

- [155] S. F. Nelsen, L. Echegoyen, E. L. Clennan, D. H. Evans, D. A. Corrigan, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 1130.  
 [156] J. Heinze, J. Schwart, C. Heyne, 10. Sandbjerg Meeting, Dänemark 1981.  
 [157] A. J. Bard, A. Merz, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2959.  
 [158] L. Byrd, L. L. Miller, D. Pletcher, *Tetrahedron Lett.* 24 (1972) 2419.  
 [159] R. P. Van Duyne, C. R. Reiley, *Anal. Chem.* 44 (1972) 142, 152, 158.  
 [160] M. S. Shuman, I. Shain, *Anal. Chem.* 41 (1969) 1818.  
 [161] A. J. Klein, D. H. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 757.  
 [162] K. M. O'Connell, D. H. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1373.  
 [163] A. A. Frost, R. G. Pearson: *Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen*, Verlag Chemie, Weinheim 1973.  
 [164] O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 37 (1983) 851.  
 [165] M. Szwarc: *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Bd. 1, Wiley-Interscience, New York 1972.  
 [166] W. F. Ames: *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 2. Auflage, Academic Press, New York 1977.  
 [167] S. Pons in A. J. Bard: *Electroanalytical Chemistry*, Bd. 13, Marcel Dekker, New York 1984, S. 115ff.  
 [168] B. Speiser, A. Rieker, *J. Electroanal. Chem.* 102 (1979) 1.  
 [169] M. Penczek, Z. Stojek, J. Osteryoung, *J. Electroanal. Chem.* 170 (1984) 99.  
 [170] A. R. Mitchell, R. Wait: *The Finite Element Method in Partial Differential Equations*, Wiley, New York 1977.  
 [171] S. W. Feldberg in J. S. Mattson, H. B. Mark, Jr., H. C. MacDonald: *Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York 1972.  
 [172] T. Joslin, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.* 49 (1974) 178.  
 [173] I. Ruzic, S. W. Feldberg, *J. Electroanal. Chem.* 50 (1974) 153.  
 [174] R. Seeger, S. Stefan, *Anal. Chem.* 53 (1981) 1011.  
 [175] S. W. Feldberg, *J. Electroanal. Chem.* 127 (1981) 1.  
 [176] A. Lasia, *J. Electroanal. Chem.* 146 (1983) 397.  
 [177] J. Heinze, M. Störzbach, J. Mortensen, *J. Electroanal. Chem.* 165 (1984) 61.  
 [178] K. B. Oldham, J. Spanier, *J. Electroanal. Chem.* 26 (1970) 331.  
 [179] K. B. Oldham, *Anal. Chem.* 44 (1972) 196; 45 (1973) 39.  
 [180] J. C. Imbeaux, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* 44 (1973) 1969.  
 [181] E. Ahlberg, V. D. Parker, *J. Electroanal. Chem.* 121 (1981) 57, 73.  
 [182] A. M. Bond, M. Fleischmann, J. Robinson, *J. Electroanal. Chem.* 168 (1984) 299; 172 (1984) 11.

## Asymmetrische Diels-Alder- und En-Reaktionen in der Organischen Synthese

Von Wolfgang Oppolzer\*

Eine rasch wachsende Fülle von Ergebnissen bezeugt die Leistungsfähigkeit asymmetrischer Diels-Alder- und En-Reaktionen zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen. Der vorliegende Aufsatz erfaßt systematisch und kritisch eine Auswahl stereoseitendifferenzierender Prinzipien unter Einbeziehung neuester, spektakulärer Fortschritte. Die „chirale Information“ entstammt im allgemeinen kovalent gebundenen Hilfsgruppen; einige Hilfsstoffe sind kristallin, preiswert und bequem aus natürlichen Quellen (Monoterpenen, Hydroxysäuren, Aminosäuren, Steroiden und Zuckern) zugänglich. Durch nicht-destruktive Chiralitätsübertragung entstehen bis zu vier Asymmetriezentren mit voraussagbarer relativer und absoluter Konfiguration. Abspaltung der Hilfsgruppe (teils unter effizienter Rückgewinnung des Hilfsstoffs) von den diastereomerenreinen Addukten ergibt eine Reihe polyfunktioneller, enantiomerenreiner Synthesebausteine. Ihr Potential zeigt sich bei Synthesen von physiologisch interessanten chiralen Naturstoffen wie Prostaglandinen, Antibiotica, Terpenoiden, Shikimisäure und  $\alpha$ -Allokaininsäure.

