuere Beispiele für kooperative Katalyse mit Übergangsmetallkatalysatoren und Wasserstoffbrücken: g) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946; h) L. Diab, T. Šmejkal, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022; i) T. Šmejkal, D. Gribkov, J. Geiger, M. Keller, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2470; j) D. Fuchs, G. Rousseau, L. Diab, U. Gellrich, B. Breit, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2178.
- [25] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.
- [26] a) T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2725; b) M. Shibasaki, N. Kumagai, T. Mashiko, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2009**, *12*, 862.
- [27] Die Kosten von $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x=3-5$) betragen €261,5/500 g. Der Clarke-Wert von Lanthan ist 0,0018, das damit fast ebenso häufig ist wie Zink (0,004) oder Bor (0,001). H-D-Val-OrBu (6) lässt sich durch Abtrennung zurückgewinnen.
- [28] a) H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107; b) M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875; Verwendung der Eyring-Auftragung in der asymmetrischen Katalyse: c) N. S. Josephsohn, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594.
- [29] Katalytische asymmetrische Fluorierung N-unsubstituierter α -tert-Butoxycarbonyllactame: a) T. Suzuki, T. Goto, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246; eine zum Teil erfolgreiche 1,4-Reduktion eines ungesättigten primären Amids und die nachfolgende enantioselektive Protonierung durch einen asymmetrischen Katalysator (1 Beispiel, 50% ee): b) Y. Ohtsuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 967; Übersichtsartikel über enzymatische kinetische Racematspaltung primärer Amide: c) M.-X. Wang, *Top. Catal.* **2005**, *35*, 117, zit. Lit.
- [30] Diastereoselektive Reaktionen mit N-unsubstituierten α -Alkoxy-carbonylamiden als Substraten: a) M. C. Kozłowski, E. S. DiVirgilio, K. Malolanarasimhan, C. A. Mulrooney, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3599; katalytische Transformationen mit N-unsubstituierten α -Alkoxy-carbonylamiden: b) J. Zhang,

- K. D. Sarma, T. T. Curran, D. T. Belmont, J. G. Davidson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5890.
- [31] a) F. Berhal, S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1915; Isolierung und Totalsynthese von Mycetericin F oder G: b) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 216; c) S. Sasaki, R. Hashimoto, M. Kiuchi, K. Inoue, T. Ikumoto, R. Hirose, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, T. Fujita, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 420; d) T. Fujita, N. Hamamichi, M. Kiuchi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, K. Inoue, R. Hirose, M. Yoneta, S. Sasaki, K. Chiba, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 846; e) T. Fujita, N. Hamamichi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, M. Kiuchi, M. Node, R. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8599; f) K. Shibata, K. Shingu, V. P. Vassilev, K. Nishide, T. Fujita, M. Node, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2791.
- [32] a) T. Watanabe, T. Kawabata, *Heterocycles* **2008**, *76*, 1593; b) B. M. Trost, M. Osipov, G. Dong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1276. Siehe auch Lit. [22h].
- [33] Aktuelle Übersichtsartikel über die katalytische asymmetrische α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen: a) H. Yamamoto, M. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 595; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartori, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; c) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Molecules* **2010**, *15*, 917, zit. Lit.
- [34] Katalytische asymmetrische Hydroxylierung von β -Ketoestern: a) M. R. Acocella, O. G. Mancheño, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8165; b) C. Bonaccorsi, M. Althaus, C. Becker, A. Togni, A. Mezzetti, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 391; c) P. Y. Toullec, C. Bonaccorsi, A. Mezzetti, A. Togni, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5810; d) T. Ishimaru, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488; e) D. S. Reddy, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 803; f) M. Lu, D. Zhu, Y. Lu, X. Zeng, B. Tan, Z. Xu, G. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4562; g) A. M. R. Smith, D. Billen, K. K. (M.) Hii, *Chem. Commun.* **2009**, 3925; teilweise erfolgreiche Beispiele: h) B. Gong, Q. Meng, T. Su, M. Lian, Q. Wang, Z. Gao, *Synlett* **2009**, *16*, 2659; i) J.-J. Jiang, J. Huang, D. Wang, M.-X. Zhao, F.-J. Wang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 794; j) A. M. R. Smith, H. S. Rzepa, A. J. P. White, D. Billen, K. K. (M.) Hii, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.
