

# Induktion von Asymmetrie durch Aminosäuren

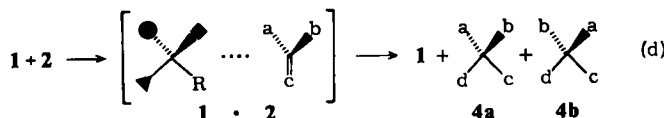
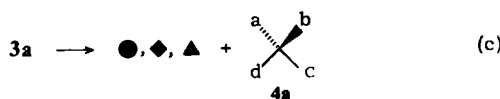
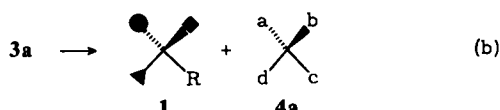
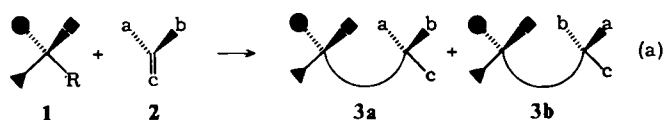
Von Karlheinz Drauz, Axel Kleemann und Jürgen Martens\*

Professor Friedrich Asinger zum 75. Geburtstag gewidmet

Da die Stereoisomere von Molekülen mit einem oder mehreren Asymmetriezentren oft unterschiedliche biologische Wirkungen aufweisen (z. B. Thalidomid, Pheromone), sind stereoselektive Synthesen von größter Bedeutung. Von den vielen totalsynthetisch hergestellten Pharmawirkstoffen, die mindestens ein Asymmetriezentrum enthalten, werden bisher nur ca. 20% als reine Stereoisomere verwendet. Aminosäuren bilden den größten „chiral pool“ von Verbindungen, bei denen beide Enantiomere kommerziell in großen Mengen erhältlich sind; sie werden immer häufiger als Hilfsreagentien oder Edukte bei asymmetrischen Synthesen verwendet.

## 1. Einleitung

Die einzelnen Schritte einer mehrstufigen Synthese sollen möglichst selektiv ablaufen; man unterscheidet zwischen regioselektiven (Aufbau von Verbindungen mit definierter Konstitution), diastereoselektiven (Aufbau von Verbindungen mit definierter relativer Konfiguration) und enantioselektiven Reaktionen (Aufbau von Verbindungen mit definierter absoluter Konfiguration), wobei die letzten beiden als stereoselektive Reaktionen bezeichnet werden. Aus Verbindungen mit einem Chiralitätszentrum können bei einer Reaktion an einem prochiralen Zentrum zwei Diastereomere gebildet werden.



Reagiert ein prochirales Molekül 2 mit einem chiralen Molekül 1, so können unter Bildung eines neuen Chiralitätszentrums die beiden Diastereomere 3a und 3b [Gl. (a)] entstehen. Als Maß für die Diastereoselektivität einer Reaktion wird der Diastereomerenüberschuß ( $de = \text{diastereomeric excess}$ ) angegeben:

$$de = \frac{[3a] - [3b]}{[3a] + [3b]} \times 100\%$$

Entsteht ausschließlich eines der beiden Diastereomere, so handelt es sich um eine diastereospezifische Reaktion ( $de = 100\%$ ). 3a oder 3b können im weiteren Verlauf der Synthese unter Bildung eines neuen Enantiomers 4a bzw. 4b gespalten werden, wobei entweder chirales 1 zurückgewonnen wird [Gl. (b)] oder nicht [Gl. (c)].

Werden äquivalente oder katalytische Mengen des chiralen Moleküls 1 mit einem prochiralen Molekül 2 – intermediär wird der Komplex 1·2 gebildet – zu den neuen chiralen Verbindungen 4a oder/und 4b umgesetzt, so spricht man von einer enantioselektiven Reaktion [Gl. (d)]; als Maß für die Enantioselektivität einer solchen Reaktion wird der Enantiomerenüberschuß ( $ee = \text{enantiomeric excess}$ ) oder die optische Ausbeute angegeben:

$$ee = \frac{[4a] - [4b]}{[4a] + [4b]} \times 100\%$$

$$\text{optische Ausbeute} = \frac{\alpha}{\alpha_0} \times 100\%$$

$\alpha$  = gemessener Drehwert des Produktes;  
 $\alpha_0$  = Drehwert des reinen Enantiomers

Schon früher wurden stereoselektive Synthesen zusammenfassend beschrieben<sup>[1]</sup>; daneben gibt es Übersichtsartikel zu speziellen Aspekten: Edukte<sup>[2]</sup>, Reaktionstypen<sup>[3]</sup>, spontane Kristallisation eines Enantiomers<sup>[4]</sup> und absolut asymmetrische Synthese<sup>[5]</sup>. Die enantiomerenreinen Edukte asymmetrischer Synthesen, die chiralen<sup>[6]</sup> Bausteine 1, können entweder im Laboratorium hergestellt oder aus Naturstoffen isoliert werden. In der Regel wandelt die Natur prochirale<sup>[6]</sup> Edukte enantioselektiv<sup>[6]</sup> in chirale Produkte um. Dem Chemiker steht somit eine große Zahl von Naturstoffen („chiral pool“) als Bausteine für asymmetrische Synthesen zur Verfügung; dabei werden insbesondere Kohlenhydrate<sup>[2c, 3a, 7]</sup>,  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren<sup>[8]</sup> und Aminosäuren verwendet. Der Nachteil der Kohlenhydrate, nur selten in mehreren enantiomeren Formen erhältlich zu sein, ist bei  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure<sup>[9]</sup>, Mandelsäure<sup>[9]</sup>, Äpfelsäure<sup>[9]</sup> und Weinsäure<sup>[9]</sup> nicht gegeben.

In diesem Beitrag beschreiben wir erstmals zusammenfassend die Induktion von Asymmetrie für den Fall 1 = Aminosäuren oder deren Derivate. Es werden nur Reaktionen beschrieben, bei denen ein neues Asymmetriezentrum entsteht; dabei ist unerheblich, ob dies unter Einbau

[\*] Dr. K. Drauz, Dr. A. Kleemann, Dr. J. Martens  
 Degussa AG, Fachbereich Forschung Chemie  
 Postfach 1345, D-6450 Hanau 1

der enantiomerreinen Aminosäure (oder eines Derivates davon) in das Zielmolekül oder durch Einwirkung katalytischer Mengen dieser Aminosäure auf ein prochirales Molekül geschieht. Reaktionen, bei denen lediglich das Asymmetriezentrum der Aminosäure modifiziert wird, ohne daß ein neues Chiralitätszentrum stereoselektiv entsteht, wurden nicht berücksichtigt. Enzymatisch katalysierte Umsetzungen<sup>[10]</sup> werden hier nicht behandelt.

Die meisten (*S*)-Aminosäuren<sup>[11]</sup> werden durch Fermentation, Extraktion von Proteinhydrolysaten oder enzymatische Spaltung der Racemate gewonnen. Auch die „unnatürlichen“ (*R*)-Aminosäuren kann man herstellen<sup>[12]</sup>. Beide Enantiomere aller wichtigen Aminosäuren sind in großen Mengen (> 1000 kg) kommerziell erhältlich.

## 2. Induktion von Asymmetrie durch katalytische Mengen von Aminosäuren oder von Aminosäure-Derivaten

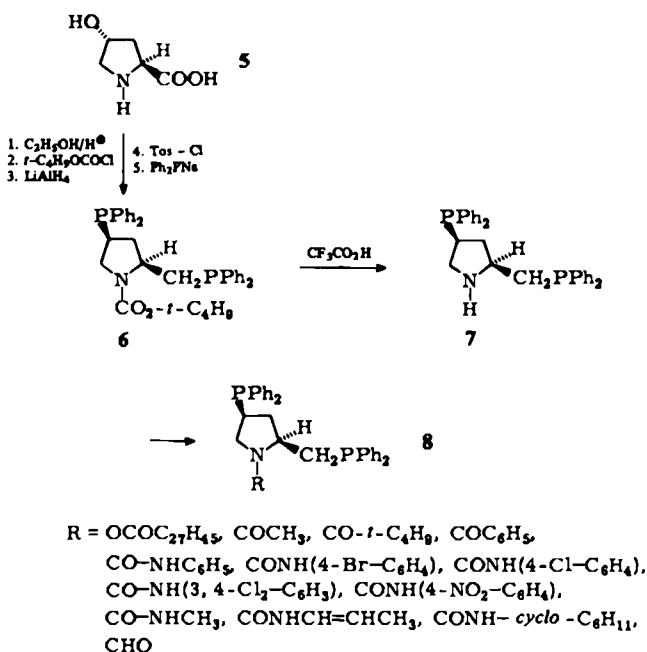
Werden die chiralen Edukte nur als Katalysatoren verwendet, so ähneln die Reaktionen einem enzymatischen Prozeß. Mit einer kleinen Menge „chiraler Information“ wird gemäß Gl. (d) eine große Anzahl von Molekülen in gewünschter Weise beeinflusst.

### 2.1. Homogene asymmetrische Hydrierung

#### 2.1.1. Herstellung der Katalysatoren

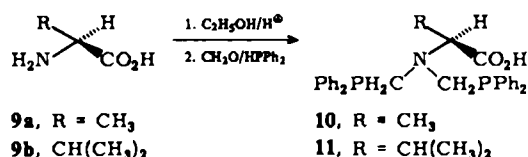
Das Tor zu einer präparativ nützlichen Übertragung von Wasserstoff auf  $\pi$ -Systeme durch lösliche Rhodium(I)-Phosphan-Komplexe wie  $(C_6H_5)_3PRhCl$  wurde erst durch die grundlegenden Untersuchungen von *Wilkinson et al.*<sup>[13]</sup> aufgestoßen.

Nachdem *Horner et al.*<sup>[14]</sup> 1961 erstmals optisch aktive tertiäre Phosphane synthetisiert hatten, gelang *Knowles et al.*<sup>[15]</sup> 1968 die Herstellung chiraler Wilkinson-Komplexe mit einer hohen Induktionswirkung. Die sich noch immer fortsetzende stürmische Entwicklung auf diesem Gebiet wird in ausgezeichneten Übersichtsartikeln<sup>[13b,c,16]</sup> referiert.

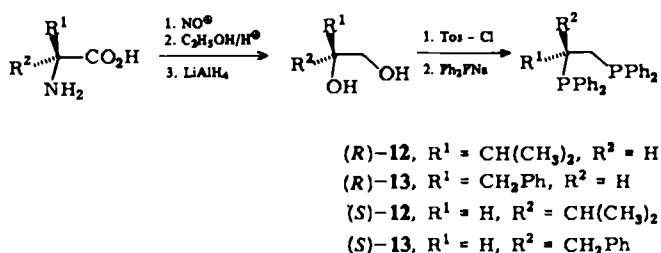


1976 synthetisierte *Achiwa*<sup>[17a]</sup> aus 4-(*S*)-Hydroxy-(*S*)-prolin 5 die ersten funktionalisierten chirale Bisphosphane aus einer Aminosäure: (2*S*,4*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin (BPPM) 6 und (2*S*,4*S*)-4-Diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin (PPM) 7. Durch Umsetzung von 7 mit Säurechloriden oder Isocyanaten wurden die Bisphosphane 8 hergestellt<sup>[18–22]</sup>.

Die  $\alpha$ -Aminosäuren (*S*)-Alanin 9a und (*S*)-Valin 9b sowie deren Ester und Natriumsalze können in einer modifizierten Mannich-Reaktion zu den *N,N*-Bisphosphinomethyl-Derivaten 10 bzw. 11 umgesetzt werden<sup>[23]</sup>.



Die chiralen Liganden (*R*)-Val-Phos (*R*)-12 und (*R*)-Phe-Phos (*R*)-13 wurden aus (*S*)-Valin bzw. (*S*)-Phenylalanin hergestellt<sup>[24]</sup>.



Analog erhielt man den chiralen Liganden (*R*)-1,2-Bis(diphenylphosphino)-propan, (*R*)-Prophos<sup>[25]</sup>, aus (*S*)-Milchsäure. *King et al.*<sup>[26]</sup> sowie *Brown und Murrell*<sup>[27]</sup> synthetisierten aus (*S*)-Mandelsäure 1,2-Bis(diphenylphosphino)-1-phenylethan. Wenig stereoselektiv ist ein Katalysatorsystem, das von *Takeuchi und Ohgo*<sup>[28]</sup> aus (*S*)-*N*-Methylprolin hergestellt wurde.

#### 2.1.2. Homogene asymmetrische Hydrierung von CC-Doppelbindungen

Die spektakulärsten Resultate bei der Hydrierung prochiraler Olefine werden dann erzielt, wenn sie ein oder zwei polare Gruppen wie COOH oder NHCOR enthalten. Die homogenkatalytische Hydrierung von Dehydroamino-säuren 14 ergibt – häufig quantitativ – mit sehr guten Ausbeuten die Aminosäure-Derivate 15 (Tabelle 1).

Bei der katalytischen asymmetrischen Hydrierung von  $\beta$ -Acetyl-amino-acrylsäuremethylestern 16 mit Wilkinson-Komplexen, die 4-(*S*)-Hydroxy-(*S*)-prolin-Derivate als chirale Liganden enthalten, erhielten *Achiwa et al.*<sup>[21]</sup> die  $\beta$ -Alanine 17 in optischen Ausbeuten bis 55%.

Die stereoselektive Synthese von Dipeptiden<sup>[30]</sup> durch Hydrierung von Dehydridipeptiden<sup>[29]</sup> gelang mit Rhodium-komplexen als Katalysatoren; dabei waren bezüglich der Induktion von Asymmetrie die BPPM-Komplexe den entsprechenden DIOP-Komplexen (DIOP = *P,P'*-[2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(methylen)]bis(diphenylphosphan)) sowie anderen Bis(diphenylphosphan)-Rhodium-komplexen überlegen ( $de = 90–95\%$ <sup>[30a]</sup>).

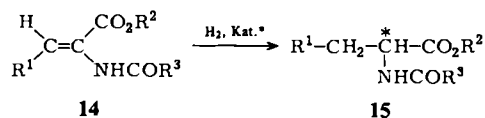
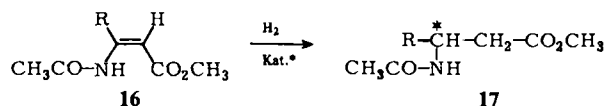


Tabelle 1. Homogenkatalytische asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren **14**; R<sup>2</sup> = H.

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Phosphan	<b>15</b> ee [%] (Konfiguration)	Lit.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>6</b>	91 (R)	[17]
<i>p</i> -H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>6</b>	87 (R)	[17]
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>6</b>	50 (R)	[19]
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>8</b> , R = COCH <sub>3</sub>	57 (R)	[19]
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>8</b> , R = CO- <i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	59 (R)	[19]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONH(4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	97 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONH(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	96 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONH(3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	98 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONH(4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	95 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONHCH <sub>3</sub>	94 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONHCH=CHCH <sub>3</sub>	93 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>8</b> , R = CONH-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	91 (S)	[22]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>6</b>	92 (R)	[29]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> [a]	CH <sub>3</sub>	<b>10</b>	29 (S)	[23]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> [a]	CH <sub>3</sub>	<b>11</b>	16 (S)	[23]
H	CH <sub>3</sub>	(R)- <b>13</b>	85 (S)	[24]
H	CH <sub>3</sub>	(R)- <b>12</b>	89 (S)	[24]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(R)- <b>13</b>	99 (S)	[24]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(R)- <b>12</b>	92 (S)	[24]
<i>p</i> -H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	(R)- <b>13</b>	95 (S)	[24]

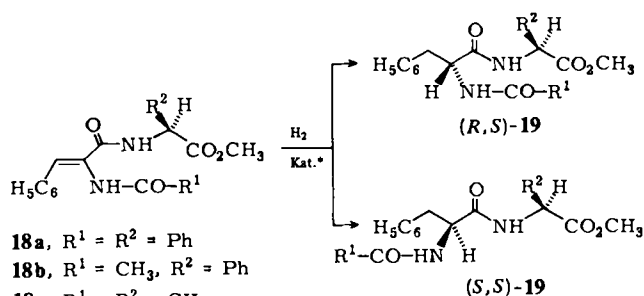
[a] R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>.



R = CH<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Kat.\* = Rhodium-Komplexe von BPPM **6**

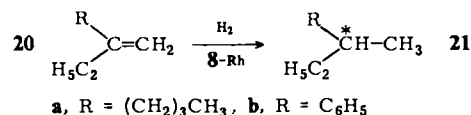
Kagan et al.<sup>[30c]</sup> wiesen nach, daß (S)-konfiguriertes **18** mit chiralen Wilkinson-Komplexen, die bei der Hydrierung von (Z)-N-Acetyl-dehydrophenylalanin eine deutliche (S)-Stereoselektivität zeigen, mit besonders hoher optischer Ausbeute zum Diastereomer (S,S)-**19** hydriert werden; Wilkinson-Komplexe, die eine (R)-Stereoselektivität



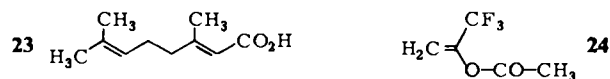
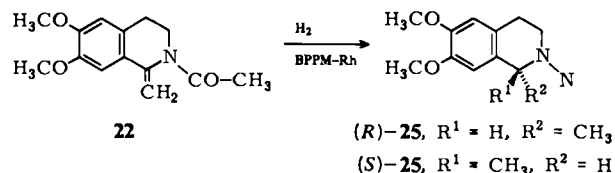
bei α-Aminosäure-Synthesen haben, führen bei der Hydrierung von **18** vorwiegend zu (R,S)-**19**, wobei jedoch die Stereoselektivität nicht sehr ausgeprägt ist. Erklärt wird dies damit, daß jeweils zwei Asymmetrie-induzierende Zentren – eines im Katalysator, eines im Edukt – den Reaktionsverlauf beeinflussen: Die Effekte können sich dabei gegenseitig verstärken oder abschwächen. Auch Ojima und Suzuki<sup>[30a]</sup> haben gefunden, daß das (S)-Chiralitäts-

zentrum in **18** auf die Stereoselektivität chiraler Wilkinson-Komplexe bei der Synthese des Dipeptids **19** fast keinen Einfluß hat. Die stereoselektive Synthese von Dipeptiden durch asymmetrische Hydrierung von Dehydropeptiden könnte Bedeutung erlangen, da sich mit dieser Methode auch Polypeptide mit „unnatürlichen“ Konfigurationen an einem Asymmetriezentrum synthetisieren lassen; diese haben oft völlig andere biologische Aktivitäten<sup>[65]</sup> als die natürlichen Peptide.

**Stereoselektive Hydrierung anderer prochiraler Olefine:** Bei der Hydrierung der olefinischen Doppelbindung in den Kohlenwasserstoffen **20** in Gegenwart von 8-Rh wurden nur geringe Enantiomerenüberschüsse erreicht<sup>[18]</sup>; das



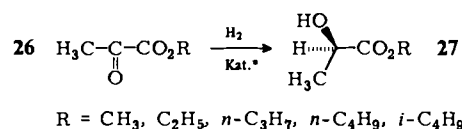
gleiche gilt für die asymmetrische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung in **22**<sup>[32a]</sup>, **23**<sup>[32b]</sup> und **24**<sup>[32c]</sup> unter Verwendung von Wilkinson-Komplexen, die BPPM als chiralen Liganden enthalten.



**22**, ein Zwischenprodukt der Synthese des Naturstoffes Salsolidin **25**, wurde auch in Gegenwart der Rhodium-Komplexe von **8** hydriert<sup>[32a]</sup>, auch hier waren die optischen Ausbeuten nur mäßig.

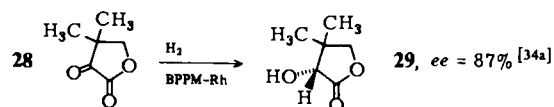
### 2.1.3. Homogene asymmetrische Hydrierung von CO-Doppelbindungen

Viele chirale Alkohole dienen als Zwischenprodukte für die Synthese komplexer Moleküle; dennoch ist die asymmetrische Reduktion von Carbonylgruppen erst wenig untersucht. Besonders hohe optische Induktionen wurden erzielt mit Katalysatoren, die BPPM (**6**), PPM (**7**) oder **8** als chirale Liganden enthalten. Die Brenztraubensäureester **26** wurden bei meist quantitativen chemischen Ausbeuten mit einem Enantiomerenüberschuß von 65 bis 75% zu den Milchsäureestern **27** hydriert<sup>[18,33]</sup>.



(R)-(-)-Pantolacton **29**, ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von Pantothersäure, wurde BPPM-Rh-katalysiert mit hoher Stereoselektivität aus Ketopantoyllacton **28** gewonnen<sup>[34a,b]</sup>. Wird **28** in Gegenwart von Rh-**8** (R = CO-*i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) hydriert, so erzielt man einen geringeren Enantiomerenüberschuß<sup>[34b]</sup>; mit Rh-**7** ist die optische In-

duktion noch schwächer<sup>[34b]</sup>, und außerdem erhält man dabei das andere Enantiomer.



## 2.2. Heterogene asymmetrische Hydrierung

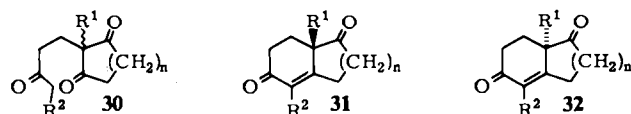
Ein großer Vorteil der heterogenen Katalyse, die leichte Trennbarkeit von Katalysator und Produkt, wird mit dem großen Nachteil der geringeren Selektivität erkauft. Alle Versuche, die Oberfläche von Feststoffen mit optisch aktiven Substanzen zu modifizieren, ergaben bisher nur Katalysatoren mit geringer Stereoselektivität. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß auf der Oberfläche fester Substanzen zu viele verschieden strukturierte aktive Zentren vorhanden sind. Folglich ist gerade bei asymmetrischen Synthesen die homogene Katalyse der heterogenen überlegen<sup>[35]</sup>.