### 1. Einleitung

Der effiziente Aufbau enantiomerenreiner Verbindungen mit komplizierter Struktur ist für den Chemiker eine faszinierende Herausforderung<sup>[1]</sup>. Erst kürzlich entfaltete sich eine breite und intensive Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der asymmetrischen Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Unter diesen Reaktionstypen verdient die Diels-Alder-Addition besondere Aufmerksamkeit. Der vorliegende Fortschrittsbericht widmet sich einem aktuellen Thema: der Steuerung der absoluten Konfiguration bei dieser Reaktion. Dabei werden grundlegende Prinzipien erläutert und deren strategische Anwendungen zur Synthese von Naturstoffen vorgestellt. Überdies

**Neue synthetische Methoden (48)**

kommt die Gültigkeit analoger Konzepte für asymmetrische En-Reaktionen zur Sprache. Als Kriterien für die Auswahl repräsentativer Beispiele gelten hohe Stereodifferenzierung sowie gute Abspaltbarkeit der chiralen Hilfsgruppen. Mechanistische Diskussionen setzen kinetisch kontrollierte Reaktionen voraus und sollten die dreidimensionale Natur rivalisierender Übergangszustände veranschaulichen.

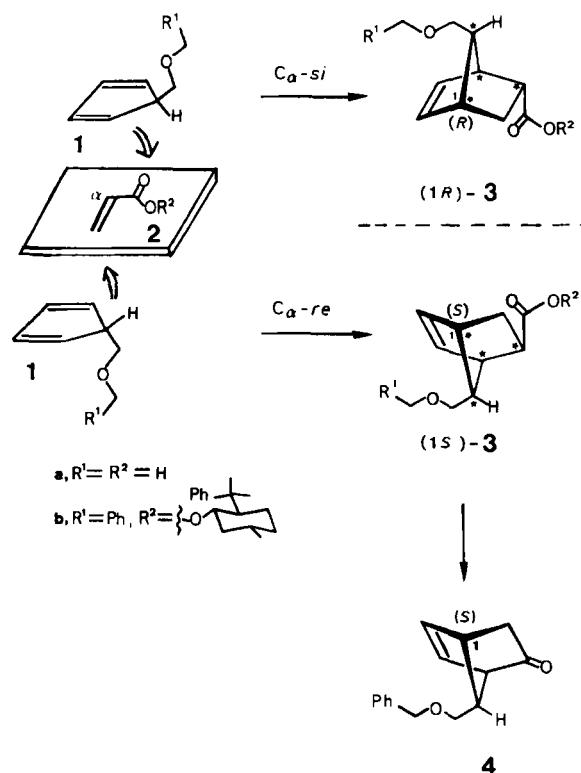
### 2. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen – Allgemeines

Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1928 wurde die Diels-Alder-Reaktion zu einer der leistungsfähigsten Methoden der Organischen Synthese ausgebaut<sup>[2]</sup>. Eine Schlüsselrolle spielt die konzertierte, regioselektive Knüpfung von zwei Bindungen, bei der bis zu vier Chiralitätszentren entstehen.

[\*] Prof. Dr. W. Oppolzer

Département de Chimie Organique, Université de Genève  
30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4 (Schweiz)

Etwa ab 1961 wurde versucht, die absolute Konfiguration der sich entwickelnden Zentren in den Griff zu bekommen; wesentliche Fortschritte ergaben sich jedoch erst in jüngster Zeit. Heute entwickelt sich das Gebiet außerordentlich stürmisch.