- [35] a) F. A. Davis, U. K. Nadir, E. W. Kluger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 25; b) F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000; c) F. A. Davis, B.-C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
- [36] S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2140.
- [37] a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591; c) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363; d) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; e) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.
- [38] Allgemeine Übersichtsartikel zur katalytischen asymmetrischen konjugierten Addition: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 0171; b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; c) M. Kanai, M. Shibasaki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 569; d) M. Yamaguchi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **2003**, Suppl. 1, S. 151; e) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221; f) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688; g) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- [39] Ausgewählte Beispiele für die katalytische asymmetrische konjugierte Addition α -substituierter α -Cyancarbonyl-Pronucleophile für die Bildung quartärer Stereozentren: a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204; c) M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313; d) H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948; e) K. Takenaka, M. Minakawa, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12273; f) T.-Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319; g) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; h) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038; i) M. Bell, T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3053; j) F. Marini, S. Sternativo, F. Del Verme, L. Testaferri, M. Tiecco, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1801; k) H. Li, J. Song, L. Deng, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3139; Übersichtsartikel: l) S. Jautze, R. Peters, *Synthesis* **2010**, 365.
- [40] Y. Kawato, N. Takahashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1484.
- [41] Aktuelle Beispiele für direkte Mannich-Reaktionen mit unmodifizierten Pronucleophilen: a) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2089; b) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; allgemeine Übersichtsartikel über katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen: c) S. Kobayashi, M. Ueno in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Suppl. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2003**, Kap. 29.5, S. 143; d) G. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541; e) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis* **2010**, 3785; f) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
- [42] Ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen zum Aufbau quartärer Stereozentren: a) M. Marigo, A. Kjærsgaard, K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359; b) Y. Hamashima, N. Sasamoto, D. Hotta, H. Somei, N. Umehayashi, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525; c) A. Ting, S. Lou, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003; d) A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191; e) Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Yoshizumi, Y. Takemoto, *Synthesis* **2007**, 2571; f) Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170; g) M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858; h) M. Hatano, T. Horibe, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3502; ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen zum Aufbau tertiärer Stereozentren: i) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; j) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256; k) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048; l) N. Sasamoto, C. Dubs, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010; m) T. Poisson, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963.
- [43] A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630.
- [44] Die Reaktion wird in Gegenwart von (S)-**1a** beschleunigt, was darauf schließen lässt, dass Wasserstoffbrückenbindung die Reaktion fördert und die Stereodiskriminierung im Übergangszustand verbessert. Wasserstoffbrücken in Katalysatoren auf Peptidbasis: a) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496; b) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653; c) C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6707, zit. Lit.

- [45] Allgemeiner Übersichtsartikel über die Umkehrung der Enantioselektivität mithilfe einer einzigen chiralen Quelle: T. Tanaka, M. Hayashi, *Synthesis* **2008**, 3361, zit. Lit.
- [46] Erwähnenswertes Beispiel für einen asymmetrischen Katalysator, der abhängig von seinem Aggregationszustand ein scharfes Umschalten der Enantioselektivität zeigt: N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768.
- [47] Ausgewählte Beispiele für die Umkehrung der Enantioselektivität durch unterschiedliche Metalle: a) Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics* **1995**, *14*, 5486; b) D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859; c) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130; d) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908; e) F. Bertozzi, M. Pineschi, F. Macchia, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2703; f) D. M. Du, S. F. Lu, T. Fang, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712; durch Additive: g) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083; h) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483; i) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3213; j) B. M. Trost, A. Fettes, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660; k) F. Lutz, T. Igarashi, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12206; l) J. Mao, Z. Zhang, R. Wang, F. Wu, S. Lu, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *225*, 33; durch die Temperatur: m) M. P. Sibi, U. Gorikuntti, M. Liu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8357; n) C. P. Casey, S. C. Martins, M. A. Fagan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5585; durch das Lösungsmittel: o) M. Kanai, K. Koga, K. Tomioka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1248; p) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7321; q) J. Zhou, M. C. Ye, Z. Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483; r) S. Arseniyad, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3314; andere: s) N. Nomura, Y. C. Mermet-Bouvier, T. V. RajanBabu, *Synlett* **1996**, 745; t) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murray, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; u) D. S. Clyne, Y. C. Mermet-Bouvier, N. Nomura, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7601; v) R. Kuwano, M. Sawamura, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2571; w) O. Kitagawa, S. Matsuo, K. Yotsumoto, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2524; x) Z. Shao, J. Wang, K. Ding, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2375.