Raney-Nickel-Katalysatoren, die mit chiralen Aminosäuren<sup>[36]</sup> oder Aminosäure-Derivaten ( $\alpha$ -Hydroxy-carbonsäuren<sup>[36d, 37]</sup>, Dipeptiden<sup>[38]</sup>) modifiziert sind, geben bei Hydrierungen von Olefinen, Carbonylverbindungen oder Oximen nur Enantiomerenüberschüsse zwischen 0 und 10%. Lediglich wenn mit (*S*)-Tyrosin modifiziert wird, erhält man einen höheren Enantiomerenüberschuß<sup>[36a]</sup>. *Beamer et al.*<sup>[39]</sup> untersuchten enantioselektive Hydrierungen von  $\alpha$ -Methyl- und  $\alpha$ -Acetamidozimtsäure unter Verwendung von Palladium-Katalysatoren auf chiralen Polyaminosäure-Trägern; dabei wurde ein Enantiomerenüberschuß von maximal 6% erzielt.

Einen ausgezeichneten Überblick über die Problematik der enantioselektiven heterokatalytischen Hydrierung prochiraler Doppelbindungen gibt *Izumi*<sup>[40]</sup>.

## 2.3. Asymmetrische Aldoladdition

Nach *Wiechert et al.*<sup>[41]</sup> und *Hajos et al.*<sup>[42]</sup> lassen sich die prochiralen Triketone **30** in Gegenwart optisch aktiver Katalysatoren, die am Asymmetriezentrum eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthalten, in optisch aktive Endione **31** oder **32** umwandeln<sup>[41-47]</sup>. Mehr als 15 Amino-



- a,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ; b,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $n = 2$ ;  
c,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ; d,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $n = 1$ ;  
e,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2-(3-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4)$ ,  $n = 1$ ;  
f,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 1$ ;  
g,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2-2(6-\text{CH}_3\text{-pyridyl})$ ,  $n = 1$ .

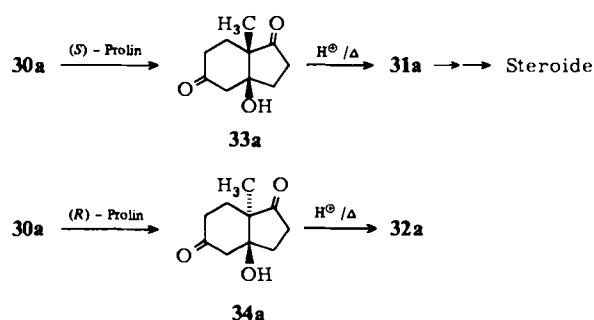
säuren sind bisher als chirale Hilfsstoffe eingesetzt worden<sup>[38, 47]</sup>. Es ist bemerkenswert, daß in den beschriebenen Fällen<sup>[41-46]</sup> Katalysatoren der (*S*)-Reihe, der die meisten natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren angehören, die Bildung eines Überschusses an **31** bewirken, also (*S*)-Konfiguration induzieren. Chirale Hilfsstoffe der (*R*)-Reihe führen hingegen überwiegend zum (*R*)-konfigurierten **32**. Die natürlichen Steroide haben an C-13 die gleiche absolute Konfiguration wie **31**.

Am besten untersucht ist die asymmetrische Cyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion **30a**; das entstehende Endion **31a** wurde als C,D-Baustein bei Totalsynthesen natürlich konfigurierter Steroide verwendet<sup>[44, 48-51]</sup>. Mit (*S*)-Prolin<sup>[3a]</sup> wurde bei praktisch quantitativer chemischer Ausbeute ein Enantiomerenüberschuß von 95% erzielt<sup>[2a, 52]</sup> (Tabelle 2).

Tabelle 2. Durch Aminosäuren oder Aminosäure-Derivate induzierte asymmetrische Aldolcyclisierungen.

Edukt <b>30</b>	Aminosäure oder Aminosäure-Derivat	Solvens	Pro- dukt	Ausbeute [%] che- misch	op- tisch	Lit.
a	(S)-Prolin	CH <sub>3</sub> CN	<b>33a</b>	97	97	[42]
		DMF	<b>33a</b>	100	93	[42]
		DMF	<b>31a</b>	97	94	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	90	82	[47]
a	(S)-Prolin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	87	84	[41]
a	(R)-Prolin	DMF	<b>32a</b>	87	92	[47]
a	(R)-Prolin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>32a</b>	75	67	[41]
a	(S)-Prolinol	CH <sub>3</sub> CN	<b>33a</b>	59	17	[42]
a	(S)-Homoprolin [53]	DMF	<b>32a</b>	58	99	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>32a</b>	11	90	[47]
			<b>34a</b>		62	[54]
a	(R)-Homoprolin [53]	DMF	<b>31a</b>	99	58	[47]
			<b>33a</b>		63	[54]
a	(S)-2-Pyrrolidin- propionsäure [47, 55]	DMF	<b>31a</b>	47	7	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	90	19	[47]
a	(S)-Prolin-pyrrolidid	CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	79	19	[56]
		EtOH	<b>31a</b>	81	19	[56]
		THF	<b>31a</b>	86	20	[56]
		Toluol	<b>31a</b>	79	24	[56]
a	(S)-Prolin-methylester	Toluol	<b>31a</b>	80	17	[56]
a	(S)-Prolin-ethylester	CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	18	6	[42]
a	(S)-Azetidin-2-carbonsäure	CH <sub>3</sub> CN	<b>33a</b>	51	64	[42]
a	(S)-Phenylalanin	DMF	<b>31a</b>	25	85	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>31a</b>	20	91	[47]
a	(S)-3-Amino-4-phenyl- buttersäure [47]	DMF	<b>32a</b>	80	83	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>32a</b>	90	57	[47]
a	(R)-4-Amino-5-phenyl- valeriansäure [47]	DMF	<b>32a</b>	65	42	[47]
		CH <sub>3</sub> CN	<b>32a</b>	62	31	[47]
		DMF	<b>33c</b>	71	100	[42]
c	(S)-Prolin, HCl	DMF	<b>31c</b>	76	80	[41]
d	(S)-Alanin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31c</b>	69		[41]
e	(S)-Phenylalanin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31e</b>	60	92	[41]
e	(S)-Prolin-pyrrolidid	Toluol	<b>31e</b>	60	31	[57]
f	(S)-Phenylalanin	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<b>31f</b>	55	64	[41]
g	(S)-Prolin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31g</b>	67	26	[46]
g	(S)-Phenylalanin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31g</b>	82	86	[45, 46]
g	(S)-Tryptophan, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>32g</b>	70	78	[46]
g	(S)-Serin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31g</b>	77	35	[46]
g	(S)-Valin, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>32g</b>	72	21	[46]
g	(S)-Tyrosin-methylester, HClO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	<b>31g</b>	82	84	[46]

*Hajos und Parrish*<sup>[42]</sup> zeigten, daß **30a** in Gegenwart von nur 3 Mol-% (*R*)- bzw. (*S*)-Prolin in Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur zu den Aldolen **33a** und **34a**



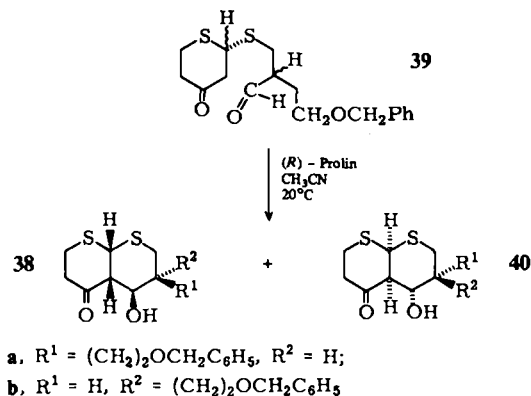
cyclisieren; diese spalten beim Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol leicht Wasser ab.

Erhitzt man **30a** in Acetonitril in Gegenwart von 40 Mol-% (*S*)-Prolin und geringen Anteilen entwässelter Perchlorsäure, so erhält man **31a** direkt<sup>[41]</sup> mit 87% chemischer und 84% optischer Ausbeute. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Resultate der durch Aminosäuren und Aminosäure-Derivate induzierten asymmetrischen Aldolcyclisierungen zusammengefaßt. Die besten chemischen und optischen Ausbeuten ergeben sich bei Verwendung von (*S*)- oder (*R*)-Prolin. Aus den Produkten der intramolekularen Aldoladdition werden zahlreiche 19-Nor-Steroide kommerziell hergestellt<sup>[3a]</sup>. Der genaue Mechanismus der Reaktion ist trotz einiger Diskussionsvorschläge<sup>[3a, 8]</sup> noch unklar.

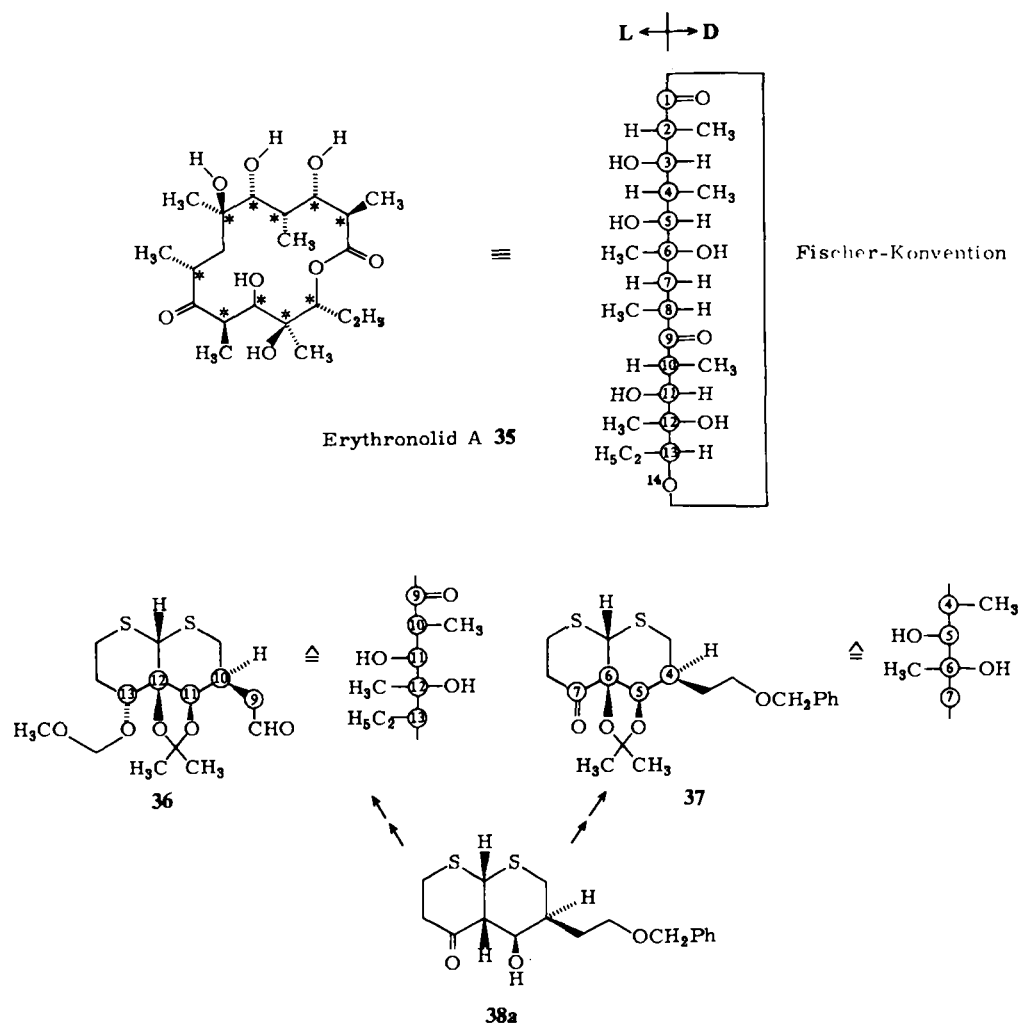
Kürzlich berichtete Woodward<sup>[58]</sup> über Fortschritte bei der Synthese von Erythronolid A **35**. Bei sorgfältiger Analyse der Stereochemie von **35** fällt auf, daß Substitutionsmuster und Konfiguration der Asymmetriezentren C-10, C-11 sowie C-12 auf der einen Seite und C-4, C-5 und C-6 auf der anderen Seite identisch sind. Daher konnte man beide Schlüsselsubstanzen, den Aldehyd **36** und das Keton **37** aus **38** herstellen.

Die asymmetrische Synthese von **38a** gelingt durch intramolekulare Aldoladdition unter Einwirkung katalytischer Mengen (*R*)-Prolin auf die racemische Dicarbonylverbindung **39**<sup>[59]</sup>.

**38a** und **40a** (7:3) sowie **38b** und **40b** entstehen in gleicher chemischer Ausbeute und sind leicht voneinander zu trennen<sup>[59]</sup>. Die bei der intramolekularen Aldoladdition beobachtete Verknüpfung führt mit hoher Selektivität zu den *cis*-Dekalin-Systemen **38** und **40**; auch die (*S*)-Prolin-katalysierte intramolekulare Aldoladdition von **30b**<sup>[41, 60]</sup>, bei der potentielle AB-Ring-Synthone für Steroidsynthesen resultieren, verläuft analog.

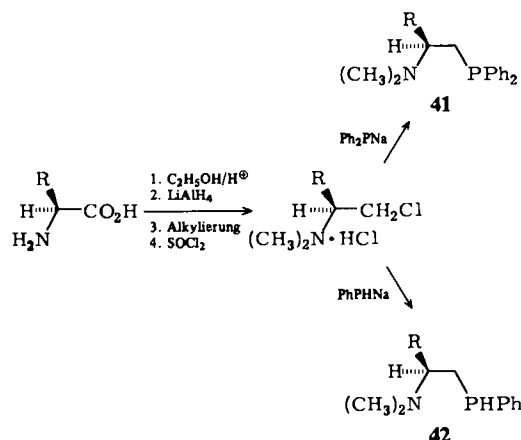


Auffällig bei den in diesem Abschnitt beschriebenen asymmetrischen Aldoladditionen ist die besonders hohe Stereoselektivität der durch Prolin und seinen Derivaten katalysierten Reaktionen.

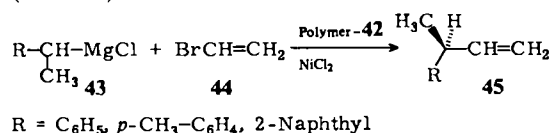


## 2.4. Stereoselektive CC-Verknüpfungen mit Grignard-Reagentien

Vor kurzem berichteten *Kumada et al.*<sup>[61,62]</sup> über asymmetrische CC-Verknüpfungen mit Grignard-Reagentien, bei denen die chiralen Aminosäure-Derivate **41** und **42** – nach Immobilisierung – als Katalysatoren verwendet wurden; sie lassen sich aus (*S*)-Valin (*R*=*i*Pr) und (*S*)-Phenylalanin (*R*=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) herstellen<sup>[61,62]</sup>.



In Gegenwart von mit chlormethyliertem Polystyrol immobilisiertem **42**<sup>[61]</sup> verläuft die Nickel-katalysierte asymmetrische Kupplung der racemischen Grignard-Verbindungen **43** mit Vinylbromid **44** enantioselectiv (*ee* ≤ 50%)<sup>[61]</sup>.



Mit immobilisiertem **41**<sup>[62]</sup> war bei ähnlichen Umsetzungen<sup>[62]</sup> der Enantiomerenüberschuß geringer, und auch die chemische Ausbeute war niedriger.

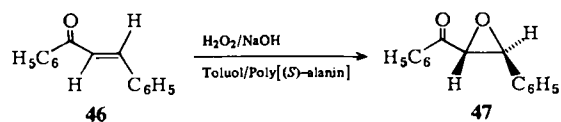
## 2.5. Asymmetrische Cyanhydrin-Synthese

Bei der durch lineare oder cyclische Dipeptide aus Histidin und Alanin katalysierten Blausäureaddition an Aldehyde waren schon früher optische Ausbeuten von ca. 20% erzielt worden<sup>[63a,b]</sup>. Kürzlich berichteten *Inoue et al.*<sup>[63c]</sup> über die HCN-Addition an Benzaldehyd unter Katalyse von *cyclo*-(*S*)-Phenylalanyl-(*S*)-Histidin, bei der *ee*-Werte bis 90% erreicht wurden.

## 2.6. Stereoselektive Epoxidation

*Juliá et al.*<sup>[64]</sup> gelang kürzlich die erste nahezu stereospezifische Epoxidation, bei der ein leicht zugängliches synthetisches Polypeptid als Katalysator verwendet wird. Mit Poly[(*S*)-alanin] als Katalysator wird Chalkon **46** bei gutem chemischem Umsatz zum linksdrehenden Epoxid **47** (*ee* ≥ 90%) epoxidiert<sup>[64]</sup>. Sowohl optische als auch chemische Ausbeute sinken bei Verwendung von Poly[5-benzyl(*S*)-glutamat] oder Poly[5-butyl-(*S*)-glutamat]. Ohne Zusatz der Polyamino-säure findet unter sonst gleichen Bedingungen keine Epoxidierung statt; dies deutet darauf hin, daß die Reaktion an der Grenze der chiralen Phase abläuft. Synthetische Peptide als stereoselektive Katalysato-

ren erwiesen sich damit als interessante Alternative zu Enzymen<sup>[65]</sup>.



## 3. Transfer von Asymmetrie

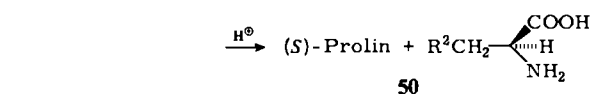
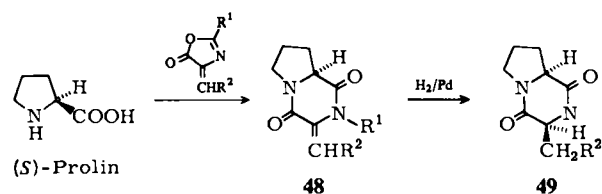
Im vorhergehenden Abschnitt wurde die Induktion von Asymmetrie durch *katalytische* Mengen „chiraler Information“ (Aminosäuren und deren Derivate) behandelt. Dabei wird die chirale Information auf ein prochirales Substrat übertragen. In diesem Abschnitt gehen wir auf Reaktionen ein, bei denen für die Induktion von Asymmetrie mindestens *äquimolare* Mengen „chiraler Information“ nötig sind. Das neue Asymmetriezentrum kann entweder durch intramolekulare oder durch intermolekulare Wechselwirkungen induziert werden.

### 3.1. Hydrierungen

#### 3.1.1. Asymmetrische Hydrierung von CC-Doppelbindungen

Wenn man C=C-Bindungen in Gegenwart von achiralen Katalysatoren asymmetrisch hydrieren will, so muß eine chirale Information im Substrat vorhanden sein. Bei der katalytischen Hydrierung von Peptiden und Cyclopeptiden, die Dehydroamino-säure-Bausteine enthalten, bewirkt häufig das Chiralitätszentrum der benachbarten Aminosäure die intramolekulare Induktion von Asymmetrie<sup>[30,66,67]</sup>. Die offenkettigen Dehydrodipeptide **18** lassen sich in Gegenwart achiraler Katalysatoren in homogener oder heterogener Phase nur mit optischen Ausbeuten von weniger als 50% hydrieren<sup>[30a,d,66c-e]</sup>.

Ausgezeichnete optische Ausbeuten wurden hingegen bei der Hydrierung von bicyclischen Piperazindionien **48** erzielt; nach *Poisel und Schmidt*<sup>[66d]</sup> ist die Stereoselektivität bei (*S*)-Prolin-Derivaten am besten. Durch Hydrolyse der (*S,S*)-Cyclodipeptide **49** (*ee* > 90%) erhält man die chiralen Aminosäuren **50** und (*S*)-Prolin.

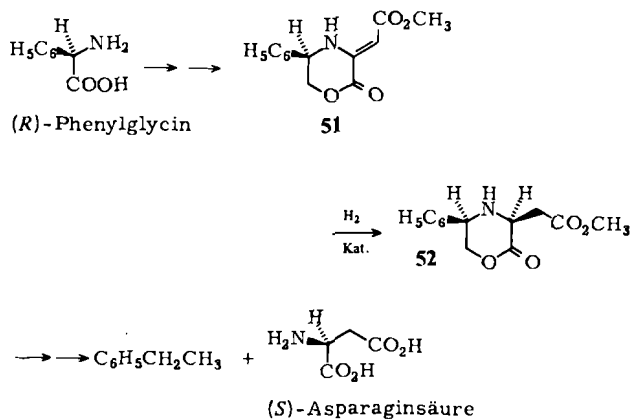


R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Aryl<sup>[66d]</sup>, Alkyl<sup>[66b]</sup>

Bei der asymmetrischen Hydrierung der olefinischen Doppelbindung des (*R*)-Phenylglycin-Derivates **51** in Gegenwart achiraler Katalysatoren wurde keine hohe Stereoselektivität beobachtet (*ee* ≤ 17%)<sup>[68]</sup>. Die bevorzugte Bildung von **52** ist durch den Einfluß des räumlich anspruchsvollen Phenylrestes in **51** zu erklären; aus **52** konnte schließlich (*S*)-Asparaginsäure hergestellt werden.

Diese Synthese von *Tamura* und *Harada*<sup>[68]</sup> verläuft unter Zerstörung des ursprünglichen Chiralitätszentrums.