Die Gesamtheit der stereochemischen Verhältnisse sei an einem Beispiel veranschaulicht, das einer synthetisch orientierten Untersuchung entstammt. Die Addition von 5-(Methoxymethyl)cyclopentadien **1a** an Acrylsäure **2a** verlief *endo*-selektiv und *anti* zum Dien-Substituenten<sup>[3]</sup>. Dadurch wird die relative Konfiguration der vier neuen Asymmetriezentren in **3a** festgelegt: Von den vier möglichen diastereomeren Racematen wird vorwiegend eines gebildet. Da sich das Dien mit gleicher Wahrscheinlichkeit von der oberen und von der unteren enantiotopen Seite der Dienophil-Ebene addiert, resultiert erwartungsgemäß ein 1:1-Gemisch der Enantiomere **(1R)-3a** und **(1S)-3a**. Davon ist jedoch lediglich das **(1S)**-Enantiomer für die Synthese von Prostaglandinen brauchbar. Um die Bildung von **(1R)-3a** auszuschalten, muß der Dien-Angriff von der C<sub>α</sub>-re-Seite gegenüber dem von der C<sub>α</sub>-si-Seite begünstigt werden. In der Tat ließ sich durch temporäre Anheftung einer chiralen Gruppe R<sup>2</sup> die nun diastereotope C<sub>α</sub>-si-Seite von **2b** räumlich soweit blockieren, daß die Addition in Gegenwart von AlCl<sub>3</sub> vorwiegend auf die C<sub>α</sub>-re-Seite gelenkt wurde. Durch diese π-Sitendifferenzierung erhält man das gewünschte **(1S)-3b** gegenüber dem unerwünschten **(1R)-3b** in signifikantem Überschuß. Anschließende Abbaureaktionen, bei denen auch die Hilfsgruppe R<sup>2</sup> abgespalten wurde, ergaben das Keton **4** in hoher Enantiomerenreinheit<sup>[4]</sup>.

Dieses Beispiel soll auch den Begriff Diastereomerenüberschuß (*de* = diastereomeric excess) illustrieren. Nimmt man ein hypothetisches Produktverhältnis von **(1S)-3b**/**(1R)-3b** = 95:5 an, so entspricht das der Entstehung von

**(1S)-3b** mit 90% *de*; dies impliziert die Bildung des **(1S)**-Ketons **4** mit 90% Enantiomerenüberschuß (*ee* = enantiomeric excess). Generell korreliert also der auf die π-Seiten-differenzierung bezogene Diastereomerenüberschuß (z. B. 90% *de* bei **(1S)-3b**) mit dem Enantiomerenüberschuß (z. B. 90% *ee* bei **4**), der nach Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe resultiert.

Das obige Beispiel demonstriert die Addition eines prochiralen Dien an ein Dienophil, das eine abspaltbare, chirale Hilfsgruppe enthält. Andere Möglichkeiten zur π-topologischen Diskriminierung bei Diels-Alder-Reaktionen bieten die vorübergehende Anheftung einer chiralen Steuergruppe an das Dien, oder, noch eleganter, die Verwendung eines chiralen Katalysators. Bis jetzt erwies sich die Übertragung der chiralen Information durch kovalent gebundene Gruppen jedoch als wesentlich vorteilhafter und besser vorhersagbar. Eine ideale Hilfsgruppe soll die folgenden Kriterien erfüllen:

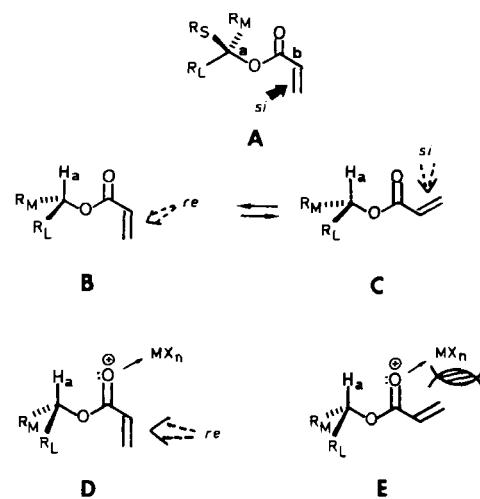
- 1) Große Anwendungsbreite zur Herstellung von Diels-Alder-Addukten in hoher chemischer Ausbeute mit nahezu vollständiger und voraussagbarer π-Sitendifferenzierung.
- 2) Gute Verfügbarkeit beider Enantiomere oder topologischer Pendants.
- 3) Effiziente Anheftung und unversehrte Abspaltung vom Addukt unter Retention der induzierten Konfiguration.
- 4) Mühelose Reinigung des Hauptaddukts zur Erzielung von annähernd 100% *de*.
- 5) Kristalline Zwischen- und Endprodukte.

Folglich erfordert dieses Forschungsgebiet zwar logisches und phantasievolles Planen, aber angesichts der zahlreichen empirischen Parameter nicht weniger Glück.

### 3. Chirale Dienophile

#### 3.1. Acrylate

Die meisten Arbeiten zur asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion behandeln Additionen von 1,3-Dienen an konjugierte, aus chiralen sekundären Alkoholen hergestellte



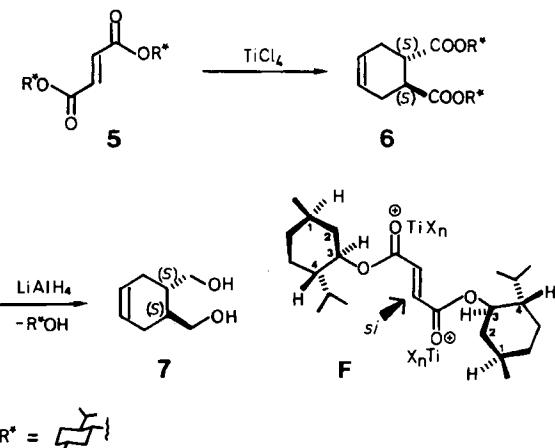
Carbonsäureester. Deshalb sollen zunächst die relevanten Konformationen von Acrylaten sekundärer Alkohole diskutiert werden.

Mit der Konformation A postulierten Prelog et al.<sup>[5]</sup> eine bevorzugte *anti*-Orientierung des großen Substituenten  $R_L$  und der C=O-Gruppe, die ihrerseits antiplanar zur olefinischen Bindung angeordnet ist. Modell A unterscheidet sich etwas vom Konformer B, das laut Röntgen-Strukturanalyse<sup>[6]</sup> eine synperiplanare C-H<sub>a</sub>/C=O-Anordnung im Kristall aufweist. In Lösung deutet spektroskopische Evidenz<sup>[7]</sup> allerdings auf ein Gleichgewicht zwischen den Konformeren B und C, wobei die synplanare C=O/C=C-Anordnung von C nur um  $\Delta H = 0.32$  kcal/mol benachteiligt ist. Wenn sich das Dien ausschließlich an die von der großen Gruppe  $R_L$  abgewandte  $\pi$ -Seite addiert, bedingen die Konformere B und C umgekehrte Topizität. In Einklang mit diesem Aspekt der Unberechenbarkeit überschritt bisher noch keine thermische Diels-Alder-Reaktion an ein Enon die Grenze von 65% *de*. Dagegen ändert sich die Situation drastisch durch Komplexierung des Acrylates mit einer Lewis-Säure. Röntgen-Strukturanalysen<sup>[8]</sup> und spektroskopische Untersuchungen<sup>[9]</sup> deuten auf eine bevorzugte Koordination einiger Lewis-Säuren (vor allem  $TiCl_4$  und  $SnCl_4$ ) an den Carbonyl-Sauerstoff *anti* zum Ester-Sauerstoff. Konformation E scheidet aufgrund räumlicher Abstoßung aus, so daß die C=O/C=C-*anti*-Anordnung D bevorzugt ist. Dazu kommt noch der Befund, daß die Koordination einer Lewis-Säure die Regio- und *endo*-Selektivität sowie die Geschwindigkeit der [4+2]-Additionen von Acrylaten an 1,3-Diene steigert<sup>[2]</sup>. Nicht zuletzt dank dieses günstigen Zusammenspiels mehrerer Faktoren wurden erfolgreiche asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen generell bei tiefer Temperatur in Gegenwart von Lewis-Säuren durchgeführt. Der gegenläufige Einfluß der Koordination auf die Aktivierungsbarrieren der Konformationsänderungen und der Cycloaddition erhöht die Trefferquote beim rationellen Entwurf chiraler Hilfsgruppen. Eine Einschränkung verdient jedoch Beachtung. Addiert sich das Dien an den Komplex D von der großen Gruppe  $R_L$  gegenüberliegenden Seite, so kann selbst die Tetragonalisierung der Enon-Zentren sterisch behindert werden. In der Tat zeigen von voluminösen Alkoholen abgeleitete Enone eine verminderte Reaktivität gegenüber Dienophilen. Die Anwendung solcher Enone ist somit auf asymmetrische Diels-Alder-Additionen von wechselseitig reaktiven Dien- und Dienophil-Partnern eingeengt.