- [48] Aktuelle Übersichtsartikel über künstliche, schaltbare An/Aus-Katalysatoren, die durch Bestrahlung mit Licht und einen allosterischen Effektor reguliert werden: a) L. Kovbasyuk, R. Krämer, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3161; b) R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054; c) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 114; d) A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19; e) Z. Dai, J. Lee, W. Zhang, *Molecules* **2012**, *17*, 1247.
- [49] Wichtigste Beispiele für schaltbare An/Aus-Katalysatoren: a) X. Tian, C. Cassani, Y. Liu, A. Moran, A. Urakawa, P. Galzerano, E. Arceo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934; b) J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, *331*, 1429.
- [50] Aktuelle Übersichtsartikel über molekulare Maschinen und Schalter: a) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348; b) W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 25; c) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72; d) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines*, 2. Aufl., Wiley, Weinheim, **2008**; e) J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802; f) J. Michl, E. C. H. Sykes, *ACS Nano* **2009**, *3*, 1042; g) C. S. Vogelsberg, M. A. Garcia-Garibay, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1892.
- [51] Übersichtsartikel über kooperative Dimetallkatalysatoren: a) *Multimetallic Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Shibasaki, Y. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269; c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2027.
- [52] L. Henry, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
- [53] Übersichtsartikel: a) M. Shibasaki, H. Gröger in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1075–1090; b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915; c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442; d) M. Shibasaki, H. Gröger, M. Kanai in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Suppl. 1* (E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **2004**, S. 131–133; e) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315; f) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561; g) S. E. Milner, T. S. Moody, A. R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3059.
- [54] Ausgewählte Beispiele für syn-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen: a) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388; b) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894; c) T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595; d) Y. Sohtome, N. Takemura, K. Takada, R. Takagi, T. Iguchi, K. Nagasawa, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1150; e) T. Arai, R. Takashita, Y. Endo, M. Watanabe, A. Yanagisawa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903; teilweise erfolgreiche Beispiele für syn-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen: f) J. Yoshimoto, C. A. Sandoval, S. Saito, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1294; g) H. Y. Kim, K. Oh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5682.
- [55] D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- [56] Andere Beispiele für anti-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen: a) S. Handa, K. Nagawa, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3230; b) D. Uraguchi, S. Nakamura, T. Ooi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562; c) K. Lang, J. Park, S. Hong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1620.
- [57] Teilweise erfolgreiche Beispiele für anti-selektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen: a) G. Blay, L. R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725; b) H. Ube, M. Terada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3895; c) A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313; d) G. Blay, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3058; anti-selektive Nitroaldolreaktion von Benzaldehyd, katalysiert durch Hydroxynitril-Lyase: e) T. Purkharthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skranc, D. Mink, H. Griengl, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454; f) M. Gruber-Khadjawi, T. Purkharthofer, W. Skranc, H. Griengl, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1445.
- [58] Synthese und Charakterisierung von $[\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}i\text{Pr})_{13}]$: M. Kritikos, M. Moustiakimov, M. Wijk, G. Westin, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 1931, zit. Lit. Während wegen des ungeordneten Aggregationszustands von $\text{Nd}(\text{O}i\text{Pr})_3$ die Komplexbildung möglicherweise unvollständig ist, wurde mit $[\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}i\text{Pr})_{13}]$, das eine μ -Oxo-Isopropoxidbrücke enthält, eine reproduzierbare Bildung des gewünschten Komplexes erwartet. $[\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}i\text{Pr})_{13}]$ ist erhältlich von Kojundo Chemical Co. Ltd.; <http://www.kojundo.co.jp/English/index.html>, Fax: (+81) 49-284-1351, e-mail: sales@kojundo.co.jp.
- [59] a) X. Zhao, X.-Z. Wang, X.-K. Jiang, Y.-Q. Chen, Z.-T. Li, G. J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15128; b) C. Li, S.-F. Ren, J.-

- L. Hou, H.-P. Yi, S.-Z. Zhu, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5725; c) C. Li, Y.-Y. Zhu, H.-P. Yi, C.-Z. Li, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, Y.-H. Yu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9990; d) Y.-Y. Zhu, J. Wu, C. Li, J. Zhu, J.-L. Hou, C.-Z. Li, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1490; e) K. Tomita, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Biopolymers* **2008**, *90*, 503.