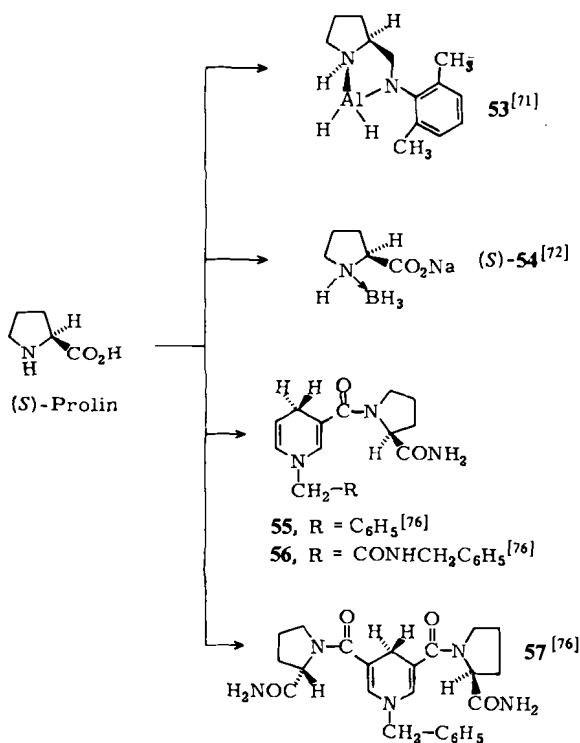
Die asymmetrische Hydrierung einer CC-Doppelbindung bei einer Totalsynthese von Gephyrotoxin mit Diisobutylaluminiumhydrid beschreiben *Kishi et al.*<sup>[69]</sup>. Optisch aktive Pyrrolizidin-Basen wurden von *Robins* und *Sakda-*



*rat*<sup>[70]</sup> durch Hydrierung eines chiralen Hydroxyprolin-Derivates synthetisiert (*de* > 60%).

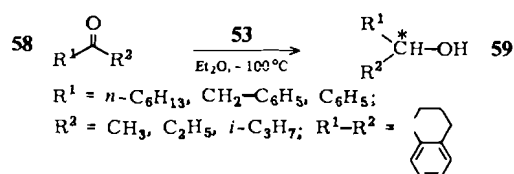
### 3.1.2. Asymmetrische Hydrierung von CO-Doppelbindungen

Die von (*S*)-Prolin abgeleiteten Reduktionsmittel **53** bis **57** eignen sich hervorragend für die Hydrierung prochiraler Ketone.

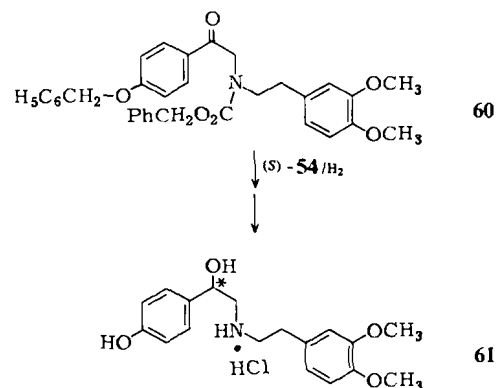


Mit **53** werden die Ketone **58** bei  $-100^\circ\text{C}$  mit hohen chemischen (82–97%) und optischen (31–96%) Ausbeuten<sup>[71]</sup> zu den (*S*)-konfigurierten Alkoholen **59** reduziert. Die chirale Vorstufe von **53** kann zurückgewonnen werden.

Das BH<sub>3</sub>-Addukt (*S*)-54 reduziert prochirale Arylalkyl- und Dialkylketone zu den entsprechenden chiralen Alkoholen mit guten chemischen (66–92%) und optischen Aus-

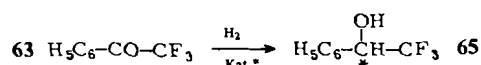
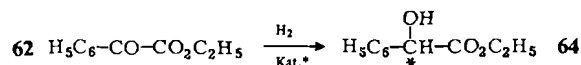


beuten (*ee* ≤ 62%)<sup>[72]</sup>. (*S*)-**54** wurde auch als stereoselektives Reduktionsmittel für die Hydrierung des Ketons **60** benutzt; dabei entsteht das als Pharmakon verwendete HCl-Addukt **61**.



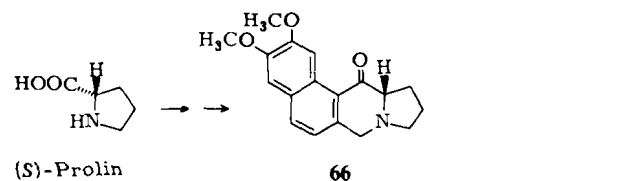
Werden die Ketone **58** mit dem von unnatürlichem (*R*)-Prolin abgeleiteten (*R*)-**54** reduziert, so haben die Alkohole wie erwartet die umgekehrte Konfiguration<sup>[72]</sup>.

Die Stereochemie von NADH-Modellreaktionen ist insbesondere für Biochemiker von Interesse. So wurde der Einfluß von Peptid-Derivaten<sup>[73]</sup> auf den Verlauf von NADH-Modellreaktionen studiert, es wurde chirales 1,4-Dihydronicotinamid in Kronenether<sup>[74]</sup> eingebaut, und es wurden elektronische Faktoren<sup>[75]</sup>, die NADH-Modellreaktionen beeinflussen, untersucht. Bei der Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-, ZnCl<sub>2</sub>- oder CoCl<sub>2</sub>-katalysierten asymmetrischen Reduktion der prochiralen Carbonylverbindungen **62** und **63**



durch (*S*)-Prolinamid-Derivate des 1,4-Dihydronicotinamids wie **55** bis **57** erhielten *Inouye et al.*<sup>[76]</sup> die chiralen Alkohole **64** und **65** mit einer Ausbeute bis zu 84% (*ee* ≤ 83%).

Es ist auffällig, daß die cyclische Aminosäure Prolin Quelle der chiralen Information der besonders selektiven



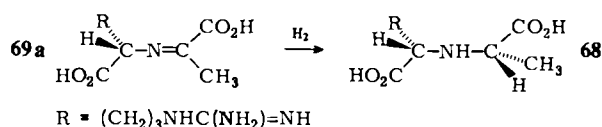
Hydrierkatalysatoren **53** bis **57** ist, während die Stereoselektivität der von acyclischen Aminosäuren abgeleiteten chiralen Katalysatoren maximal zu einer optischen Ausbeute von 23% führt.

Wiegrebe et al.<sup>[78]</sup> fanden, daß das (S)-Prolin-Derivat **66** bevorzugt zu **67a** hydriert wird.

Mit LiAlH<sub>4</sub> oder NaBH<sub>4</sub> (in 70proz. Ethanol) entstehen die Diastereomeren **67a** und **67b** im Verhältnis 4:1 (LiAlH<sub>4</sub>) bzw. 2:1 (NaBH<sub>4</sub>)<sup>[78]</sup>. Die gleiche Diastereoselektivität erzielten Crooks und Rosenberg<sup>[79]</sup> bei der Reduktion einer Ketofunktion in einer von Prolin abgeleiteten Spiroverbindung.

### 3.1.3. Asymmetrische Hydrierung von CN-Doppelbindungen

Knoop und Martius<sup>[80]</sup> synthetisierten schon 1939 Isoocotin **68**<sup>[81]</sup> durch Hydrierung der Schiffsschen Base **69a** aus (S)-Arginin und Brenztraubensäure.



Heute ist eine Reihe von solchen chemischen Transaminierungen von optisch aktiven Aminosäuren<sup>[80]</sup> und Aminosäure-Derivaten **70** (Ester<sup>[81]</sup>, Aminoalkohole<sup>[82]</sup>) auf Carbonylfunktionen in **71** (α-Ketosäuren<sup>[80]</sup>, α-Ketosäureester<sup>[81, 82]</sup>, Ketone<sup>[81b]</sup>) bekannt; Zwischenstufe ist jeweils eine Schiffssche Base **69**.

Vergleicht man die asymmetrische Hydrierung von CC- und CN-Doppelbindungen (siehe Tabellen 1 und 3), so fällt auf, daß bei letzteren beträchtlich niedrigere ee-Werte erreicht werden.

Bei der Reduktion der Schiffsschen Basen **69** zum sekundären Amin **72** findet ein intramolekularer Transfer von Asymmetrie statt. **72** kann in ein chirales primäres Amin **73** umgewandelt werden. Den Mechanismus<sup>[80c]</sup> und die

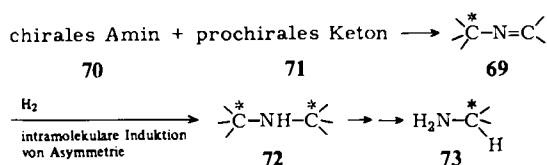


Tabelle 3. Asymmetrische Reduktion Schiffsscher Basen **71**.

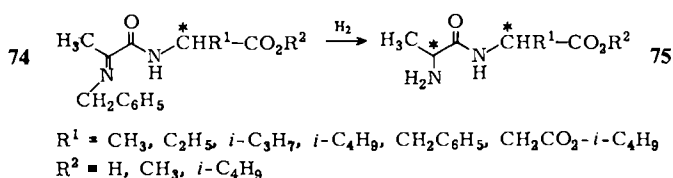
Chirales Amin <b>69</b>	Prochirales Keton <b>70</b>	Produkt <b>73</b>	Ausbeute [%]		Konfiguration	Lit.
			chemisch	optisch		
(R)-Phenylglycin	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> H	Alanin	35	53	R	[80c]
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COCO <sub>2</sub> H	α-Aminobuttersäure	41	39	R	[80c]
	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCO <sub>2</sub> H	Glutaminsäure	25	56	R	[80c]
(S)-Phenylglycin	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> H	Alanin	35	41	S	[80c]
(R)-Phenylglycin-methylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Alanin	72	32	S	[81c]
(R)-2-Amino-2-phenyl-ethanol [a]	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Alanin	56	62	S [b]	[82]
(S)-Phenylalanin-ethylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Alanin	73	25	S [c]	[82]
(S)-Phenylalanin-tert-butylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alanin	58	70	S	[81a]
(S)-Leucin-tert-butylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alanin	43	62	S	[81a]
(S)-Asparaginsäure-di-tert-butylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alanin	35	57	S	[81a]
(S)-Asparaginsäure-diethylester	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	α-Methylphenethylamin	40	49	S	[81b]
(S)-Glutaminsäure-di-tert-butylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alanin	41	53	S	[81a]
(S)-Alanin-ethylester	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	α-Methylphenethylamin	37	66	S	[81b]
(S)-Alanin-tert-butylester	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	α-Methylphenethylamin	37	85	S	[81b]
(S)-Valin-ethylester	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	α-Methylphenethylamin	56	50	S	[81b]
(S)-Valin-tert-butylester	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alanin	37	71	S	[81a]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	α-Methylphenethylamin	63	87	S	[81b]

[a] Hergestellt aus (R)-Phenylglycin-ethylester [82]. [b] Die Hydrierung wurde in Benzol durchgeführt. [c] Die Hydrierung wurde in Methanol durchgeführt.

Temperaturabhängigkeit<sup>[80d]</sup> derartiger Reaktionen untersucht Harada et al. In unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol sind die optischen Ausbeuten besser als in polaren Lösungsmitteln wie Methanol<sup>[81c]</sup>.

Bei der Kupfer(II)-Pyridoxal-katalysierten nicht enzymatischen Transaminierung zwischen (S)-Alanin oder (S)-Phenylalanin und α-Ketoglutarinsäure wird bevorzugt (S)-Glutaminsäure gebildet<sup>[83]</sup>; bei Verwendung von (R)-Alanin oder (R)-Phenylalanin entsteht bevorzugt (R)-Glutaminsäure<sup>[83]</sup>.

Die Hydrierung der CN-Doppelbindung in Schiffsschen Basen **74** aus achiralen Aminen und chiralen N-α-Ketoacyl-aminosäuren<sup>[84]</sup> und -aminosäureestern<sup>[85]</sup> verläuft unter intramolekularem Transfer der Chiralität bei gleichzeitiger Abspaltung der Benzylgruppe.



Die bei der Hydrierungsreaktion **74**→**75** erzielte optische Ausbeute liegt zwischen 17 und 64%<sup>[84, 85]</sup>. Dagegen erhielten Iwakuma et al.<sup>[71]</sup> und Sunjic et al.<sup>[86]</sup> bei der Reduktion cyclischer Imine ee-Werte bis 98%.

### 3.2. CC-Verknüpfungen

In diesem Abschnitt werden asymmetrische CC-Verknüpfungen behandelt, bei denen chirale Aminosäuren und Aminosäure-Derivate als Hilfsreagentien verwendet werden:

- Alkylierung von Carbonylverbindungen in α-, β- und γ-Stellung zur Carbonylgruppe
- Strecker-Synthese
- Reaktionen vom Pictet-Spengler-Typ
- Elektrocyclische Reaktionen.

#### 3.2.1. Reaktionen an der Carbonylgruppe

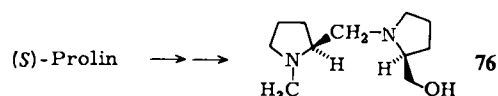
1,2-Additionen von Organometallverbindungen: Es gibt bereits viele Versuche, optisch aktive Alkohole durch



asymmetrische Addition von Organometall- an Carbonylverbindungen herzustellen. Die optischen Ausbeuten sind bei den Additionen von Grignard-Reagentien<sup>[87]</sup>, Alkyllithium<sup>[88]</sup>, Organokupfer<sup>[89]</sup> und Organocadmiumverbindungen<sup>[90]</sup> in chiralen Lösungsmitteln oder in Gegenwart chiraler Hilfsreagentien (Liganden) bis auf wenige Ausnahmen recht niedrig<sup>[91]</sup>.











Da das prochirale Substrat an den chiralen Hilfsstoff nur schwach gebunden ist, muß dieser im Überschuß verwendet werden. Als neuer chiraler Ligand wurde von *Mukaiyama et al.*<sup>[92]</sup> bei der Addition von Alkyllithiumverbindungen an Aldehyde das (*S*)-Prolin-Derivat **76** eingesetzt.



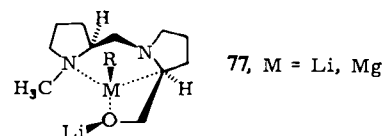
Die Reaktionen, die zwischen 0 °C und –123 °C in mehreren Lösungsmitteln<sup>[92]</sup> durchgeführt wurden, verlaufen zum Teil mit hohen optischen Ausbeuten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Synthese optisch aktiver Alkohole durch Addition von Alkyllithiumverbindungen an Aldehyde in Gegenwart des chiralen Liganden **76** [92]:  $R^1-Li + R^2-CHO \longrightarrow R^1R^2CHOH$

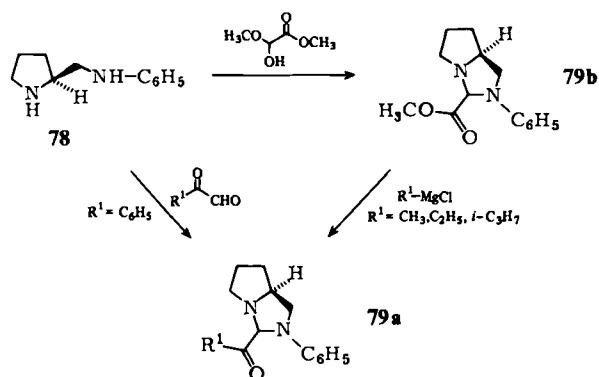
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lösungsmittel	bevorzugt gebildeter Alkohol	Ausbeute [%]		Lit.
				chemisch	optisch	
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O		82	21	[92b]
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		81	40	[92b]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O		32	39	[92b]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		59	54	[92b]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O (1 : 1)		70	45	[92b]
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O (1 : 1)		64	60	[92b]
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O (1 : 1)		77	95	[92b, d]
<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>		59	16	[92a]
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O (1 : 1)		57	80	[92a]
R–C≡C [a]	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		67–99 [a]	54–92 [a]	[92a]

[a] R = H, Trialkyl- oder Triarylsilylrest. Die höchste chemische Ausbeute wurde bei R = SiMe<sub>3</sub> bei –78 °C, die höchste optische Ausbeute bei der gleichen Gruppe bei –123 °C erhalten.

Beide Stickstoffatome und die freie Hydroxygruppe in **76** scheinen für die Koordination der Alkylmetallverbindung essentiell zu sein; der quasi starre Komplex **77** liefert die passende chirale Umgebung für eine Induktion. Neben Alkyllithium ergaben nur noch Dialkylmagnesiumverbindungen hohe optische Ausbeuten der Alkohole<sup>[92b, 93]</sup>. α-

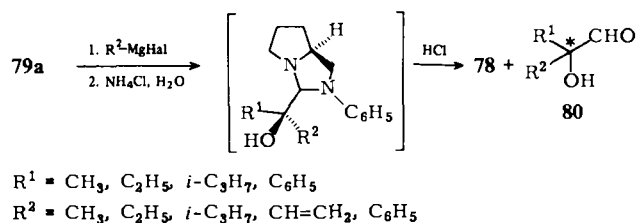


Ketoaldehyde lassen sich ebenfalls asymmetrisch alkylieren. Dazu werden sie mit dem (*S*)-Prolin-Derivat **78** zu den Aminalen **79a** umgesetzt. Eine direkte Synthese dieser Aminale gelingt nur mit Phenylglyoxal; Alkylglyoxalamine müssen aus dem Halbacetal des Glyoxylsäure-methylesters und **78** über die Zwischenstufe **79b** hergestellt werden<sup>[94]</sup>.

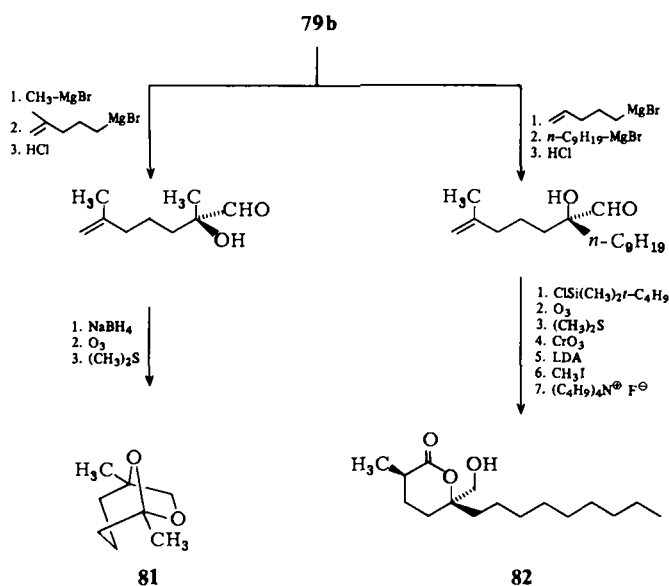


Die anschließende Grignard-Reaktion von **79a** ergibt mit 40–80% die α-Hydroxyaldehyde **80** (*ee* = 75–100%)<sup>[94]</sup>. Hat R<sup>1</sup> nach den CIP-Regeln eine höhere Priorität als R<sup>2</sup>, so ist **80** (*S*)-konfiguriert, anderenfalls ist **80** (*R*)-konfiguriert.

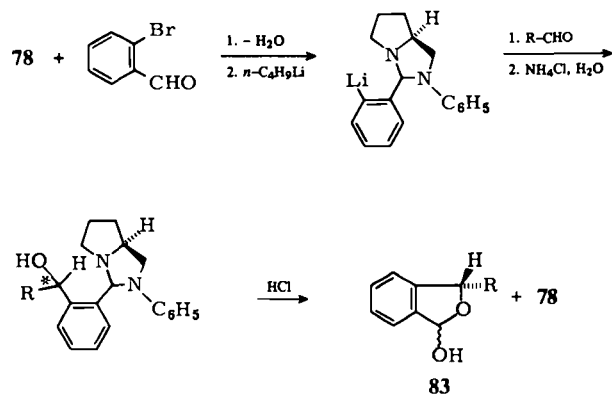
Dieses Syntheseprinzip wurde von *Mukaiyama et al.* bei



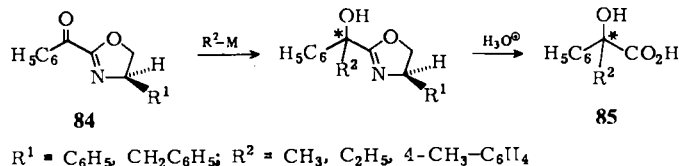
der asymmetrischen Totalsynthese des Pheromons (*R*)-Frontalin **81**<sup>[95]</sup> und des Algenantibiotikums (2*R*,5*S*)-Malyngolid **82**<sup>[96]</sup> angewendet. Schlüsselreaktion ist in beiden Fällen die Synthese eines optisch aktiven  $\alpha$ -Hydroxyaldehyds. Werden bei der (*R*)-Frontalin-Synthese die beiden Grignard-Reagentien in umgekehrter Reihenfolge zu **79b** gegeben, so entsteht (*S*)-Frontalin.



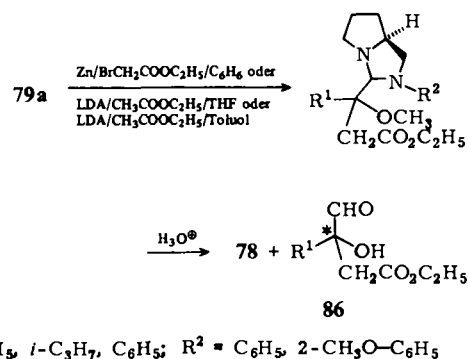
Eine asymmetrische Induktion tritt auch dann auf, wenn achirale Aldehyde mit chiralen Lithiumverbindungen alkyliert werden. Diesen Reaktionstyp konnten Mukaiyama et al.<sup>[97]</sup> wieder unter Verwendung von **78**, realisieren. Die optischen Ausbeuten der Lactole **83** liegen zwischen 20% (Crotonaldehyd) und 90% (Isobutyraldehyd). Aus dem Lactol **83** konnte durch Oxidation mit Silberoxid (*S*)-3-Butylphthalid, ein Aromastoff der Selleriepflanze, racemisierungsfrei in 88% Ausbeute hergestellt werden.