### 3.1.1. Addition von Bis(menthyl)fumarat an 1,3-Butadien

Walborsky et al. publizierten 1963 ihre Pionierarbeit zur Lewis-Säure-unterstützten Addition von Bis(menthyl)fumarat 5 an 1,3-Butadien zum Cyclohexen-Derivat 6<sup>[10]</sup>.

Optimale Resultate (80% Ausbeute, 78% *de*) ergab die Anwendung von  $TiCl_4$  (1 mol pro mol 5) in Toluol bei 25°C. Die Induktion wurde einer reaktiven Konformation F zugeschrieben, die dem Prelog-Modell A entspricht. Ungeachtet der Gültigkeit dieses Modells bleibt unbestritten, daß das hohe Maß an Diastereodifferenzierung auf dem Zusammenwirken zweier chiraler Hilfsgruppen beruht ( $R^* = (-)$ -Menthyl).



### 3.1.2. Additionen von Acrylaten, die von (-)-Menthol abgeleitet sind, an Cyclopentadien

Die Anwendung von nur *einer* Menthyl-Hilfsgruppe, wie bei der Addition von Menthylacrylat an (das sogar reaktive) Cyclopentadien bei tieferer Temperatur (8→9), führte zu einer geringeren Stereoselektion (Tabelle 1, Beispiel 3<sup>[11]</sup>) als die Anwendung zweier Menthylgruppen.

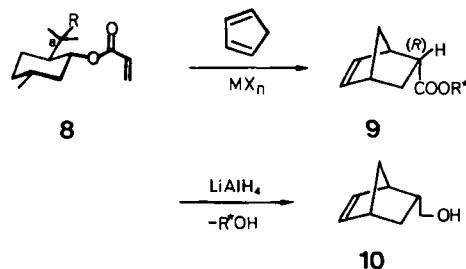


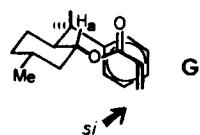
Tabelle 1. Beispiele für die Reaktion 8→9 in Gegenwart von  $MX_n$  bei -20°C in  $CH_2Cl_2$ .