- [60] Aktuelle Übersichtsartikel über chirale Katalysatoren, die in Metall-organische Gerüste eingebaut sind: a) A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *115*, 473; b) O. M. Yaghi, H. Li, C. Davis, D. Richardson, T. L. Groy, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 474; c) P. J. Hagerman, D. Hagerman, J. Zubietta, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2638; d) A. J. Blake, N. R. Champness, P. Hubberstey, W.-S. Li, M. A. Withersby, M. Schroder, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *183*, 117; e) B. Moulton, M. J. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629; f) B. Kesanli, W. B. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 305; g) M. Studer, H. U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45; h) O. M. Yaghi, M. O'Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudy, J. Kim, *Nature* **2003**, *423*, 705; i) L. X. Dai, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5726; j) T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4863.
- [61] Ausgewählte, bedeutende Beispiele für „freistehende“ chirale Katalysatoren, darunter Metall-organische Gerüste: a) T. Sawaki, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4793; b) J. S. Seo, D. Whang, H. Lee, S. I. Jun, J. Oh, Y. J. Jeon, K. A. Kim, *Nature* **2000**, *404*, 982; c) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11490; d) S. Takizawa, H. Somei, D. Jayaprakash, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5711; e) H. Guo, X. Wang, K. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2009; f) Y. Liang, Q. Jing, X. Li, L. Shi, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694.
- [62] T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1644.
- [63] Übersichtsartikel über katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktionen: a) B. Westermann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151; b) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401.
- [64] Ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktionen in Gegenwart von Metallkatalysatoren: a) K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504; b) K.-I. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 0980; c) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992; d) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843; e) A. Lee, W. Kim, J. Lee, T. Hyeon, B. M. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2595; f) J. C. Anderson, G. P. Howell, R. M. Lawrence, C. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665; g) B. M. Trost, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023; h) S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.
- [65] Ausgewählte Beispiele für katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Reaktionen in Gegenwart von Organokatalysatoren: a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466; b) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466; c) C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499; d) M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110; e) C.-J. Wang, X.-Q. Dong, Z.-H. Zhang, Z.-Y. Xue, H.-L. Teng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606; f) C. Rampalakos, W. D. Wulff, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785; g) K. Takada, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345; h) B. M. Nugent, Y. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418; i) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622; j) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731; k) E. Gomez-Bengoia, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955; l) X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096.
- [66] R. Bloch, P. Le Perche, F. Rouessac, J. M. Conia, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5971.
- [67] Übersichtsartikel: J. M. Conia, P. Le Perche, *Synthesis* **1975**, 1.
- [68] Beispiele für katalytische asymmetrische Conia-En-Reaktionen: a) B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168; b) Lit. [10h]; c) S. Suzuki, E. Tokunaga, D. S. Reddy, T. Matsumoto, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4131.
- [69] Heterochirale Assoziation von Metallkomplexen: a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; b) M. A. Masood, E. J. Enemark, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 973; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 928; c) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 1397; d) T. W. Kim, M. S. Lah, J.-I. Hong, *Chem. Commun.* **2001**, 743; e) I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1488; f) C. G. Claessens, T. Torres, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14522; g) T. J. Burchell, R. J. Puddephatt, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 650; h) A. Rang, M. Nieger, M. Engeser, A. Lützen, C. A. Schalley, *Chem. Commun.* **2008**, 4789; i) K. Schöber, H. Zhang, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12310.
- [70] Modulation des Wasserstoffbrückenmusters durch Bestrahlung mit Licht: a) S. Shinkai, K. Murata, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 485; b) M. Moriyama, N. Mizoshita, T. Yokota, K. Kishimoto, T. Kato, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1335; c) M. Moriyama, N. Mizoshita, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 962; d) J. J. D. de Jong, P. van Rijn, T. D. Tiemersma-Wegeman, L. N. Lucas, W. R. Browne, R. M. Kellogg, K. Uchida, J. H. van Esch, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8324; e) M. T. W. Milder, J. L. Herek, J. Areephong, B. L. Feringa, W. R. Browne, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 7717; f) J. del Barrio, R. M. Tejedor, L. S. Chinelatto, C. Sánchez, M. Piñol, L. Oriol, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 1714; g) M. Herder, M. Pätz, L. Grubert, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 460; h) H. Jin, Y. Zheng, Y. Liu, H. Cheng, Y. Zhou, D. Yan, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10352.