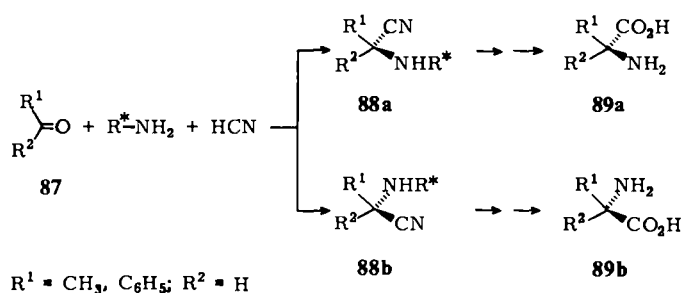
Als chirale Carbonylverbindungen wurden von Meyers et al.<sup>[98]</sup> die Benzoyloxazoline **84**, die sich von (*R*)-Phenylglycin bzw. (*R*)-Phenylalanin ableiten, eingesetzt. Die Umsetzung mit Grignard-Reagentien und Alkylolithiumverbindungen liefert nach Hydrolyse die optisch aktiven  $\alpha$ -substituierten Mandelsäure-Derivate **85** (e.e.  $\leq 40\%$ ). Die Oxazoline **84** ergeben eine wesentlich schlechtere optische Induktion als die von Mukaiyama et al. verwendeten Prolinverbindungen **76** und **78**.



Mukaiyama et al.<sup>[99]</sup> führten die Alkylierung der chiralen  $\alpha$ -Ketoaminalen **79a** auch mit Metallenolaten des Essigsäure-ethylesters durch. Selbst die Alkylierungen mit den Zinkolaten in siedendem Benzol ergaben erstaunlicherweise noch sehr hohe optische Ausbeuten an substituierten 3-Formyl-3-hydroxypropionsäureestern **86**.



Asymmetrische Strecker-Synthesen sind gekennzeichnet durch die Reaktion einer Carbonylkomponente **87** mit einem optisch aktiven Amin und Blausäure, wobei eines der

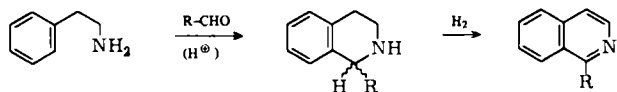


beiden diastereomeren Aminonitrile **88a** oder **88b** bevorzugt entsteht; diese werden zur Herstellung von chiralen Aminosäuren **89a** bzw. **89b** mit Mineralsäuren verseift, wobei R\* abgespalten wird.

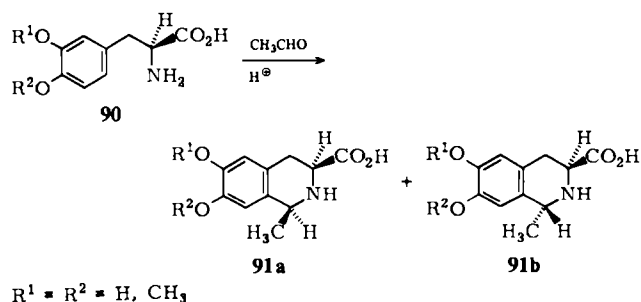
Das gebräuchlichste chirale Amin bei der asymmetrischen Strecker-Synthese ist  $\alpha$ -Phenylethylamin<sup>[100]</sup>. Mit gutem Erfolg wurden als chirale Amine auch Aminosäure-Derivate eingesetzt; dabei hat sich besonders gut der (*S*)-*tert*-Butylglycin-*tert*-butylester als Quelle chiraler Information bewährt (optische Ausbeuten bis zu 96.5%). In unpolarer Lösungsmittel wie *n*-Hexan wurden die besten Resultate erzielt<sup>[101]</sup>.

Die Anwendung der asymmetrischen Strecker-Synthese bei der Herstellung anderer chiraler Produkte unter Verwendung von Aminosäure-Derivaten als chirale Aminkomponente wird von *Achiwa* und *Yamada*<sup>[103]</sup>, von *Harada* und *Okawara*<sup>[102, 104]</sup> sowie zusammenfassend von *Morrison* und *Mosher*<sup>[105]</sup> behandelt.

**Reaktionen vom Pictet-Spengler-Typ:** Die Pictet-Spengler-Reaktion wird in der Heterocyclenchemie seit langem zum Aufbau des Isochinolingerüsts verwendet; die Tetrahydroisochinolinzwischenstufe ist dabei ein Racemat.



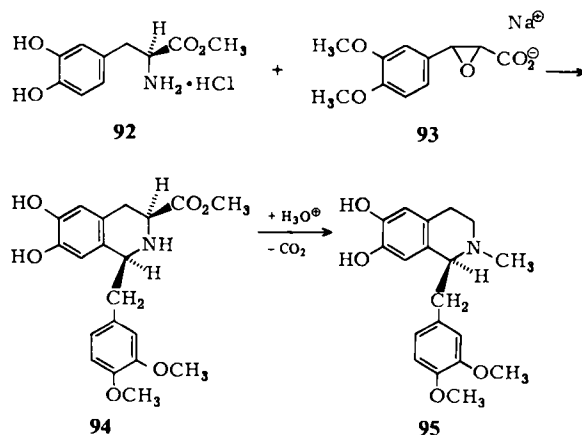
Phenylalanin- und Tryptophan-Derivate haben eine  $\beta$ -Arylethylaminstruktur und können demnach mit Aldehyden nach Art einer Pictet-Spengler-Reaktion umgesetzt werden. Dabei entstehen primär aus Phenylalaninen Tetrahydroisochinolin-carbonsäuren und aus Tryptophanen Tetrahydro- $\beta$ -carboline, die als Edukte für Alkaloidsynthesen von Interesse sind. *Snyder* et al.<sup>[106]</sup> synthetisierten bereits 1948 derartige Carboline, allerdings aus racemischem Tryptophan; *Brossi* et al.<sup>[107]</sup> berichteten 1972 über eine mit asymmetrischer Induktion verlaufende Pictet-Spengler-Kondensation von (*S*)-Dopa **90** und einigen *O*-Alkyl-Derivaten mit Acetaldehyd. Es entstehen hierbei überwiegend die Tetrahydroisochinolin-carbonsäuren **91a** (*de*  $\leq$  80%), bei denen die Carboxy- und Methylgruppe *cis*-ständig sind. Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch eine Röntgen-Strukturanalyse festgestellt. Das optisch aktive Zentrum der Aminosäure induziert stereoselektiv die Konfiguration am C-1.



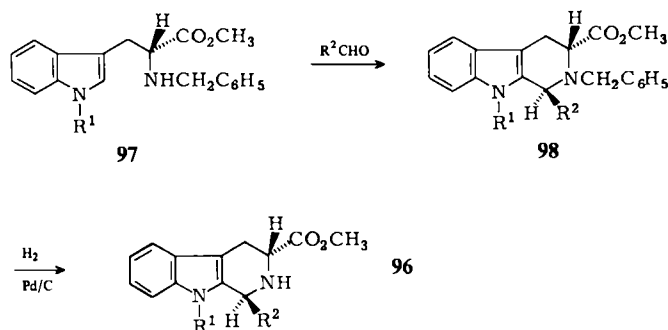
Die Kondensation von (*S*)-Dopamethylesterhydrochlorid **92** mit dem Carboxylat **93** (Vorläufer des 3,4-Dimethoxybenzaldehyds) ergibt das Tetrahydroisochinolin **94** (*ee* = 76%)<sup>[108]</sup>, das durch Decarboxylierung, d. h. Entfernung des Ursprungszentrums der Asymmetrie, in (*S*)-Laudanosin **95** umgewandelt wird<sup>[109]</sup>.

Nach der gleichen Methode wurden (*R*)-Laudanosin<sup>[110]</sup> und (*S*)-Reticulin<sup>[111]</sup> hergestellt. *Rapoport* et al.<sup>[112]</sup> synthetisierten ausgehend von **91a** ( $R^1 = R^2 = H$ ) 8- und 13-Methylberberinalkaloide.

Das Interesse an  $\beta$ -Carbolinalkaloiden wurde besonders stark, nachdem ihre pharmakologische Aktivität bei Alkoholismus und psychischen Erkrankungen offenbar wurde<sup>[113]</sup>. Die zum Teil stark sedativen, analgetischen und antidepressiven Eigenschaften von 1,3-disubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen stimulierten weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet<sup>[114]</sup>.



*Cook* et al.<sup>[115]</sup> konnten praktisch stereospezifisch die *trans*-1,3-disubstituierten  $\beta$ -Carboline **96** erhalten, indem *N*-Benzyltryptophan-methylester **97** mit Aldehyden kondensiert und die Benzylgruppe hydrogenolytisch abgespalten wurde; die ausschließliche Bildung der *trans*-Isomere läßt sich auf den sterischen Effekt der *N*-Benzylgruppe zurückführen, denn eine *trans*-Stellung der Substituenten in 1,3-Stellung bei **98** führt zu einer starken Verminderung der sterischen Hinderung.



$R^1 = H, CH_3$ ;  $R^2 = C_2H_5, cyclo-C_6H_{11}, 2-HO-C_6H_4$

### 3.2.2. Reaktionen am $\alpha$ -C-Atom von Carbonylgruppen

**Alkylierung von Schiff-Basen und Enaminoverbindungen:** Das Gebiet der enantioselektiven CC-Verknüpfungen in  $\alpha$ -Stellung prochiraler Carbonylverbindungen ist eines der ältesten Anwendungsgebiete asymmetrischer Synthesen. Die von *Stork* et al. entwickelte Alkylierung eines „Iminonions“<sup>[116]</sup> ist eine der besten Methoden zur  $\alpha$ -Alkylierung von Ketonen. Verwendet man zur Synthese des Imins ein chirales Amin, so läßt sich die Alkylierung enantioselektiv durchführen.

*Horeau* et al.<sup>[117]</sup> berichteten schon 1968 über eine derartige Methylierung von Cyclohexanon über ein optisch aktives Isobornylimin zu 2-Methylcyclohexanon (*ee* = 72%); *Kitamoto* et al.<sup>[118]</sup> verwendeten als chirale Amine (*S*)- $\alpha$ -Phenethylamin und (*S*)-2-Aminobutan, erhielten aber nur optische Ausbeuten zwischen 6 und 30%.

Im folgenden werden nur solche Reaktionen diskutiert, bei denen chirale Amine verwendet werden, die sich direkt aus Aminosäuren ableiten<sup>[119]</sup>. Als Modellreaktion wurde die Alkylierung von Cyclohexanon eingehend untersucht. Allgemein werden Ketone **99** als Enaminoverbindungen mit Alkylhalogeniden oder  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen umgesetzt; das Enamin **100** wird direkt aus **99** mit chiralen sekundären Aminen hergestellt (Schema 1,

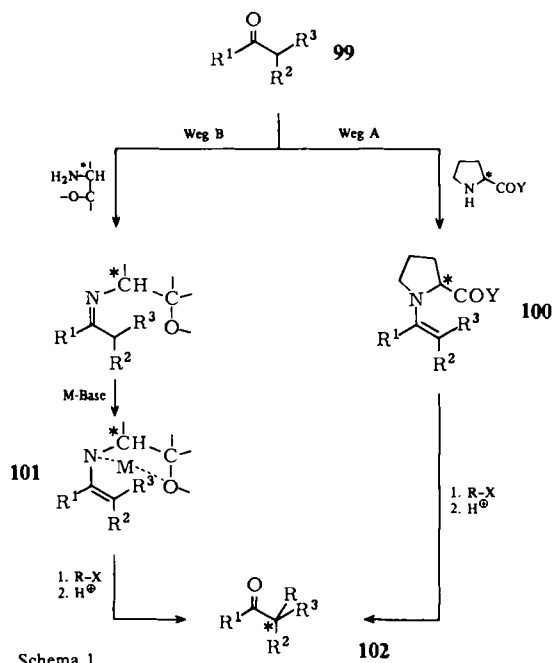


Tabelle 5. Enantioselektive Alkylierung von Aldehyden und Ketonen **99** über chirale Metallkomplexe **101** (Schema 1) [120]; R<sup>3</sup> = H, M = Li.

99			102 [c]		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Amin	R—X	Ausbeute [%] chemisch    optisch	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>103b</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	72	82 (R)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>103b</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	50	> 95 (R)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>103b</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	80	> 90 (R)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> — [a]	<b>103m</b>	CH <sub>2</sub> =CHCOOCH <sub>3</sub>	63	86 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>104</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	59	84 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>104</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	71	73 (R)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>105</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	65	98 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>105</b>	CH <sub>3</sub> I	57	97 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>105</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	75	84 (R)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	<b>105</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	70	97 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — [b]	<b>105</b>	CH <sub>3</sub> I	62	94 (S)	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> — [b]	<b>105</b>	CH <sub>3</sub> I	40	96 (S)	
H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>103a</b>	CH <sub>3</sub> I	46	47 (S)
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>103a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	36	42 (R)
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>103j</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	74	42 (R)
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>103f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	70	52 (S)
H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>103d</b>	CH <sub>3</sub> I	48	48 (S)
H	CH <sub>3</sub>	<b>103d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	60	51 (R)
H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>103e</b>	CH <sub>3</sub> I	75	54 (S)

[a] M = Sn. [b] R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. [c] Konfiguration des Hauptprodukts in Klammern.

Weg A). Durch Metallierung kann aus chiralen Iminen auch ein „Metalloenamin“ **101** (Schema 1, Weg B) synthetisiert werden. Die zur Iminbildung verwendeten primären Amine müssen am Kohlenstoffatom, das dem Asymmetriezentrum benachbart ist, eine Sauerstofffunktion enthalten, damit sich der starre Chelatkomplex **101** bilden kann.

Es wurde eine Reihe von Aminen eingesetzt (siehe Tabelle 6), wobei die besten optischen Ausbeuten mit Phenylalanin-Derivaten und *tert*-Leucin-*tert*-butylester **105** erzielt werden konnten (siehe Tabelle 5) [120].

Die Alkylierung der Enamine **106** [121] mit Allylbromid ergibt mit geringeren chemischen Ausbeuten die 2-Allylcyclohexanone **107**, wobei **107b** mit einem Diastereomeerenüberschuß von 74% entsteht.

Das Enamin **108** setzt sich mit Methylvinylketon zur 1,5-Dicarbonylverbindung **109** um, die mit wäßriger Essigsäure zu **110** cyclisiert; es wurden optische Ausbeuten bis zu 49% erzielt [122, 123].

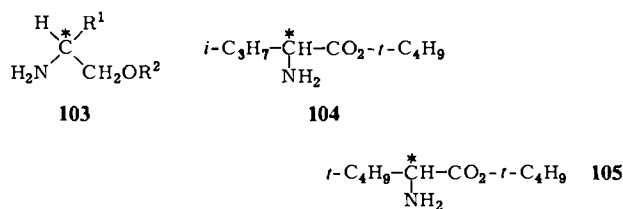
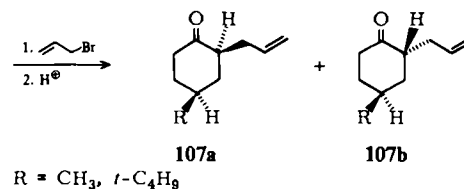
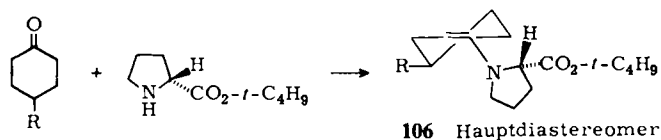
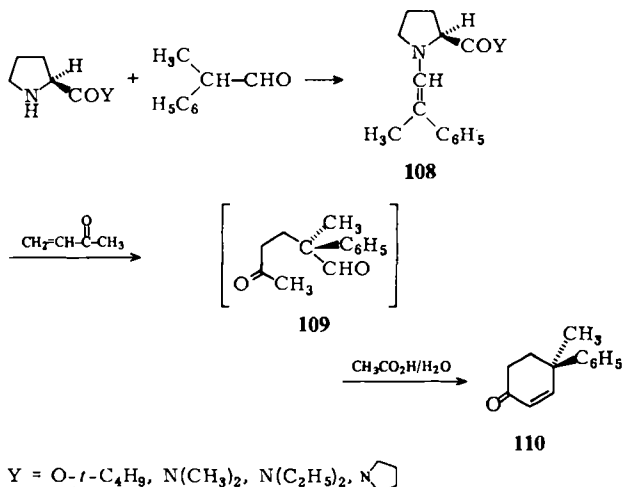


Tabelle 6. Aminosäure-Derivate **103–105**, die zur Herstellung chiraler Chelatkomplexe **101** [120] verwendet wurden.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Konfiguration	Edukt-Aminosäure
<b>103a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(S)	Phe
<b>103b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(R)	Phe
<b>103c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S)	Phe
<b>103d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S)	Phe
<b>103e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)	Phe
<b>103f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(R)	Phenyl-Gly
<b>103g</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	(S)	Val
<b>103h</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S)	Leu
<b>103i</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(S)	Leu
<b>103j</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(S)	Leu
<b>103k</b>	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(R)	Hexahydro-Phe
<b>103l</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(R)	α-Aminobuttersäure
<b>103m</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	(R)	α-Aminobuttersäure
<b>104</b>			(S)	Val
<b>105</b>			(S)	<i>tert</i> -Leu

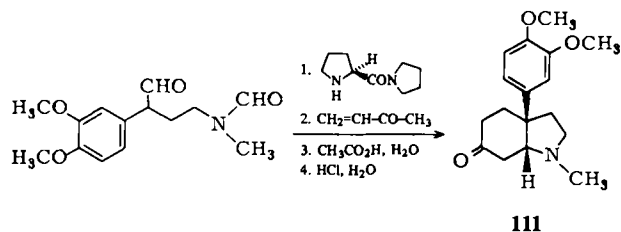


Yamada et al. berichteten 1969 erstmals über die Alkylierung von Enaminen **100** (Y = OMe, OEt, OrBu), die sich

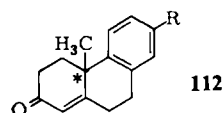


von (*S*)-Prolinestern ableiten (Schema 1, Weg A)<sup>[124a]</sup>. Als Elektrophile werden aktivierte Olefine wie Acrylnitril und Acrylsäure-methylester, und Halogenide wie Allylbromid und Bromessigsäure-ethylester eingesetzt<sup>[124]</sup>. Die Enamine **100** reagieren in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen und Acetonitril mit akzeptablen chemischen, aber schlechten optischen Ausbeuten; in unpolaren Lösungsmitteln ist hingegen die Reaktivität gering, die Enantioselektivität aber gut. Von den Prolinestern gibt der (*S*)-Prolin-*tert*-butylester die besten optischen Ausbeuten.

Dieses Reaktionsprinzip konnte zur Synthese von (+)-Mesembrin **111** angewendet werden<sup>[125, 126]</sup>.

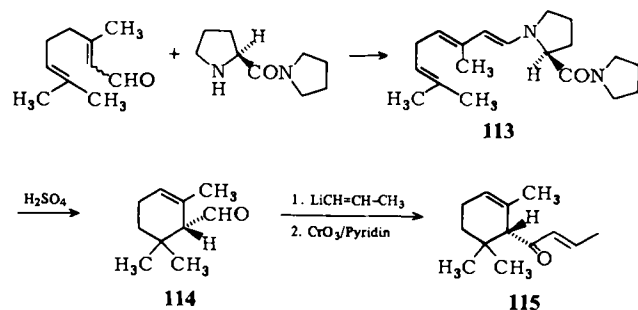


In weiterführenden Arbeiten, in denen die Struktur der Carbonylverbindungen<sup>[122, 127]</sup> und der Prolin-Derivate<sup>[128]</sup> variiert wurde, konnten die optischen Ausbeuten an 4,4-disubstituierten Cyclohexenonen vom Typ **110** bis auf maximal 54% gesteigert werden, das Reaktivität-Selektivitätsproblem konnte jedoch nicht überwunden werden.



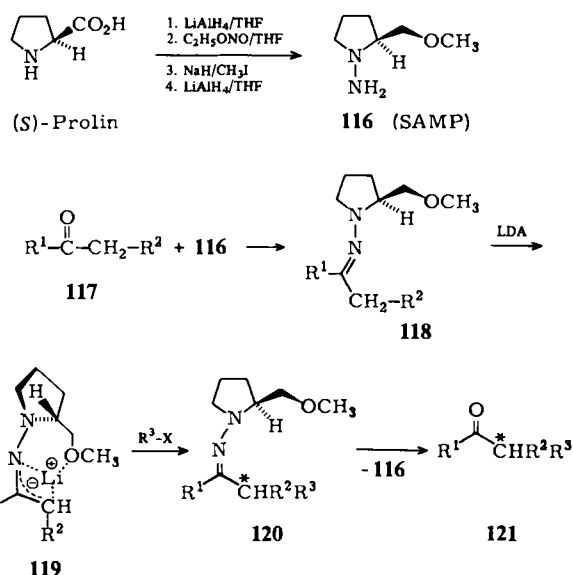
Ausgehend von **110** wurden Phenanthron-Derivate **112** hergestellt, die wichtige Zwischenstufen bei der Synthese optisch aktiver Diterpene und Steroide wie Podocarpinsäure<sup>[129]</sup>, (*R*)- oder (*S*)- $\Delta^{1,9}$ -2-Octalon<sup>[130]</sup> oder Vincamin<sup>[131]</sup> sind.

Durch eine säurekatalysierte Cyclisierung des Citralenamins **113** konnte mit 33% optischer Ausbeute (*R*)- $\alpha$ -Cyclocitral **114** erhalten werden, aus dem (*R*)-(+)-*trans*- $\alpha$ -Damascon **115** zugänglich ist<sup>[132]</sup>.