Bei-spiel	R	8 : $MX_n$	$MX_n$	Ausb. [%]	<i>endo</i> [%]	<i>de</i> [%]
1 [a]	H	1 : 1.0	$SnCl_4$	76	89	41
2 [b]	H	1 : 0.43	$BF_3 \cdot OEt_2$	74-81	95	74
3	H	1 : 1.5	$TiCl_4$	65	92	62
4	Ph	1 : 1.5	$SnCl_4$	[c]	[c]	(99)
5	Ph	1 : 1.5	$SnCl_4$	95	84	89
6	Ph	1 : 1.5	$TiCl_4$	83	89	90
7	Ph	1 : 0.7	$AlCl_3$	89	91	65

[a] Bei 4-8°C in Toluol. [b] Bei 0°C. [c] Nicht beschrieben [4].

Frühere Untersuchungen (Beispiele 1, 2<sup>[12,13]</sup>) basierten ausschließlich auf chiroptischen Vergleichen, die im allgemeinen das Ausmaß einer Induktion nur unpräzise widerstrengeln<sup>[1a]</sup>. So stufte man auch zunächst die diastereotope Seitendifferenzierung der 8-Phenylmenthyl-Gruppe auf 99% *de* ein<sup>[4]</sup>. Dieser Wert wurde später auf 89% korrigiert (Beispiele 4, 5<sup>[11]</sup>). Die letztere Studie<sup>[11]</sup> zeigte auch, wie stark das Ausmaß der  $\pi$ -Seitendiskriminierung von der Natur der Lewis-Säure abhängt (Beispiele 5-7). Ohne Zweifel setzt der von Corey et al. beschriebene<sup>[4]</sup> topologische Einfluß der 8-Phenylmenthyl-Gruppe einen Markstein in die Landschaft der asymmetrischen Synthese. Die

relativ hohe Induktion läßt sich zwanglos durch die Annahme deuten, daß im konformationell eingefrorenen Cyclohexan G die Acrylat-Gruppe die Konformation D einnimmt und die C<sub>α</sub>-re-Seite der Acrylat-Gruppe durch den



$\alpha$ -trans-ständigen 1-Methyl-1-phenylethyl-Substituenten abgeschirmt ist<sup>[14a]</sup>. Die (gegenüber Menthylacrylat) erhöhte Seitendiskriminierung kann eine Folge komplementärer sterischer Effekte und Aryl-Acrylat- $\pi$ , $\pi$ -Wechselwirkungseffekte („ $\pi$ -stacking“) sein. Bei der praktischen Anwendung stört unter anderem, daß (–)-8-Phenylmenthol ein Öl ist, das bei der Herstellung aus (+)-Pulegon sorgfältig durch Mitteldruck-Chromatographie gereinigt werden muß, und die schlechte Zugänglichkeit seines C<sub>α</sub>-re-seitendirigierenden (+)-Enantiomers<sup>[15]</sup>.

### 3.1.3. Addition von (S)-(+)-1,2,2-Trimethylpropylacrylat an Cyclopentadien

Eine vergleichsweise effiziente C<sub>α</sub>-re-seitendirigierende Hilfsgruppe ist schon länger bekannt: Die BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-induzierte Addition des Esters 12 an Cyclopentadien lieferte das (SS)-Addukt 13 mit hoher endo- und  $\pi$ -Seiten-Stereoselektivität<sup>[13]</sup>. Die ursprünglich bescheidene Ausbeute (Tabelle 2, Beispiel 1) konnte später auf 75% (Beispiel 2)