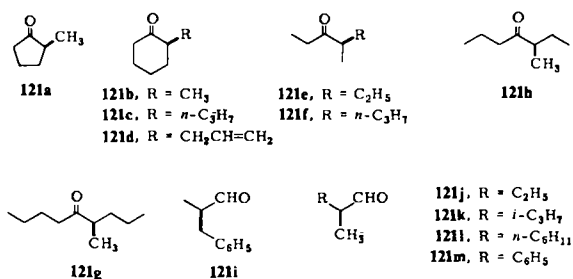
1976 wurde von Enders et al.<sup>[133]</sup> (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) **116**, ein neues chirales Hilfsreagens, vorgestellt, das aus (*S*)-Prolin leicht hergestellt werden kann. Aldehyde und Ketone reagieren mit **116** zu den Hydrazonen **118**, die in  $\alpha$ -Stellung asymmetrisch alkyliert werden können<sup>[133, 134]</sup>.

Die Lithiierung<sup>[135, 138]</sup> der in hohen Ausbeuten entstehenden SAMP-Hydrazone **118** führt zu den Chelatkomplexen **119**, die (*Z*<sub>CN</sub>, *E*<sub>CC</sub>)-konfiguriert sind, wie <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde<sup>[136, 137]</sup>.



Die alkylierten Carbonylverbindungen **121** werden aus **120** unter Regenerierung von **116** durch Ozon bei tiefen Temperaturen oder hydrolytisch nach vorhergehender Methylierung freigesetzt (Tabelle 7).

Tabelle 7. Enantioselektive Synthese von Ketonen und Aldehyden **121** unter Verwendung des chiralen Hilfsreagens SAMP **116**. Die neugeknüpften CC-Bindungen sind fett gezeichnet.

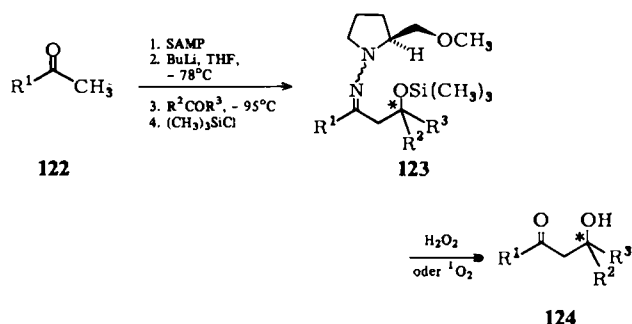


121	Ausbeute [%]		(Konfiguration)	Lit.
	chemisch [a]	optisch		
a	66	86	( <i>R</i> )	[135]
b	70	99	( <i>R</i> )	[135]
c	73	≈ 86	( <i>R</i> )	[135]
d	60	73	( <i>S</i> )	[135]
e	61	94	( <i>S</i> )	[138]
f	60	99.5	( <i>S</i> )	[138]
g	55	≥ 98	( <i>R</i> )	[138]
h	54	≥ 98	( <i>R</i> )	[138]
i	61	82	( <i>S</i> )	[134, 135]
j	65	62	( <i>R</i> )	[134, 135]
j	71	77	( <i>S</i> )	[135]
k	60	57	( <i>R</i> )	[134, 135]
l	61	86	( <i>R</i> )	[134, 135]
m	80	31	( <i>R</i> )	[134, 135]

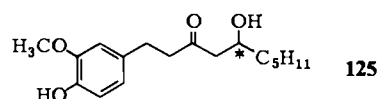
[a] Gesamtausbeute der Alkylierung.

(*S*)-(+)-4-Methyl-3-heptanon **121f**, das Hauptalarmpheromon der Blattschneiderameise *Atta texana*, konnte praktisch enantiospezifisch synthetisiert werden.

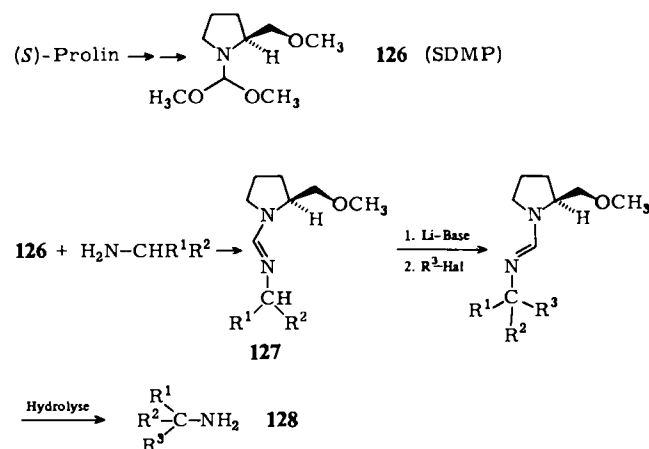
Mit SAMP **116** wurden auch regiospezifische und enantioselektive Aldol-Reaktionen durchgeführt<sup>[139]</sup>. Die aus den Ketonen **122** erhaltenen Hydrazone werden lithiiert und mit Carbonylverbindungen alkyliert; die Addukte werden mit Chlor(trimethyl)silan abgefangen, und die resultierenden Trimethylsilyl ether **123** werden schließlich oxidativ hydrolysiert, wobei die chiralen  $\beta$ -Hydroxyketone **124** (*ee* = 31–62%) entstehen.



Die Methode ermöglichte die asymmetrische Synthese von (–)-(R)- und (+)-(S)-Gingerol **125**, den Hauptgewürzkomponenten des Ingwers, aus Aceton, Vanillin und Hexanal in 36–39% optischer Ausbeute<sup>[140]</sup>.



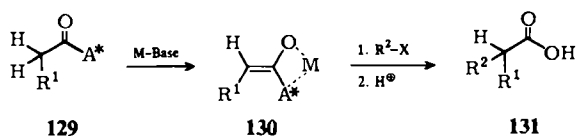
Kürzlich berichteten *Enders und Lotter*<sup>[141]</sup> über eine wenig stereoselektive Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyketonen und vicinalen Diolen bei Verwendung von (S)-1-Formyl-2-methoxymethyl-pyrrolidin. *Kolb und Barth*<sup>[142]</sup> setzten als chirales Hilfsreagens das (S)-Prolin-Derivat (–)-(S)-1-Dimethoxymethyl-2-methoxymethylpyrrolidin (SDMP) **126** ein. Die Metallierung der Amidine **127** führt zu den zu **119** analogen Azaallyl-Anionen, die nach Alkylierung  $\alpha$ -substituierte optisch aktive Amine oder Aminosäuren **128** ergeben.



$\text{R}^1 = \text{H, CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{C}\equiv\text{CH, CO}_2\text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Benzyl, Alkyl}$

**Alkylierung von Enolaten:** Chirale Carbonsäure-ester oder -amide **129** lassen sich zu den Enolaten **130** metallieren; diese ergeben nach Alkylierung und Hydrolyse optisch aktive  $\alpha$ -Alkylcarbonsäuren **131**.

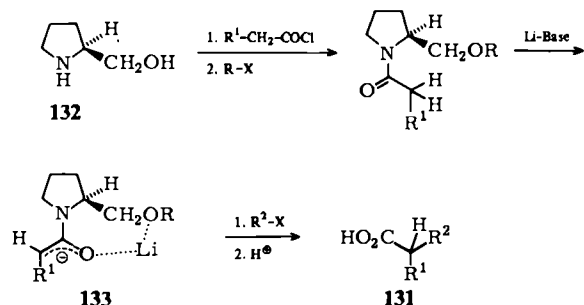
Chirale  $\alpha$ -Alkylcarbonsäuren **131** konnten durch Metallierung und Alkylierung chiraler Oxazoline<sup>[143]</sup> und Ephe-



$\text{M} = \text{Li, Mg, B, Al, Zr}$

$\text{A}^* = \text{chirale Reste OR}^* \text{ oder NHR}^*$

drinamide<sup>[144]</sup> synthetisiert werden. Die optische Induktion ist dann am höchsten, wenn der für die Chelatisierung im Enolat notwendige zweite Substituent im chiralen Hilfsstoff eine Methoxygruppe ist. Fast zur gleichen Zeit erschienen zwei Arbeiten, in denen über die Herstellung optisch aktiver  $\alpha$ -Alkylcarbonsäuren durch asymmetrische Alkylierung chiraler Amidienolate **133** von (S)-Prolinol **132** berichtet wird<sup>[145]</sup>.

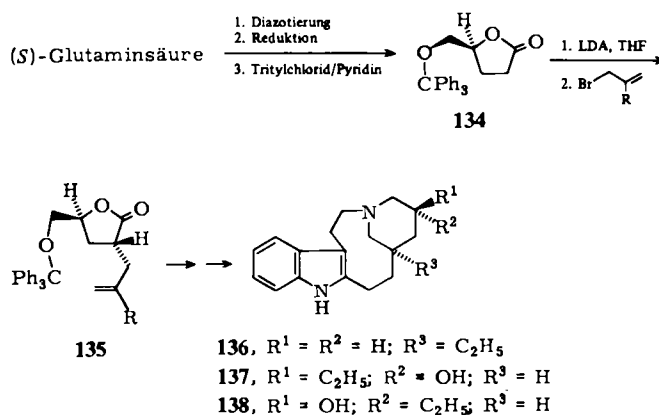


$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;

$\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_4\text{H}_9, i\text{-C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$

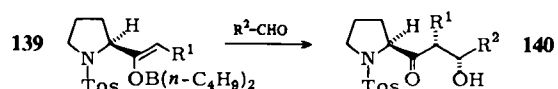
Die Carbonsäuren **131** wurden mit 78–96% chemischer und 69–95% optischer Ausbeute erhalten<sup>[145]</sup>. Die Methylierung des Monoanions **133** ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) ergibt die (S)-Konfiguration, die gleiche Umsetzung des Dianions **133** ( $\text{R} = \text{Li}$ ) die (R)-Konfiguration der  $\alpha$ -Alkylcarbonsäuren **131**.

Das chirale Lactonalkohol-Derivat **134**<sup>[146]</sup>, das aus (S)-Glutaminsäure leicht hergestellt werden kann, läßt sich unter Selbstinduktion zu den optisch aktiven, in 3-Stellung substituierten Lactonen **135** alkylieren; diese sind Zwischenprodukte bei der Synthese der Pandaca-Alkaloide (+)-Quebrachamin **136**, (–)-Velbanamin **137** und (+)-Isovelbanamin **138**<sup>[147]</sup>.



*Evans et al.*<sup>[148]</sup> gelang eine enantioselektive Aldolkondensation unter Verwendung der aus (S)-Prolin hergestellten Boryl-enolate **139** mit optischen Ausbeuten bis zu 97%. Die entsprechenden Umsetzungen mit Lithiumenolaten ergaben geringere optische Ausbeuten.

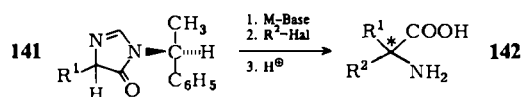
Über enantioselektive Aldolreaktionen mit hoher *threo*- oder *erythro*-Selektivität unter Verwendung von Boryl-azaenolaten berichteten kürzlich *Meyers und Yamamoto*<sup>[149]</sup>.



$\text{R}^1 = \text{H, CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$

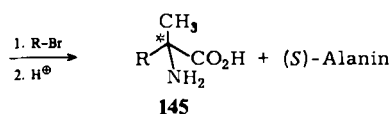
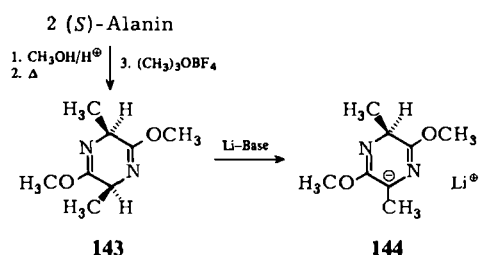
**$\alpha$ -Alkylierungen von  $\alpha$ -Aminosäure-Derivaten:**  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -aminosäuren haben wegen ihrer zum Teil hohen biologischen Aktivität in letzter Zeit starkes Interesse gefunden.

Schöllkopf et al.<sup>[150]</sup> synthetisierten  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -aminosäuren **142** durch Alkylierung chiraler 1-substituierter 2-Imidazolin-5-one **141**, die sich aus (*S*)-Phenethylamiden von  $\alpha$ -Aminosäuren und Orthoameisensäureester herstellen lassen. Die optischen Ausbeuten an **142** liegen in vielen Fällen oberhalb 95%.



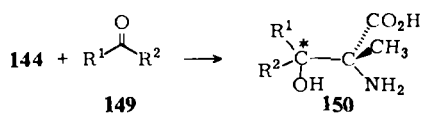
$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{-Aryl};$   
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{-Aryl}$

Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist die Base-induzierte Alkylierung des Lactimethers von *cyclo*-(*S*)-Ala (*S*)-Ala **143**, bei der nach Hydrolyse  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -aminosäuren **145** (*ee* = 90–93%) erhalten werden<sup>[151]</sup>.



$\text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{-Aryl}, \text{C}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$

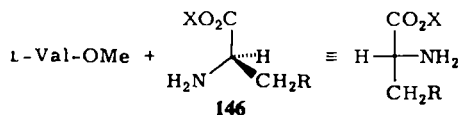
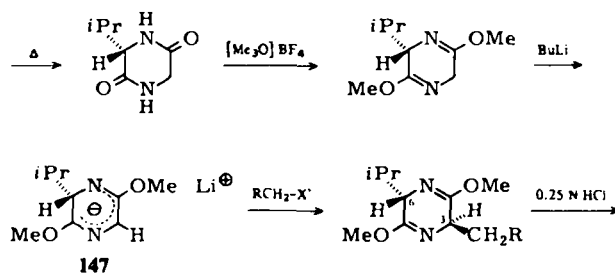
Setzt man den lithiierten Lactimether **144** mit Carbonylverbindungen **149** in einer Aldolreaktion um, entstehen nach Hydrolyse mit hoher optischer Ausbeute chirale  $\alpha$ -Methylserine **150**; mit Aldehyden und unsymmetrischen Ketonen entsteht in  $\beta$ -Stellung der Serine ein zusätzliches Chiralitätszentrum mit allerdings geringerer asymmetrischer Induktion<sup>[153]</sup>.



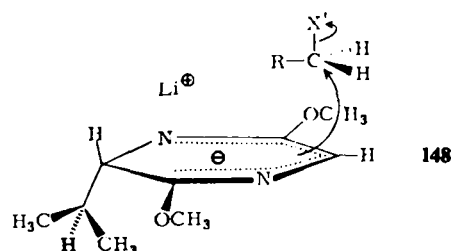
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

Aus (*S*)-Valin konnten Schöllkopf et al.<sup>[152]</sup> mit hohen chemischen und optischen Ausbeuten die  $\beta$ -alkylierten (*R*)-Alanin-Derivate **146** synthetisieren.

Zur Deutung der Induktion von Asymmetrie nehmen die Autoren an, daß die Lithiumverbindung **147** ein planares Dihydropyrazin-Anion enthält, dessen eine diastereotopie Seite besonders wirksam durch die Isopropylgruppe abgeschirmt ist. Für den günstigeren Übergangszustand wird die Struktur **148** postuliert.



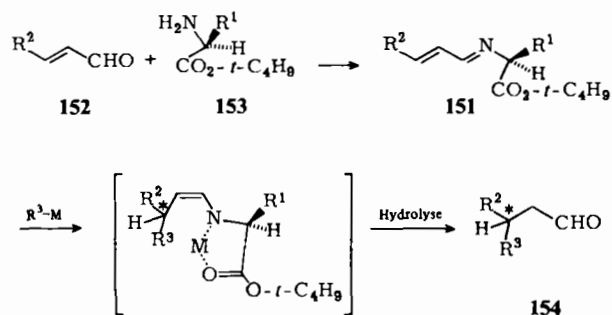
NCA = *N*-Carboxyanhydrid,  $\text{X} = \text{CH}_3, \text{H}$   
 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 3,4\text{-(OCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5,$   
 $-\text{C}\equiv\text{C-C}_6\text{H}_5, \text{C}\equiv\text{CH}, (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3, 2\text{-Naphthyl-}$



### 3.2.3. Reaktionen am $\beta$ -C-Atom von Carbonylgruppen

**Michael-Additionen:** Die wichtigste Anwendung dieses Reaktionstyps ist die CC-Verknüpfung in  $\beta$ -Stellung zu einer Carbonylfunktion durch Addition von Carbanionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen, die über Aldol- oder Esterkondensationen leicht zugänglich sind. Auch asymmetrische Michael-Additionen sind schon seit längerer Zeit bekannt. So wurde schon 1973 eine Synthese von (*R*)-3-Phenylbuttersäure vorgestellt, bei der der entscheidende Reaktionsschritt die Addition von Malonsäure-diethylester an ein optisch aktives Vinylsulfoxid ist<sup>[154]</sup>. Bei der Addition von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen,  $\alpha$ -Nitrosulfonen und -estern an Methylvinylketon in Gegenwart katalytischer Mengen des Alkaloids (–)-Chinin wurden Enantiomerenüberschüsse bis zu 68% erreicht<sup>[155]</sup>. Meyers und Whitten synthetisierten 3-substituierte Alkancarbonsäuren mit meist über 90% optischer Ausbeute durch Addition von Organolithiumverbindungen an chirale Oxazoline<sup>[156]</sup>. Mukaiyama et al.<sup>[157]</sup> addierten Grignard-Verbindungen und Lithiumdialkylcuprate an chirale 1,4-Oxazepin-5,7-dione, wobei in einigen Fällen mit fast quantitativer optischer Ausbeute ebenfalls 3-substituierte Alkancarbonsäuren entstanden.

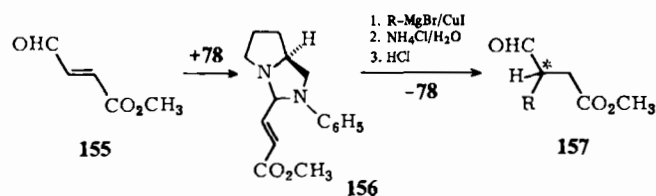
Die erste asymmetrische Michael-Addition mit Aminosäure-Derivaten gelang Koga et al.<sup>[158]</sup>; sie erhielten durch 1,4-Addition von Carbanionen an chirale  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldimine **151** – hergestellt aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **152** und  $\alpha$ -Aminosäure-*tert*-butylestern **153** – 3-substituierte Aldehyde **154** (*ee*  $\leq$  98%, Ausbeute ca. 50%). Diese Methode wurde auch bei der Herstellung von 2-substituierten Cycloalkan<sup>[159a]</sup> und 1-Methylcycloalkancarbaldehyden<sup>[159b]</sup> (*ee* = 82–93%) angewendet.



M = K, Mg

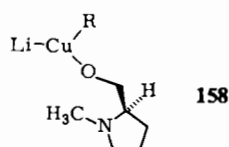
R<sup>1</sup> = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, CH(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Mukaiyama et al.<sup>[160]</sup> konnten (*S*)-2-Anilinomethylpyrrolidin **78** mit 3-Formylacrylsäure-methylester **155** zu chiralen Aminalinen **156** umsetzen; diese reagierten mit Grignard-Verbindungen in hohen optischen Ausbeuten zu den 3-Alkyl-3-formylpropionsäure-methylestern **157** (*ee* ≤ 93%).

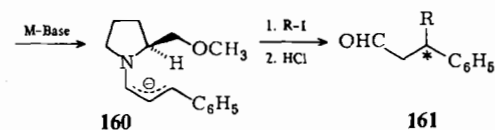
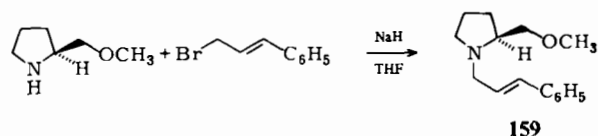


R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

Bei der umgekehrten Verfahrensweise, Addition von chiralen Organocupraten des Typs **158** an achirale α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, wurden geringere optische Ausbeuten erzielt. So verlief die Umsetzung von 2-Cyclohexenon und 4-Phenyl-3-buten-2-on mit **158** (R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) mit optischen Ausbeuten von 5 bzw. 15%<sup>[161]</sup>; die Methylierung von 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on mit **158** (R = CH<sub>3</sub>) ergab (*S*)-1,3-Diphenyl-1-butanon (*ee* = 68%)<sup>[162]</sup>.

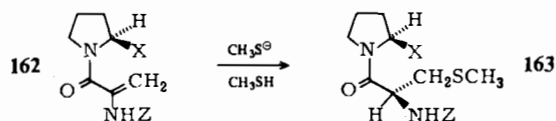


Ahlbrecht und Enders et al.<sup>[163]</sup> metallierten die chiralen Allylamine **159**; die Homoenoate **160** können dann alkyliert werden. Nach Hydrolyse erhält man schließlich die β-substituierten Aldehyde **161** (*ee* = 64–67%).



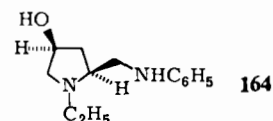
R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

Neben C-Nucleophilen lassen sich auch andere Nucleophile asymmetrisch an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen addieren. Bei Versuchen zur biomimetischen Cysteinbildung wurden von U. Schmidt et al.<sup>[164]</sup> Thiolate an *N*-geschützte chirale α-Aminoacrylsäure-Derivate **162** (Dehydridepeptid) addiert. Die optischen Ausbeuten an **163** betrugen bis zu 90%.



X = CONHCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Z = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO

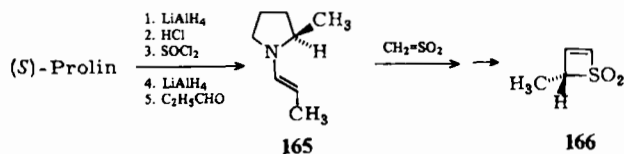
Eine analoge asymmetrische Thiolataddition an 2-Cyclohexenon, induziert durch katalytische Mengen des (*S*)-4-Hydroxyprolin-Derivates **164**, wurde kürzlich beschrieben<sup>[165]</sup>.



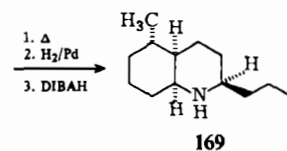
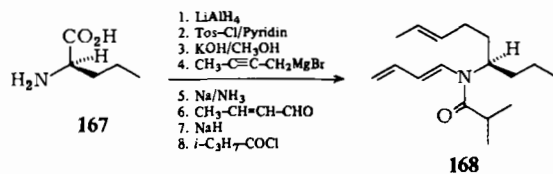
Bei der enantioselektiven Totalsynthese des Bakteriostatics Gliotoxin ist eine asymmetrische Michael-Addition von Kishi et al.<sup>[166]</sup> beschrieben worden.

### 3.2.4. Cycloadditionen

Synchron ablaufende Cycloadditionen, die eine hohe Regioselektivität aufweisen, sind – falls ein Reaktionspartner chiral ist – auch enantio- oder diastereoselektiv. Paquette et al.<sup>[167]</sup> erhielten z. B. bei der [2+2]-Cycloaddition von Thioformaldehyd-*S,S*-dioxid mit dem Enamin **165** (*R*)-(-)-Methylthiet-*S,S*-dioxid **166** mit 25% optischer Ausbeute.



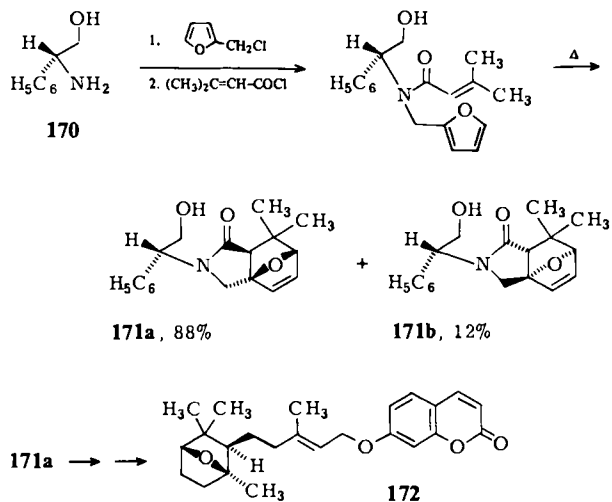
Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen wurden mit unterschiedlichem Erfolg durchgeführt<sup>[168]</sup>. Hohe optische Induktionen lassen sich vor allem bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen chiraler Moleküle erzielen. (2*R*)-Pumiliotoxin-C **169** konnte aus (*R*)-Norvalin **167** hergestellt werden (*ee* = 97%). Das Asymmetriezentrum des Triens **168** kontrolliert die Konfiguration an drei Kohlenstoffatomen<sup>[169]</sup>.





Auch bei Cytochalasin-Synthesen spielen asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen eine entscheidende Rolle. Als Träger der primären chiralen Information werden hierbei (*S*)-Alanin und (*S*)-Phenylalanin eingesetzt<sup>[170]</sup>.

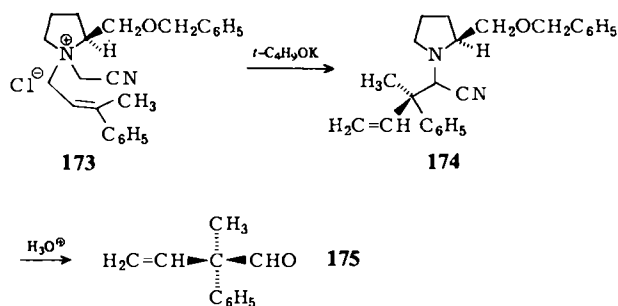
Mukaiyama et al.<sup>[171]</sup> berichteten über die Totalsynthese des Sesquiterpens (+)-Farnesiferol C **172**, bei der sie von (*R*)-Phenylglycinol **170** ausgingen. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist ebenfalls eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit hoher asymmetrischer Induktion; die beiden Cycloaddukte **171** entstehen dabei in einem Diastereomerenverhältnis von 88:12.



Danishefsky et al.<sup>[172]</sup> gelang die Synthese von Prätyrosin, der Biosynthese-Vorstufe von (*S*)-Tyrosin, durch eine [4+2]-Cycloaddition unter Verwendung eines (*S*)-Pyroglutaminsäure-Derivates. Über eine asymmetrische Variante einer 1,3-dipolaren Cycloaddition berichteten Grigg und Kemp et al.<sup>[173]</sup>; als Quelle der chiralen Information diente dabei Phenylglycin.

### 3.2.5. [2,3]-sigmatrope Umlagerungen über chirale Ammonium-Ylide

Die asymmetrische [2,3]-sigmatrope Umlagerung von (*S*)-(*E*)-**173**, einem Derivat von (*S*)-Prolin, ergab das Aminonitril **174**, das zu (+)-2-Methyl-2-phenyl-3-butenal **175** (*ee* = 90%)<sup>[174]</sup> verseift wurde. Ersetzt man in **173** die Benzoyloxymethylgruppe durch andere Substituenten, so verringert sich die optische Ausbeute an chiraalem Aldehyd **175** drastisch<sup>[174]</sup>.



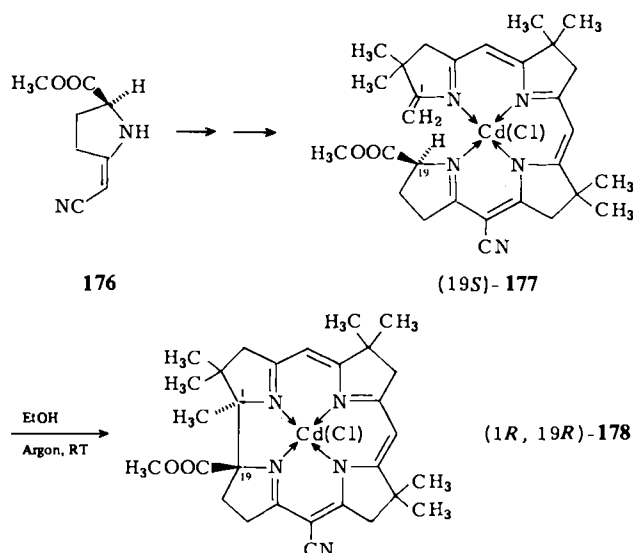
### 3.2.6. $\beta$ -Lactam-Synthesen

Die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Lactamen, insbesondere von Penicillinen und Cephalosporinen, ist wegen der erheblichen pharmakologischen Bedeutung dieser Substanzen seit vielen Jahren intensiv bearbeitet worden. Die

Diskussion der zahlreichen  $\beta$ -Lactam-Synthesen, bei denen die Induktion von Asymmetrie durch chirale Aminosäuren eine Rolle spielt, würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen; es sei deshalb nur auf Übersichten<sup>[175, 176]</sup> und neuere Originalpublikationen<sup>[177]</sup> zu diesem Thema verwiesen.

### 3.2.7. Photochemische Cyclisierung

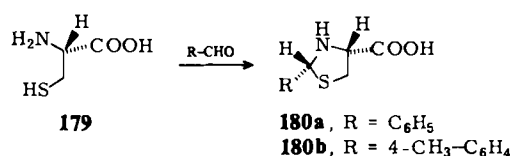
Bei der Biosynthese von Corrinoiden ist die Ringschlußreaktion, durch die die charakteristische Direktverknüpfung der Ringe A und D im Corrinliganden zustande kommt, von zentraler Bedeutung. Eschenmoser et al.<sup>[178]</sup> konnten zeigen, daß eine Umwandlung vom Strukturtyp der Porphyrinogene zu dem der Corrine ohne Beteiligung eines Reduktionsmittels möglich ist. Die Synthese des Corrinats **178** geht von dem (*S*)-Pyroglutaminsäure-Derivat **176** aus; die Schlüsselreaktion ist eine photochemisch induzierte A/D-Secocorrin  $\rightarrow$  Corrin-Cycloisomerisierung des Secocorrinates **177**; es wird keine optische Ausbeute angegeben. Ein Vergleich mit Spektren von natürlichen Corrinoiden läßt jedoch an der (*R*)-Konfiguration an C-19 keinen Zweifel aufkommen.



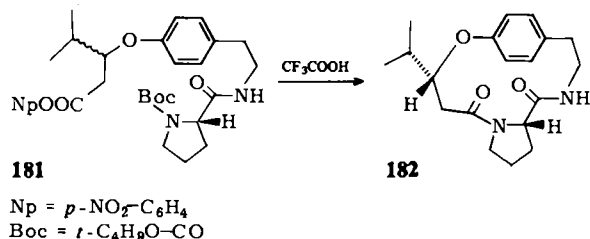
## 3.3. Andere Reaktionen, die unter Transfer von Asymmetrie verlaufen

### 3.3.1. Stereoselektive Addition von NH- und SH-Verbindungen an Carbonylgruppen

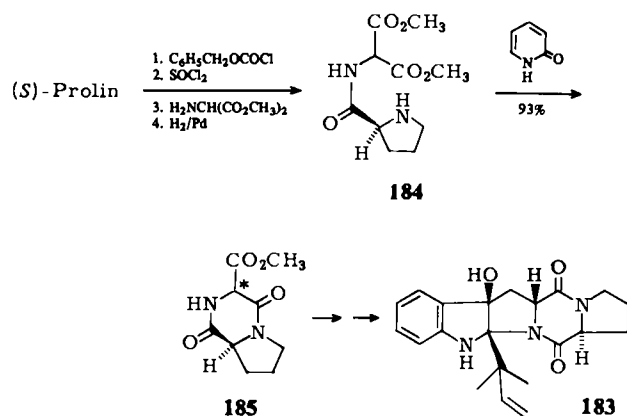
Das Vitamin (+)-Biotin wurde stereoselektiv aus natürlich vorkommenden Hexosen<sup>[179]</sup> oder Pentosen<sup>[179]</sup> oder aus (*R*)-Cystein **179**<sup>[180]</sup> synthetisiert. Geht man von **179** aus, so wird dieses primär mit Benzaldehyd kondensiert; dabei entsteht fast quantitativ das sterisch einheitliche Thiazolidin **180a**. Mit 4-Methylbenzaldehyd setzt sich **179** stereospezifisch zu **180b**<sup>[181]</sup> um. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit der Konfiguration, die schon früher für die Thiazolidine aus (*S*)-Penicillamin und verschiedenen Aldehyden gefunden wurde<sup>[182]</sup>.



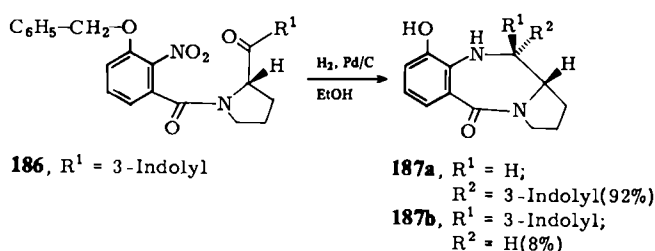
Die besondere Eignung des Prolins als Überträger chiraler Information auf andere Zentren komplizierter Moleküle sei an drei Beispielen<sup>[183]</sup> geschildert. Bei der Peptid-Cyclisierung von **181** erhält man durch intramolekulare optische Induktion des (*S*)-Prolinteils in hoher Stereoselektivität das Peptid **182**<sup>[183a]</sup>.



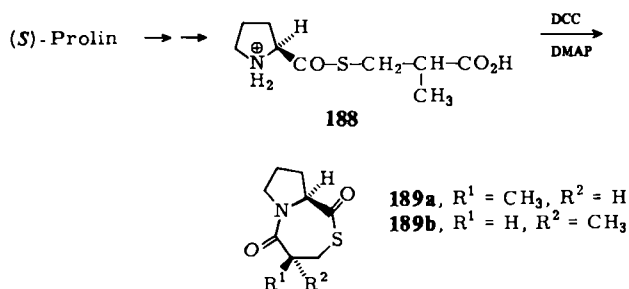
Bei der asymmetrischen Totalsynthese von Brevianamid E **183** gingen Kametani et al.<sup>[183b]</sup> von natürlichem (*S*)-Prolin aus. Ein wichtiger Schritt in dieser Synthese war die stereospezifische Cyclisierung von **184** unter Bildung des Di-ketopiperazins **185**.



Eine ausgezeichnete Stereoselektivität beobachtete Mohr<sup>[183c]</sup> bei der Hydrierung/Cyclisierung des (*S*)-Prolin-Derivates **186**, bei der das Benzodiazepin-System **187** entsteht.



Der Thioester **188** cyclisiert unter der Einwirkung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Dichlormethan bei Raumtemperatur zu

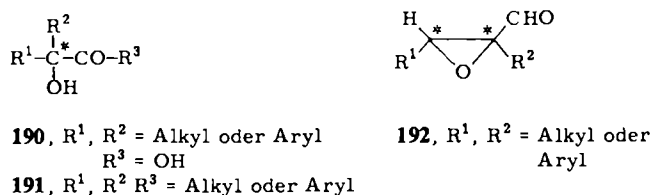


einem Gemisch der diastereomeren bicyclischen Verbindungen **189a** und **189b** (7:3)<sup>[184]</sup>. **189a** hat blutdrucksenkende Eigenschaften.

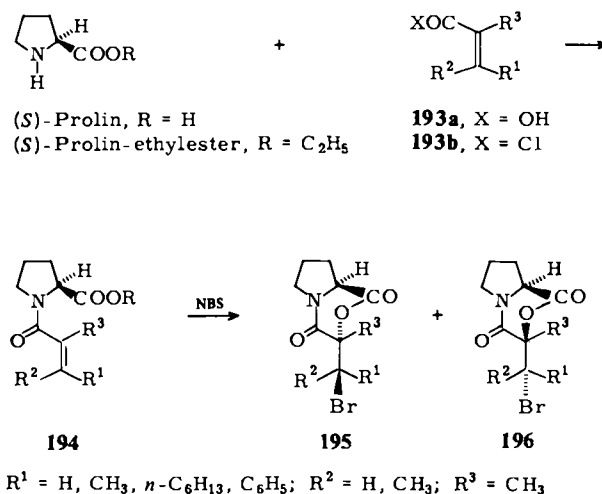
Über die stereoselektive Addition von  $\alpha$ -Aminosäuren an  $\beta,\beta$ -Dibrom- $\alpha$ -iminosäuren berichteten kürzlich Shin et al.<sup>[185]</sup>.

### 3.3.2. Asymmetrische Halolactonisierung

Über eine asymmetrische Variante der Halolactonisierungsreaktion<sup>[187]</sup> wurde von Terashima<sup>[186]</sup> berichtet. Diese hochstereoselektive Synthese ermöglicht die Herstellung von Zwischenprodukten für chirale  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren **190**<sup>[186c]</sup>,  $\alpha$ -Hydroxyketone **191**<sup>[186c]</sup> und funktionalisierte Epoxide **192**<sup>[186d]</sup>. Quelle der chiralen Information sind stets Aminosäuren. Besonders hohe Stereoselektivität wurde bei Verwendung von chira-lem Prolin gefunden.



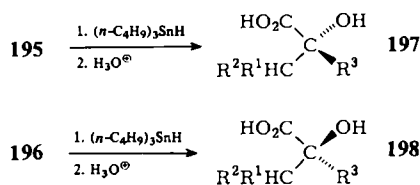
Bei der Umsetzung von (*S*)-Prolin oder (*S*)-Prolin-ethyl-ester mit substituierten Acrylsäuren **193a** oder Acrylsäurechloriden **193b** erhält man  $\alpha,\beta$ -ungesättigte *N*-Acyl-(*S*)-proline **194**. Die Halolactonisierung von **194** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) führt zu einem Gemisch der diastereomeren Lactone **195** und **196**, wobei **195** bevorzugt entsteht (*de* > 90%)<sup>[186]</sup>.



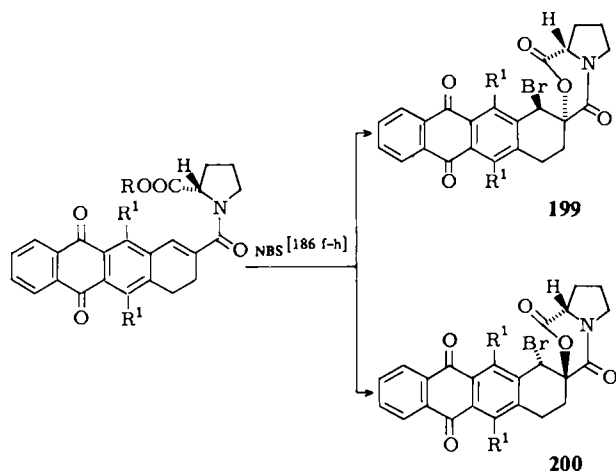
Der intramolekulare Transfer der Asymmetrie vom Chiralitätszentrum des (*S*)-Prolins zum neuen Asymmetriezentrum in **195** und **196** verläuft über ein Bromonium-Ion<sup>[186c]</sup>.

Bei der Debromierung<sup>[188]</sup> von **195** und **196** mit Tri-*n*-butylstannan und anschließender Hydrolyse erhält man die chiralen  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren **197** bzw. **198** und (*S*)-Prolin.

Wurde ein Gemisch der Diastereomere **195** und **196** unter reduktiver Entfernung des (*S*)-Prolinrests in das Epoxid **192** umgewandelt, so entstand dieses in optisch aktiver Form<sup>[186d]</sup>.



Besonders interessant ist die Anwendung der (*S*)-Prolin-induzierten asymmetrischen Halolactonisierung auf die stereoselektive Synthese einiger Anthracyclin-Antibiotica; die Bromlactone **199** und **200** entstehen dabei im Verhältnis 96:4<sup>[186g]</sup>. Ersetzt man das (*S*)-Prolin in den  $\alpha,\beta$ -unge-

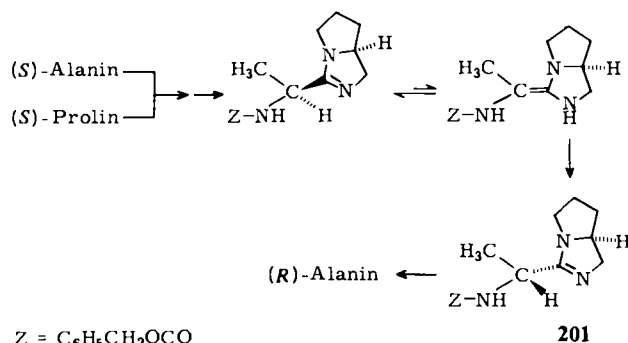


R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = H, OH, OCH<sub>3</sub>

sättigten *N*-Acyl-(*S*)-prolinen **194** durch andere Aminosäuren wie (*S*)-Phenylalanin, *N*-Benzyl-(*S*)-phenylalanin oder (*S*)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, so ist die Induktion der Asymmetrie bei der Halolactonisierung geringer, oder es entsteht gar kein Lacton<sup>[186c,e]</sup>.

### 3.3.3. Äquilibrierung und stereoselektive Protonierung

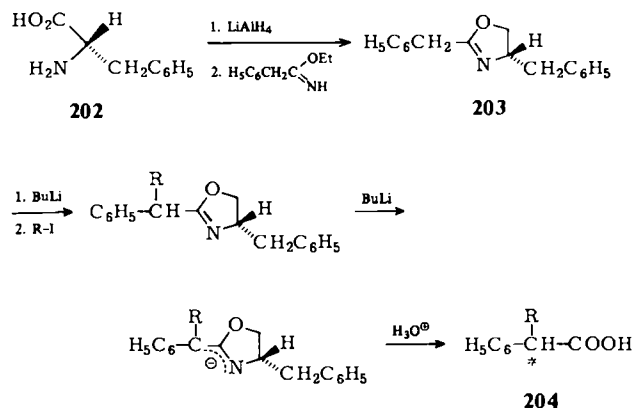
Imidazoline **201**, hergestellt aus (*S*)-Alanin und (*S*)-Prolin, ergaben bei der Hydrolyse (*R*)-Alanin, ein Ergebnis, das am besten durch die Reaktionsfolge Epimerisierung und stereoselektive Protonierung unter Induktion durch das von (*S*)-Prolin stammende Chiralitätszentrum erklärt werden kann<sup>[189]</sup>.



Z = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO

(*R*)-Alanin wurde in einer optischen Ausbeute bis zu 94% erhalten<sup>[189]</sup>. Auf diese Weise kann man auch aus racemischem Alanin unnatürliches (*R*)-Alanin gewinnen.

Bei der Synthese chiraler 2-Phenyl-alkancarbonsäuren **204** via chirale Oxazoline **203** diente (*S*)-Phenylalanin **202** als Quelle der chiralen Information<sup>[190]</sup>.

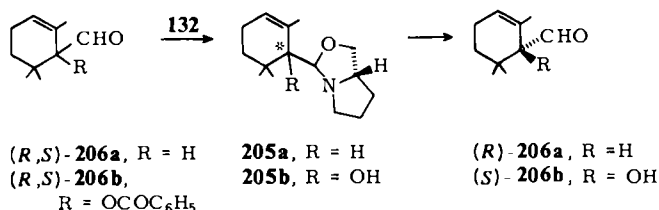


R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

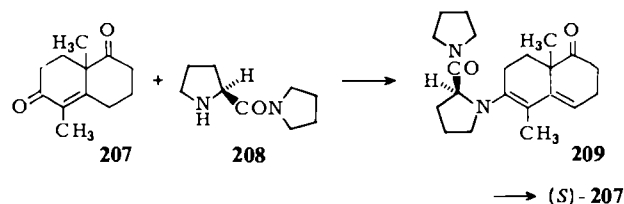
Die Carbonsäuren **204** wurden in optischen Ausbeuten bis zu 53% erhalten<sup>[190]</sup>. Leistungsfähiger ist jedoch die asymmetrische Alkylierung chiraler Amidenoate, bei der (*S*)-Prolinol als Edukt verwendet wird<sup>[145]</sup>.