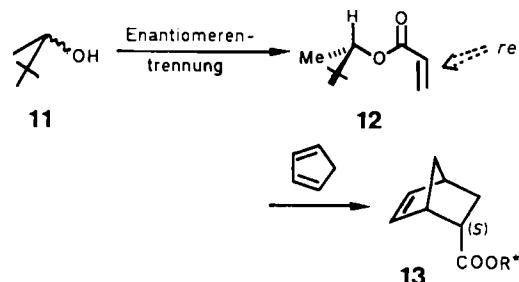


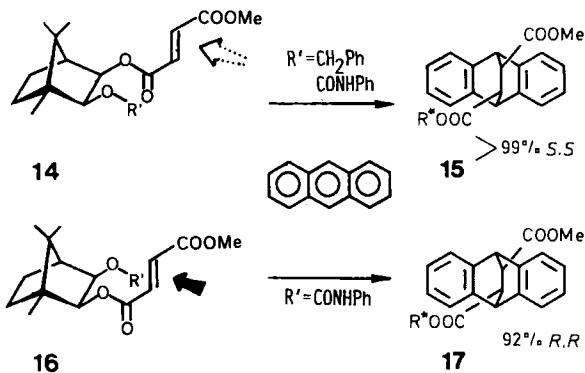
Tabelle 2. Beispiele für die Reaktion 12 → 13 in Gegenwart von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1 mol pro mol 12) bei –70°C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Beispiel	Ausb. [%]	endo [%]	de [%]	Lit.
1	44	>95	88	[13]
2	75	97	80–85	[16]

erhöht werden<sup>[16]</sup>. Die beobachtete Topizität entspricht bemerkenswerterweise einem Angriff des Dienls am Acrylat-Konformer B oder D, aber nicht A, und zwar von der Seite, die der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe gegenüberliegt. Der praktischen Anwendung steht die Notwendigkeit einer Enantiomerentrennung des ölichen Hilfsalkohols 11 im Wege.

### 3.1.4. Additionen von Fumaraten, die von 3-Hydroxy-isoborneol abgeleitet sind, an Anthracen

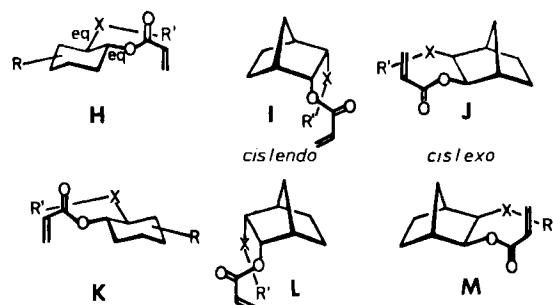
In einer Modell-Studie gelang es, die Fumarate 14 und 16 unter dem Einfluß von AlCl<sub>3</sub> (1 mol pro mol Edukt) bei –30°C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> effizient an Anthracen zu addieren<sup>[17]</sup>.



Die selektive Abschirmung der Fumarat- $\pi$ -Seiten durch den Benzyloxy- oder den N-Phenylcarbamoyl-Substituenten ergab aus 14 das (11*S*,12*S*)-Addukt 15 in bis zu 99% de und aus 16 das (11*R*,12*R*)-Isomer 17 in bis zu 92% de.

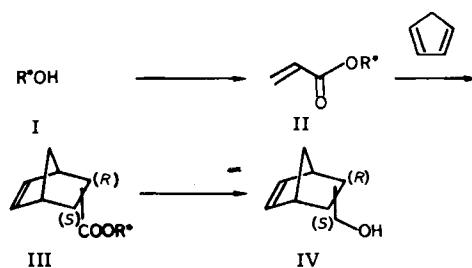
### 3.2. Arbeitskonzept zur Entwicklung von $\pi$ -seitendifferenzierenden Acrylaten

Die erfolgreiche Phenylmenthol-Induktion regte dazu an, unter Cyclohexanolen mit eingefrorener Sessel-Konformation (vgl. H und K) und konformationell starren Cyclopentanolen nach effizienten und praktikablen Hilfsalkoholen zu suchen<sup>[14a]</sup>. Mehrere Untersuchungen widmeten sich den si-seitendirigierenden Acrylaten H, I und J sowie deren re-seitendirigierenden Gegenstücken K, L und M.