Das chirale Oxazolidin-Derivat **205a**, hergestellt aus racemischem Cyclocitral **206a** und (*S*)-Prolinol **132** in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure, ergab bei der sauren Hydrolyse (*R*)-Cyclocitral (*S*)-**206a** (*ee* = 19%)<sup>[191]</sup>.

Aus racemischem 6-Benzoyloxy-cyclocitral **206b** erhält man analog (*S*)-6-Hydroxy-cyclocitral (*R*)-**206c** (*ee* = 63%)<sup>[191]</sup>.



Beim Erhitzen der racemischen Dicarboxylverbindung **207** mit einer äquimolaren Menge (*S*)-Prolin-pyrrolidid **208** entsteht das Dienamin **209**, das bei der Hydrolyse mit Salzsäure das Diketon (*S*)-**207** (*ee* ≤ 63%) ergibt<sup>[192]</sup>.



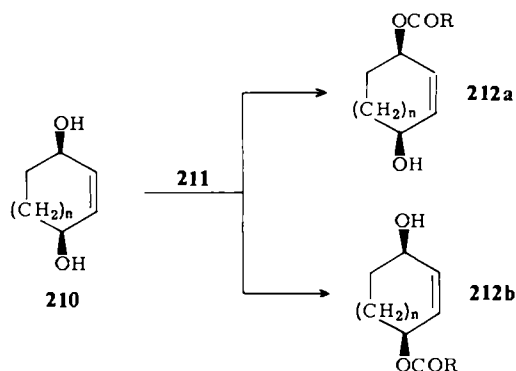
### 3.3.4. Stereoselektive Acylierung cyclischer *meso*-Diole

Bei der Umsetzung cyclischer *meso*-1,3-Diole **210** mit *N*-geschützten Phenylalanylchloriden **211** beobachteten Yamada et al.<sup>[193]</sup> die bevorzugte Bildung eines der beiden diastereomeren Monoester **212**.

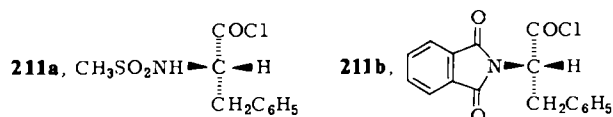
Die Stereoselektivität dieser Acylierung ist nicht besonders gut. Die teilweise durch Alkylgruppen ringsubstituiereten Monoester **212** wurden für die Synthese von optisch reinen Steroiden<sup>[194]</sup> und Prostaglandinen<sup>[195]</sup> verwendet.

### 3.3.5. Stereoselektive Epoxidation

Eine Schlüsselreaktion bei der stereoselektiven Total-synthese des Dendrobatid-Toxins 251D ist die über ein Bromhydrin verlaufende Epoxidation des (*S*)-Prolin-Deriv-

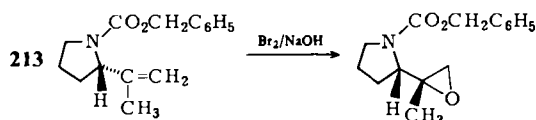


$n = 0,1$



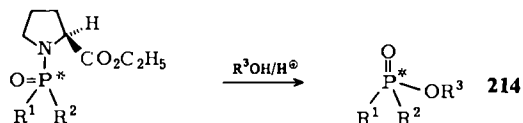
vates **213**, bei der ein Diastereomerenüberschuß von über 80% erzielt wird<sup>[196a]</sup>.

Bei der Epoxidation von **213** mit *m*-Chlorperbenzoesäure wurde keine Diastereoselektivität beobachtet<sup>[196b]</sup>. (*S*)-*N*-Tosyl-3,4-dehydroprolin läßt sich – wie *Kahl* und *Wieland*<sup>[197]</sup> fanden – stereoselektiv mit Trifluorperessigsäure epoxidieren.



### 3.3.6. Synthese chiraler Phosphorverbindungen

*Koizumi* et al. synthetisierten eine Reihe von chiralen Organophosphorverbindungen **214**<sup>[198]</sup>, wobei Aminosäuren als Quelle der chiralen Information dienten.

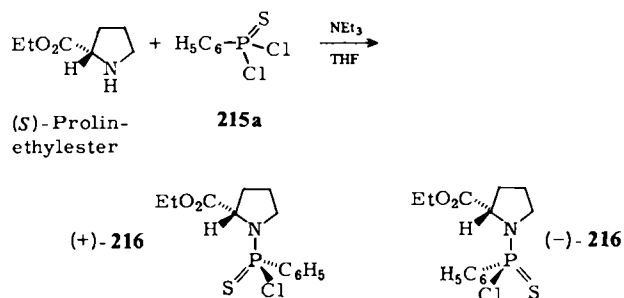


$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7$

Die Autoren gaben weder für die Edukte noch für **214** die absolute Konfiguration an. Jedoch entsteht von den beiden chromatographisch trennbaren diastereomeren Edukten immer eines durch den Einfluß des Chiralitätszentrums des (*S*)-Prolin-ethylesters bevorzugt. Aus den reinen Diastereomeren erhält man durch saure Alkohololyse die chiralen, praktisch enantiomerenreinen Organophosphorverbindungen **214**.

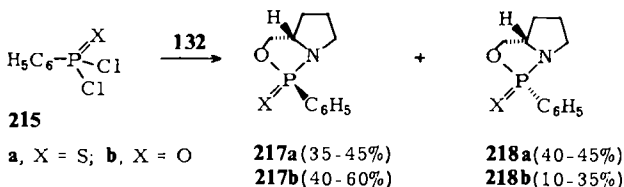
Bei der Umsetzung von Phenylthiophosphonsäuredichlorid **215a** mit (*S*)-Prolin-ethylester in THF/Triethylamin erhält man bei Raumtemperatur mit 90% Ausbeute ein Gemisch der diastereomeren Monochloride **216**<sup>[198d]</sup>. Durch Chromatographie können 48% (+)-**216** und nur 5% (–)-**216** isoliert werden.

Aus (+)-**216** konnte<sup>[198d]</sup> eine Reihe optisch aktiver P<sup>V</sup>-Verbindungen hergestellt werden<sup>[198d]</sup>, indem das Chloratom am Phosphor nucleophil durch  $\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_3$  oder  $\text{NH}_2$  substituiert wurde; dabei trat stets Walden-Umkehr ein. Der Schwefel läßt sich unter Retention durch Umset-



zung mit *m*-Chlorperbenzoesäure durch ein Sauerstoffatom ersetzen. Schließlich kann durch saure Alkohololyse auch der Pyrrolidinrest gegen eine Alkoxygruppe ausgetauscht werden.

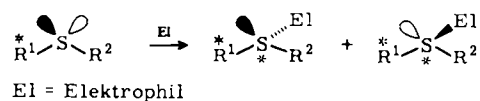
Eine beachtliche Diastereoselektivität beobachteten *Koizumi* et al.<sup>[198e]</sup> bei der Reaktion von (*S*)-Prolinol **132** mit **215a**. Die absolute Konfiguration der resultierenden diastereomeren Bicyclen **217a** und **218a** wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Diastereoselektivität war bei der Umsetzung von (*S*)-Prolinol mit **215a** geringer als bei der mit der isoelektronischen Sauerstoffverbindung **215b**.



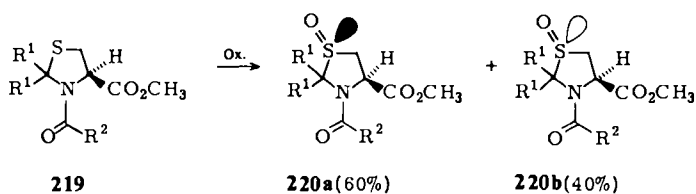
Aus den Diastereomeren **217** und **218**, die sich chromatographisch trennen lassen<sup>[198f]</sup>, wurden zahlreiche enantiomerenreine P<sup>V</sup>-Verbindungen hergestellt<sup>[198e, f]</sup>; untersucht wurden insbesondere die basekatalysierte Methanolyse und die Reaktion mit Grignard-Reagentien.

### 3.3.7. Synthese chiraler Schwefelverbindungen

Bei Reaktionen optisch aktiver Sulfide entstehen *S*-substituierte diastereomere Verbindungen<sup>[199]</sup>.



Optisch aktive Cystein- und Methionin-Derivate können unter asymmetrischer Induktion zu Sulfoxiden oxidiert werden. So reagiert (*S*)-Methionin stereospezifisch mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[200a]</sup> oder Gold(III)-Verbindungen<sup>[200b]</sup> zu (*S,S*)-Methionin-*S*-oxid. Bei der Oxidation der chiralen Thiazolidin-4-carbonsäure-methylester **219** entstehen die diastereomeren Sulfoxide **220a** und **220b** (1:1.5)<sup>[201]</sup>.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

### 3.3.8. Verschiedenes

In der neueren Literatur finden sich eine Reihe weiterer Arbeiten, in denen die Chiralität von Aminosäuren oder Aminosäure-Derivaten genutzt wird, um optisch aktive Naturstoffe herzustellen, wobei im Verlauf der Synthese einmal oder mehrmals ein Transfer der Chiralität von der Aminosäure auf ein neu entstehendes Asymmetriezentrum erfolgt. Beispiele für solche Naturstoffsynthesen sind die Herstellung von Zuckern aus (S)-Alanin<sup>[202]</sup>, (R)-Threonin<sup>[203]</sup> oder (S)-Glutaminsäure<sup>[204]</sup>, die Synthese von Alkaloiden<sup>[205]</sup>, Terpenen<sup>[206]</sup> und Peptid-Derivaten<sup>[207]</sup>.

Zur Erkennung von chiralen Substraten werden optisch aktive Micellen-Systeme benutzt, um den stereochemischen Ablauf von Reaktionen durch die Micellenbildung zu beeinflussen. Vor allem werden Hydrolysereaktionen racemischer Ester durch chirale Micellen-Strukturen aus Histidin-, Phenylalanin-, Alanin- oder Cystein-Derivaten untersucht<sup>[208]</sup>.

## 4. Schlußbemerkung

Die Natur stellt uns eine große Anzahl optisch aktiver Naturstoffe zur Verfügung („chiral pool“), die als Substrate bei stereoselektiven Synthesen verwendet werden können. Besonders häufig wurde dabei bisher von Zuckern und natürlich vorkommenden Hydroxycarbonsäuren wie Weinsäure und Äpfelsäure Gebrauch gemacht. In jüngster Zeit sind jedoch in stark zunehmendem Maß auch Aminosäuren als Edukte für asymmetrische Synthesen herangezogen worden. Die Gründe dafür sind in der großen strukturellen Vielfalt und leichten Verfügbarkeit dieser Verbindungsklasse zu suchen. Besonders vorteilhaft ist dabei, daß – anders als bei Zuckern und Hydroxycarbonsäuren – meist beide optischen Antipoden industriell zugänglich sind.

Auffällig sind die – wahrscheinlich durch die Starrheit des Fünfringgerüsts verursachten – hohen Selektivitäten bei asymmetrischen Synthesen mit Prolin oder Prolin-Derivaten.

Die bisher hauptsächlich bei Peptidsynthesen verwendeten Aminosäuren werden als Edukte für chirale Zielmoleküle mit vielfältig variablen Strukturen in Zukunft immer mehr Beachtung finden. Besonders attraktiv sind solche Verfahren, bei denen ein achiraler Vorläufer mit katalytischen Mengen einer optisch aktiven Aminosäure in ein Stereoisomer des Zielmoleküls umgewandelt wird.

Eingegangen am 29. Mai 1981 [A 419]

- [1] a) J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1971; b) E. L. Eliel, *Tetrahedron* 30 (1974) 1503; c) J. W. Scott, D. Valentine, Jr., *Science* 184 (1974) 943; d) A. Fischli, *Chimia* 30 (1976) 4; Chou Wei-shan, *Huaxue Tongbao (Chem.)* 1978, 1; *Chem. Abstr.* 89 (1978) 89758.
- [2] a) D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329; *Annu. Rep. Med. Chem.* 13 (1978) 282; b) S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 159; c) B. Fraser-Reid, R. C. Anderson, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 39 (1980) 1; d) R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2, Salle/Sauerländer, Frankfurt am Main 1980.
- [3] a) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* 9 (1976) 412; b) L. Horner, *Kontakte* 1979, 3; c) *ibid.* 1980, 37; d) P. Pino, G. Consiglio in M. Tsutsui: *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*, Vol. 3, Plenum, New York 1979; e) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* 10 (1978) 175; f) Y. Sugi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* 37 (1979) 71; *Chem. Abstr.* 90 (1979) 187300.
- [4] H. M. Powell, *Nature (London)* 170 (1952) 155; W. Schlenk, Jr., *Angew. Chem.* 77 (1965) 161; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 139; A. Col-

- let, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Chem. Soc. Fr.* 127 (1972) 336; J. Jacques, J. Gabard, *ibid.* 127 (1972) 342; S. H. Wilen, A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron* 33 (1977) 2725; A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Chem. Rev.* 80 (1980) 215.
- [5] a) G. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5152; b) B. S. Green, M. Lahav, D. Rabinovich, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 191; c) D. Edwards, K. Cooper, R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 380; siehe [5f]; d) D. Edwards, K. Cooper, R. C. Dougherty, *ibid.* 102 (1980) 381; siehe [5f]; e) K. Piotrowska, D. Edwards, A. Mitch, R. C. Dougherty, *Naturwissenschaften* 67 (1980) 442; siehe [5f]; f) die in [5c-e] beschriebenen absolut asymmetrischen Synthesen wurden kürzlich in Frage gestellt: C. A. Mead, A. Moscovitz, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7390 und A. Peres, *ibid.* 102 (1980) 7390.
- [6] Für die Diskussion und Definition der in diesem Beitrag benutzten Terminologie siehe: Y. Izumi, A. Tai: *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977; R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* 78 (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 385; K. Mislow: *Einführung in die Stereochemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1967; W. Bähr, H. Theobald: *Organische Stereochemie. Begriffe und Definitionen*, Springer Verlag, New York 1973; W. Kraus: *Stereochemie und Reaktivität organischer Verbindungen*, Bertelsmann Universitätsverlag, Düsseldorf 1974.
- [7] T. D. Inch, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 27 (1972) 191; R. Rossi, *Synthesis* 1978, 413; B. Fraser-Reid, K. Mo Sun, T. F. Tam, *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1981, 11-230; K. Tatsuta, A. Nakagawa, S. Maniwa, Y. Aemiyama, M. Kinoshita, *Nippon Kagaku Kaishi* 1981, 762; A. Vasella in [2d], S. 173.
- [8] D. Seebach, E. Hungerbühler in [2d], S. 91, zit. Lit.
- [9] Die Induktion von Asymmetrie durch enantiomerenreine Milchsäure, Mandelsäure und Äpfelsäure wird im vorliegenden Artikel nicht behandelt, obwohl man die genannten Verbindungen als Derivate von Alanin, Phenylglycin bzw. Asparaginsäure betrachten kann.
- [10] A. Fischli in [2d], S. 269; J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlmann: *Techniques of Chemistry. Application of Biochemical Systems in Organic Chemistry*, Part I and II, Wiley, New York 1976.
- [11] Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem.* 90 (1978) 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 176.
- [12] D. Dinelli, W. Marconi, F. Cecere, G. Galli, F. Morisi in E. K. Pye, H. H. Weetall: *Enzyme Engineering*, Vol. 3, Plenum, New York 1978, S. 477.
- [13] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* 1966, 1711.
- [14] L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann, P. Beck, *Tetrahedron Lett.* 1961, 161.
- [15] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* 1968, 1445; W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2567.
- [16] L. Horner, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 843; vgl. V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjo, *Synthesis* 1981, 85; L. Marko, J. Bakos in R. Ugo: *Aspects of Homogeneous Catalysis*, Vol. 4, Reidel, Dordrecht 1981, S. 145 ff.; R. P. Merrill, *CHEMTECH* 1981, 118.
- [17] a) K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8265; b) G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2954.
- [18] K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3735.
- [19] K. Achiwa, *Chem. Lett.* 1977, 777.
- [20] K. Achiwa, *Chem. Lett.* 1978, 561.
- [21] K. Achiwa, T. Soga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1119; K. Achiwa, P. A. Chaloner, D. Parker, *J. Organomet. Chem.* 218 (1981) 249.
- [22] I. Ojima, N. Yoda, *Tetrahedron Lett.* 1980, 1051; vgl. auch [28].
- [23] K. Kellner, A. Tzschach, Z. Nagy-Magos, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* 193 (1980) 307.
- [24] W. Bergstein, A. Kleemann, J. Martens, *Synthesis* 1981, 76.
- [25] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1980) 5491.
- [26] R. B. King, J. Bakos, C. D. Hoff, L. Markó, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1729.
- [27] J. M. Brown, B. A. Murrer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4859.
- [28] S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 2136; U. Hengartner, D. Valentine, Jr., K. K. Johnson, M. E. Larscheid, F. Pigott, F. Scheidl, J. W. Scott, R. C. Sun, J. M. Townsend, T. H. Williams, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 3741, siehe auch [22].
- [29] U. Schmidt, J. Häusler, E. Oehler, H. Poisel, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 37 (1979) 251.
- [30] a) I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1980, 1239; b) K. Onuma, T. Itoh, A. Nakamura, *Chem. Lett.* 1980, 481; c) D. Meyer, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, H. Levine-Pinto, J.-L. Morgat, P. Fromageot, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4680; d) J.-C. Poulin, D. Meyer, H. B. Kagan, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* 1980, 69.
- [31] M. Zoral, J. Kole, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32 (1967) 1250.
- [32] a) K. Achiwa, *Heterocycles* 8 (1977) 247; b) D. Valentine, Jr., R. C. Sun, K. Toth, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3703; c) K. E. Koenig, G. L. Bachman, B. D. Vineyard, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2362.
- [33] I. Ojima, T. Kogure, K. Achiwa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 428.

- [34] a) I. Ojima, T. Kogure, T. Terasaki, K. Achiwa, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 3444; b) K. Achiwa, T. Kogure, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4431; I. Ojima, T. Kogure, *J. Organomet. Chem.* **195** (1980) 239.
- [35] H. Brunner, *Chem. Unserer Zeit* **14** (1980) 177.
- [36] a) T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *J. Sci. Res. Inst. Tokyo* **34** (1958) 143; b) N. A. Plate, C. L. Davidova, E. D. Alieva, V. B. Kargin, *Vysokomol. Soedin B* **11** (1969) 495; c) H. Fukawa, Y. Izumi, S. Komatsu, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **35** (1962) 1703; d) Y. Izumi, K. Okubo, *ibid.* **44** (1971) 1330; e) Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, *ibid.* **42** (1969) 2373; f) Y. Izumi, T. Harada, T. Tanabe, K. Okuda, *ibid.* **44** (1971) 1418; g) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *ibid.* **36** (1963) 21; h) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *ibid.* **36** (1963) 155; i) G. V. Smith, M. Musoiu, *J. Catal.* **60** (1979) 184; k) Y. Izumi, M. Imaida, T. Harada, T. Tanabe, S. Yajima, T. Ninomiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42** (1969) 241; l) F. Higashi, T. Ninomiya, Y. Izumi, *ibid.* **44** (1971) 1333.
- [37] Y. Izumi, T. Tanabe, S. Yajima, M. Imaida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 941.
- [38] Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, K. Okubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43** (1970) 566.
- [39] R. L. Beamer, C. S. Fickling, J. H. Ewing, *J. Pharm. Sci.* **56** (1967) 1028; R. L. Beamer, R. H. Belding, C. S. Fickling, *ibid.* **58** (1969) 1142, 1419.
- [40] Y. Izumi, *Angew. Chem.* **83** (1971) 956; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **10** (1971) 871.
- [41] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **83** (1971) 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **10** (1971) 496.
- [42] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1615.
- [43] K. Nagasawa, H. Takahashi, K. Hiroi, S. Yamada, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **95** (1975) 33.
- [44] K. Nagasawa, K. Hiroi, S. Yamada, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **95** (1975) 46.
- [45] S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 5282.
- [46] S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 4975.
- [47] P. Buchschacher, J.-M. Cassal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 2747.
- [48] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 675.
- [49] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J.-M. Cassal, W. Meier, A. Fürst, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 681.
- [50] U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, J. Ruppert, R. Wiechert, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **59** (1976) 999.
- [51] U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **109** (1976) 2948.
- [52] P. Buchschacher, A. Fürst, *Synthesis* 1977, 167.
- [53] J.-M. Cassal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **59** (1976) 1917.
- [54] T. Wakabayashi, K. Watanabe, J. Kato, *Synth. Commun.* **7** (1977) 239.
- [55] C. C. Tseng, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **25** (1977) 29.
- [56] K. Nagasawa, H. Takahashi, K. Hiroi, S. Yamada, *Yakugaku Zasshi* **95** (1975) 33.
- [57] K. Nagasawa, H. Takahashi, K. Hiroi, S. Yamada, *Yakugaku Zasshi* **95** (1975) 46.
- [58] R. B. Woodward in Yu. A. Ovchinnikov, M. N. Kolosov: *Frontiers in Bioorganic Chemistry and Molecular Biology*, Elsevier, Amsterdam 1979, S. 39.
- [59] R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3210, 3213, 3215.
- [60] J. Ruppert, U. Eder, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **106** (1973) 3626.
- [61] T. Hayashi, N. Nagashima, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 4623.
- [62] T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 137.
- [63] a) T. S. Tsuboyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **35** (1962) 1004; J. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **180** (1979) 1089; K. Ueyanagi, S. Inoue, *ibid.* **178** (1977) 235; b) Lit. [1a], S. 131; c) J. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 229.
- [64] S. Juliä, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **92** (1980) 968; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 929, zit. Lit., vgl. B. C. Laguzzo, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1483.
- [65] T. Sugimoto, Y. Matsumura, S. Tanimoto, M. Okano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 926; N. Baba, Y. Matsumura, T. Sugimoto, M. Okano, *ibid.* 1979, 402, 1052.
- [66] a) N. Izumiya, S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 8346; b) B. W. Bycroft, G. R. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 988; *ibid.* 1976, 616; c) J. S. Davies, M. N. Ibrahim, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1453; d) H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **106** (1973) 3408; vgl. O. Pieroni, D. Bacciola, A. Fissi, R. A. Felicioli, E. Balestreri, *Int. J. Peptide Protein Res.* **10** (1977) 107; e) M. Nakayama, G. Maeda, T. Kaneko, H. Katsura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 1150; J. S. Davies, M. C. Eaton, M. N. Ibrahim, *J. Heterocycl. Chem.* **17** (1980) 1813.
- [67] S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, *Nippon Kagaku Zasshi* **73** (1952) 112.
- [68] M. Tamura, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 561.
- [69] R. Fujimoto, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 4197.
- [70] D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 909.
- [71] M. Asami, T. Mukaiyama, *Heterocycles* **12** (1979) 499; T. Mukaiyama, M. Asami, J. Hanna, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1977, 783; M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51** (1978) 1869; für ähnliche  $\text{NaBH}_4$ -Komplexe vgl. K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3869.
- [72] N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.* **27** (1979) 1479.
- [73] T. Endo, H. Kawasaki, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* 1979, 23; N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 1980.
- [74] J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 2759; vgl. P. Jouin, C. B. Troostwijk, R. M. Kellogg, *ibid.* **103** (1981) 2091.
- [75] N. Baba, T. Makino, J. Oda, Y. Inouye, *Can. J. Chem.* **58** (1980) 387.
- [76] N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 815; neuere Resultate vgl. M. Seki, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4613.
- [77] M. F. Grondon, D. G. McCleery, J. W. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 1976, 295; vgl. auch *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 231.
- [78] H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F. F. Perrollaz, U. P. Schlunegger, W. Wiegand, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1212; vgl. K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, *Heterocycles* **8** (1977) 277.
- [79] P. A. Crooks, H. E. Rosenberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 2719; vgl. M. A. Brockwell, A. G. Caldwell, N. Whittaker, M. J. Begley, *ibid.* 1981, 706; I. Ojima, T. Tanaka, T. Kogure, *Chem. Lett.* 1981, 823.
- [80] a) F. Knoop, C. Martius, *Z. Physiol. Chem.* **258** (1939) 238. Die Autoren glaubten, Octopin synthetisiert zu haben; später wurde jedoch gezeigt [R. M. Herbst, E. A. Swart, *J. Org. Chem.* **11** (1946) 366], daß sie Isooctopin erhalten hatten; b) S. Akasi, *J. Biochem. (Tokyo)* **25** (1937) 261, 281; c) K. Harada, *Nature* **212** (1966) 1571; *J. Org. Chem.* **32** (1967) 1790; d) K. Harada, T. Iwasaki, T. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 1901.
- [81] a) S. Yamada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* 1976, 997; b) S. Yamada, N. Ikota, K. Achiwa, *ibid.* 1976, 1001; c) K. Harada, Y. Kataoka, *ibid.* 1978, 2103.
- [82] K. Harada, M. Tamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 1227.
- [83] J. B. Longenecker, E. E. Snell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **42** (1956) 221.
- [84] R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 1753.
- [85] K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **32** (1967) 1794; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 1068; W. French, G. Wright, *Can. J. Chem.* **42** (1964) 2474.
- [86] V. Čaplar, A. Lisini, F. Kajfež, D. Kolbah, V. Šunjic, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1355.
- [87] H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuchi, R. Nyori, *Tetrahedron* **24** (1968) 3655; A. I. Meyers, M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1341; N. Allentoff, G. Wright, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1.
- [88] D. Seebach, H. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. Dupreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 301.
- [89] J. Zweig, J. Luche, E. Barriero, P. Crabbe, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2355.
- [90] H.-J. Bruer, R. Haller, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5227.
- [91] T. Inch, G. Lewis, G. Sainsbury, D. Sellers, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3657.
- [92] a) T. Mukaiyama, R. Soai, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1978, 219; b) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1455; vgl. J.-P. Mazaleyra, D. J. Cram, *ibid.* **103** (1981) 4585; c) T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chem. Lett.* 1979, 447; d) K. Soai, T. Mukaiyama, *ibid.* 1978, 491.
- [93] T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1978, 601.
- [94] T. Mukaiyama, Y. Sakito, M. Asami, *Chem. Lett.* 1978, 1253; 1979, 705.
- [95] Y. Sakito, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1979, 1027.
- [96] Y. Sakito, S. Tanaka, M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1980, 1223.
- [97] M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1980, 17.
- [98] A. I. Meyers, J. Slade, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 2785.
- [99] Y. Sakito, M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1980, 455.
- [100] K. Harada, *Nature* **200** (1963) 1201; K. Harada, S. W. Fox, *Naturwissenschaften* **51** (1964) 106.
- [101] S. Yamada, S. Hashimoto, *Chem. Lett.* 1976, 921.
- [102] K. Harada, T. Okawara, K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 1865.
- [103] K. Achiwa, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1799; vgl. J.-I. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 229.
- [104] K. Harada, T. Okawara, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 707.
- [105] Lit. [1], S. 327.
- [106] H. R. Snyder, C. H. Hansch, L. Katz, S. M. Parmerter, E. C. Spaeth, *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 219.
- [107] A. Brossi, A. Focella, S. Teitel, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 15.
- [108] H. Akimoto, K. Okamura, M. Yui, T. Shioiri, M. Kuramoto, Y. Kikugawa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **22** (1974) 2614.
- [109] M. Konda, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **23** (1975) 1025.
- [110] M. Konda, T. Oh-ishi, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **25** (1977) 69.

- [111] M. Konda, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 23 (1975) 1063.
- [112] R. T. Dean, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 4183.
- [113] Übersicht über Synthesen und pharmakologische Wirkung von  $\beta$ -Carbolinalkaloiden: R. G. Rahwan, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34 (1975) 3; G. Cohen, M. Collins, *Science* 167 (1970) 1749; U. E. Davis, M. J. Walsh, *ibid.* 167 (1970) 1005.
- [114] R. T. Brown, C. Chapple, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 866; *Yakugaku Zasshi* 94 (1974) 351; A. K. Saxena, P. C. Jain, N. Anand, *Ind. J. Chem.* 12 (1974) 892; D. Soerens, I. Sandrin, F. Ungemach, P. Mokry, G. S. Wu, E. Yamanaka, L. Hutchins, M. DiPierro, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 535; S. Yamada, K. Murato, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1605.
- [115] F. Ungemach, M. DiPierro, R. Weber, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3225; vgl. *J. Org. Chem.* 46 (1981) 164.
- [116] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 2029; G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *ibid.* 85 (1963) 207; G. Stork, S. R. Dowd, *ibid.* 85 (1963) 2178; G. Stork, J. Benaim, *ibid.* 93 (1971) 5938; D. A. Evans, *ibid.* 92 (1970) 7593.
- [117] D. Mea-Jacheet, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 4571.
- [118] M. Kitamoto, K. Hiroi, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 22 (1974) 459.
- [119] Zur  $\alpha$ -Alkylierung von Carbonylverbindungen vgl. A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 375; A. I. Meyers, J. Slade, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2912; A. I. Meyers, Y. Yamamoto, E. D. Mihelich, R. A. Bell, *ibid.* (1980) 2792, zit. Lit.
- [120] a) A. I. Meyers, D. R. Williams, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3032; b) A. I. Meyers, G. S. Poindexter, Z. Brich, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 892; vgl. A. I. Meyers, D. R. Williams, G. W. Erickson, S. White, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3081; A. I. Meyers, D. R. Williams, S. White, G. W. Erickson, *ibid.* 103 (1981) 3088; c) J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 377; d) B. de Jeso, J.-C. Pommier, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4511; e) S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 573; f) S. Hashimoto, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 27 (1979) 2760.
- [121] K. Hiroi, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 47.
- [122] S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4237.
- [123] G. Otani, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 2112.
- [124] a) S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4233; b) K. Hiroi, K. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 20 (1972) 246.
- [125] S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1133.
- [126] G. Otani, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 2130.
- [127] G. Otani, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 2125.
- [128] T. Sone, K. Hiroi, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 2331; T. Sone, S. Terashima, S. Yamada, *ibid.* 24 (1976) 1273.
- [129] T. Sone, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 24 (1976) 1288.
- [130] T. Igarashi, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 50 (1972) 222; *Chem. Abstr.* 77 (1972) 164104.
- [131] C. Szantay, L. Szabo, G. Kalas, *Tetrahedron* 33 (1977) 1803.
- [132] M. Shibasaki, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 23 (1975) 279; zit. Lit. In der dort als Lit. [3] aufgeführten Arbeit wird für das nach dieser Methode hergestellte  $\alpha$ -Cyclocitral eine (S)-Konfiguration angegeben: *ibid.* 24 (1976) 315.
- [133] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* 88 (1976) 579; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 549.
- [134] D. Enders, H. Eichenauer, *Tetrahedron Lett.* 1977, 191.
- [135] D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* 112 (1979) 2933.
- [136] K. G. Davenport, H. Eichenauer, D. Enders, M. Newcomb, D. E. Bergbreiter, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5654.
- [137] H. Ahlbrecht, E. O. Düber, D. Enders, H. Eichenauer, P. Weuster, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3691.
- [138] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* 91 (1979) 425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 397.
- [139] H. Eichenauer, E. Friedrich, W. Lutz, D. Enders, *Angew. Chem.* 90 (1978) 219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 206.
- [140] D. Enders, H. Eichenauer, R. Pieter, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3703.
- [141] D. Enders, H. Lotter, *Angew. Chem.* 93 (1981) 831; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 795.
- [142] M. Kolb, J. Barth, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2999; *Angew. Chem.* 92 (1980) 753; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 725.
- [143] A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 567; A. I. Meyers, D. R. Williams, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 3245; A. I. Meyers, E. S. Snyder, J. J. H. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8186; A. I. Meyers, Z. Brich, G. W. Erickson, S. G. Traynor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 566; siehe auch Lit. [119]; A. I. Meyers, C. E. Whitten, *Heterocycles* 4 (1976) 1687.
- [144] M. Larchaveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3961.
- [145] P. E. Sonnet, R. R. Heath, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3137; D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4233; D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 1109.
- [146] M. Taniguchi, K. Koga, S. Yamada, *Tetrahedron* 30 (1974) 3547; vgl. S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 637.
- [147] S. Takano, M. Yonaga, K. Chiba, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3967; S. Takano, K. Chiba, M. Yonaga, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 616.
- [148] D. A. Evans, T. R. Taber, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4675, zit. Lit.; vgl. D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2876; D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *ibid.* 103 (1981) 3099.
- [149] A. I. Meyers, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4278.
- [150] U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, *Angew. Chem.* 90 (1978) 136; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 117; vgl. dazu U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger, K. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 439; U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.-O. Westphalen, *ibid.* 1981, 696.
- [151] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* 91 (1979) 922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 863.
- [152] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem.* 93 (1981) 793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 798.
- [153] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem.* 92 (1980) 205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 212.
- [154] G. Tsuchihashi, S. Mitamura, S. Inoue, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* 1973, 323.
- [155] H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4057, zit. Lit.
- [156] A. I. Meyers, C. E. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6266.
- [157] a) T. Mukaiyama, T. Takeda, M. Osaki, *Chem. Lett.* 1977, 1165; b) T. Mukaiyama, T. Takeda, K. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 3368.
- [158] S. Hashimoto, S. Yamada, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 7450; S. Hashimoto, N. Komeshima, S. Yamada, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2907; S. Hashimoto, S. Yamada, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 27 (1979) 771; S. Hashimoto, N. Komeshima, S. Yamada, K. Koga, *ibid.* 27 (1979) 2437.
- [159] a) S. Hashimoto, H. Kogen, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3009; b) H. Kogen, K. Tomioka, S. Hashimoto, K. Koga, *ibid.* 21 (1980) 4005.
- [160] M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1979, 569.
- [161] B. Gustafsson, G. Hallnemo, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand. B* 34 (1980) 443.
- [162] T. Imamoto, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1980, 45.
- [163] H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3175.
- [164] U. Schmidt, E. Oehler, *Angew. Chem.* 88 (1976) 54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 42; E. Oehler, E. Prantz, U. Schmidt, *Chem. Ber.* 111 (1978) 1058.
- [165] T. Mukaiyama, A. Ikegawa, K. Suzuki, *Chem. Lett.* 1981, 165.
- [166] T. Fukuyama, S. Nakatsuka, Y. Kishi, *Tetrahedron* 37 (1981) 2045.
- [167] L. A. Paquette, J. P. Freeman, S. Maiorana, *Tetrahedron* 27 (1971) 2599.
- [168] B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Bellire, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7595, zit. Lit.
- [169] W. Oppolzer, E. Flaskamp, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 204.
- [170] G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7775; S. G. Pyne, M. J. Hensel, S. R. Byrn, A. T. McKenzie, P. L. Fuchs, *ibid.* 102 (1980) 5960.
- [171] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* 1981, 29, zit. Lit.
- [172] S. Danishefsky, J. Morris, L. A. Clizbe, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1602.
- [173] R. Grigg, J. Kemp, J. Malone, A. Tangthongkum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 648; R. Grigg, J. Kemp, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980), 2461.
- [174] K. Hiroi, K. Nakazawa, *Chem. Lett.* 1980, 1077.
- [175] W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereosel. Synth. Nat. Prod., Proc. Workshop Conf. Hoechst, 7th 1978, Int. Congr. Ser. Excerpta Med.* n457 (1979).
- [176] A. K. Bose, B. Ram, M. S. Manhas in [175], S. 181; H. Vanderhaeghe, P. Claes, E. Roets, R. Busson in [175], S. 169; A. K. Mukerjee, A. K. Singh, *Tetrahedron* 34 (1978) 1731.
- [177] T. Konomi, S. Herchen, J. E. Baldwin, M. Yoshida, N. A. Hunt, A. L. Demian, *Biochem. J.* 184 (1979) 427; J. O'Sullivan, R. C. Bleaney, J. A. Hudleston, E. P. Abraham, *ibid.* 184 (1979) 421; J. E. Baldwin, B. L. Johnson, J. J. Usher, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1271; N. Ikota, H. Shibata, K. Koga, *Heterocycles* 14 (1980) 1077; T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6163; I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2081; N. Hatanaka, I. Ojima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 344; H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* 1981, 385.
- [178] A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2653.
- [179] F. G. M. Vogel, J. Paust, A. Nürrenbach, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1972; zit. Lit.
- [180] P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7020; dieselben Autoren gaben früher [*ibid.* 97 (1975) 5936] für das Kondensationsprodukt **180a** eine andere Konfiguration an.

- [181] R. Parthasarathy, B. Paul, W. Korytnyk, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 6634, zit. Lit.; B. Paul, W. Korytnyk, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 1002.
- [182] I. McMillan, R. J. Stoodley, *Chem. Commun.* 1968, 11.
- [183] a) D. Goff, J. C. Lagarias, W. C. Shih, M. P. Klein, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 4813; b) T. Kametani, N. Kanaya, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 3974; c) N. Mohr, Dissertation, Universität Köln 1980.
- [184] D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **17** (1980) 1647.
- [185] C. Shin, H. Ohmatsu, Y. Sato, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* 1981, 701.
- [186] a) S. Terashima, S. Jew, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1005; b) S. Jew, S. Terashima, K. Koga, *Tetrahedron* **35** (1979) 2337; c) *ibid.* **35** (1979) 2345; d) S. Terashima, M. Hayashi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 2733; M. Hayashi, S. Terashima, K. Koga, *Tetrahedron* **37** (1981) 2797; e) S. Terashima, S. Jew, K. Koga, *Chem. Lett.* 1977, 1109; f) *Tetrahedron Lett.* 1977, 4507; g) S. Jew, S. Terashima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **27** (1979) 2351; h) S. Terashima, S. Jew, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4937.
- [187] J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **14** (1908) 145; J. Bougault, *ibid.* **15** (1908) 296; E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 2315; H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., Benjamin, Menlo Park, CA, USA 1972, S. 441.
- [188] H. G. Kuivila, *Synthesis* 1970, 449.
- [189] S. Shibata, H. Matsushita, N. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* 1978, 1305; S. Shibata, H. Matsushita, K. Kato, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 2938.
- [190] S. Shibata, H. Matsushita, H. Kaneko, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* 1981, 217.
- [191] M. Shibasaki, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **24** (1976) 315.
- [192] K. Hiroi, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **23** (1975) 1103.
- [193] S. Terashima, S. Yamada, M. Nara, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1001; S. Terashima, M. Nara, S. Yamada, *ibid.* 1978, 1487.
- [194] S. Terashima, M. Nara, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3379; M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **36** (1980) 3171.
- [195] M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **36** (1980) 3161.
- [196] a) L. E. Overman, K. L. Bell, persönliche Mitteilung; b) *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1851.
- [197] J.-U. Kahl, T. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1445.
- [198] a) T. Koizumi, Y. Kobayashi, H. Amitani, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3459; b) T. Koizumi, H. Amitani, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3741; c) *Synthesis* 1979, 110; d) T. Koizumi, H. Takagi, E. Yoshii, *Chem. Lett.* 1980, 1403; e) T. Koizumi, R. Yanada, H. Takagi, H. Hirai, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 477, 571; f) Y. Kobayashi, T. Koizumi, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **27** (1979) 1641.
- [199] A. Nudelman, *Phosphorus Sulfur* **9** (1980) 1, zit. Lit.; K. Tani, S. Otsuka, M. Kido, I. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7394.
- [200] a) A. Lavine, *J. Biol. Chem.* **169** (1947) 478 ff.; b) G. Natile, E. Bordignon, L. Cattalini, *Inorg. Chem.* **15** (1976) 246; E. Bordignon, L. Cattalini, G. Natile, A. Scatturin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 878; zur Oxidation chiraler S-Alkylcysteine vgl. H. C. J. Ottenheijm, R. M. J. Liskamp, S. P. J. M. van Nispen, H. A. Boots, M. W. Tijhuis, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 3273; vgl. D. W. Christensen, A. Kjaer, *Chem. Commun.* 1965, 225.
- [201] M. Iwakawa, B. M. Pinto, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **56** (1978) 326; W. A. Nachtergaele, M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **89** (1980) 749.
- [202] K. Koga, S. Yamada, M. Yoh, T. Mizoguchi, *Carbohydr. Res.* **36** (1974) C9.
- [203] B. Szechner, *Tetrahedron* **37** (1981) 949.
- [204] M. Taniguchi, K. Koga, S. Yamada, *Tetrahedron* **30** (1974) 3547; K. Koga, M. Taniguchi, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 1971, 263.
- [205] D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1181; D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 909; K. Yamagishi, E. Koshinaka, N. Ogawa, K. Mitani, T. Nishikawa, H. Kato, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **28** (1980) 2783; J. P. Kutney, G. K. Eigendorf, H. Matsue, A. Murai, K. Tanaka, W. L. Sung, K. Wada, B. R. Worth, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 938; T. Kametani, N. Kanaya, M. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 959; G. Büchi, P. R. DeShong, S. Katsumura, Y. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5084; A. J. Hutchison, Y. Kishi, *ibid.* **101** (1979) 6786; E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 663; J. S. Davies, M. C. Eaton, M. N. Ibrahim, *J. Heterocycl. Chem.* **17** (1980) 1813.
- [206] S. Takano, H. Iwata, K. Ogasawara, *Heterocycles* **9** (1978) 845.
- [207] W. Steglich, D. Mayer, X. Barocio de la Lama, H. Tanner, F. Weygand, *Peptides* 1967, 67; E. Frauendorfer, W. Steglich, F. Weygand, *Chem. Ber.* **106** (1973) 1019; G. P. Zecchini, M. P. Paradisi, *J. Heterocycl. Chem.* **16** (1979) 1589; S. Winter, H. Pracejus, *Chem. Ber.* **99** (1966) 151; J. Häusler, U. Schmidt, *ibid.* **107** (1974) 2804; N. L. Benoiton, K. Kuroda, F. M. F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3361; J. E. Baldwin, S. R. Herchen, B. L. Johnson, M. Jung, J. J. Usher, T. Wan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 2253; O. Pieroni, D. Bacciola, A. Fissi, R. A. Felicioli, E. Balestreri, *Int. J. Peptide Protein Res.* **10** (1974) 107; U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Häusler, *Angew. Chem.* **93** (1981) 272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 281; T. Hino, M. Taniguchi, I. Yamamoto, K. Yamaguchi, H. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2565.
- [208] J. M. Brown, C. A. Bunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 969, 971; R. A. Moss, T. J. Lukas, R. C. Nahas, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3851; Y. Ihara, M. Nango, N. Kuroki, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 5009; Y. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1483; R. A. Moss, Y. Lee, K. W. Alwis, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 283; J. M. Brown, R. L. Elliot, C. G. Criggs, G. Helmchen, G. Nill, *Angew. Chem.* **93** (1981) 906; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 890; S. Ono, H. Shosenji, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2391; R. Ueoka, Y. Matsumoto, Y. Nomiya, Y. Nakagawa, K. Inoue, K. Ohkubo, *Chem. Lett.* 1981, 785; Y. Murakami, A. Nakano, A. Yoshimatsu, K. Fukuya, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 728, zit. Lit.; C. A. Bunton, *Pure Appl. Chem.* **49** (1977) 969.