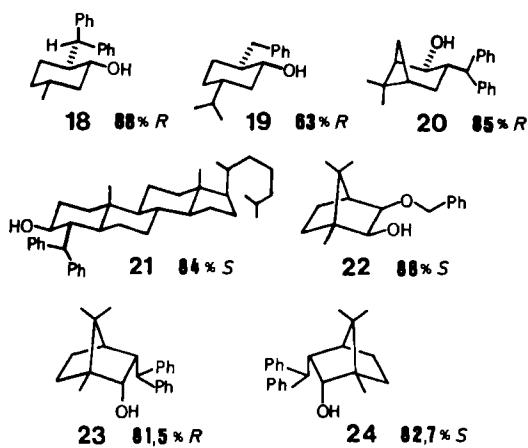


#### 3.2.1. Acrylate des Typs H bis M

Nach dem letztgenannten Konzept wurde eine Vielfalt neuer Alkohole I hergestellt und in die Acrylate II umgewandelt. Für den Vergleich von Sinn und Ausmaß der individuellen Induktion diente die Lewis-Säure-assistierte Addition an Cyclopentadien (II → III) als Test-Reaktion.



**Acrylate von diversen Hilfsalkoholen:** Die Alkohole 18 bis 24 repräsentieren einen Querschnitt durch eine Fülle von chiralen Hilfsverbindungen, die sich unmittelbar aus



dem Arbeitskonzept ergaben. Die  $TiCl_4$ -unterstützte Addition ihrer Acrylate II an Cyclopentadien führte voraussagbar entweder zu den (5*R*)- oder zu den (5*S*)-2-Norbornen-Addukten III mit bis zu 88% Seitenselektion<sup>[14]</sup>.

**Acrylate von cis-3-Hydroxyisobornylethern:** Sowohl die dem Aryl-Acrylat-, „π-stacking“ zugeordnete hypothetische Rolle als auch die gute Zugänglichkeit von (+)- und (-)-Campher legten es nahe, die Acrylate von 25a-c zu untersuchen. Während sich eine  $TiCl_4$ -Katalyse infolge rascher Ether-Spaltung als unbrauchbar erwies, führte der Einsatz der milden Lewis-Säure  $TiCl_2(OiPr)_2$  ( $TiCl_4/Ti(OiPr)_4$ , 1:1) zu den Addukten III in hohen chemischen Ausbeuten mit bis zu 92% de<sup>[18]</sup> (Tabelle 3).

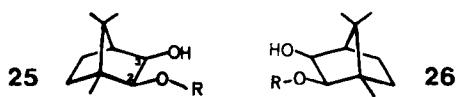
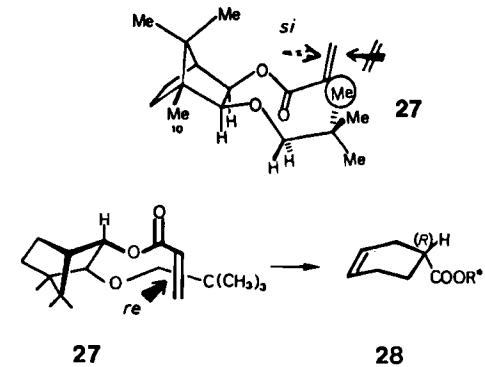


Tabelle 3. Beispiele für die Reaktion von Acrylaten II, die von Alkoholen I (cis-3-Hydroxyisobornylethern 25 und 26) abgeleitet sind, mit Cyclopentadien zu Addukten III (Bedingungen siehe Text).

Bei-spiel	I	R	Ausb. [%]	Addukt III endo [%]	C-5	de [%]
1	25a	CH <sub>2</sub> Ph	74	95	<i>R</i>	91
2	25b	2-Naphthylmethyl	98	95	<i>R</i>	92
3	25c	1-Naphthylmethyl	97	93	<i>R</i>	88
4	25d	Neopentyl	94	96	<i>R</i>	99.3
5	26	Neopentyl	98	95	S	99.3

Den eigentlichen Durchbruch brachte jedoch die Untersuchung der Frage, inwieweit eine Raumerfüllung allein für die Acrylat-Abschirmung genügt. Dabei stellte sich der Neopentylether 25d als weit überlegener Chiralitäts-Überträger heraus<sup>[18]</sup>. Modellbetrachtungen, die (wie durch eine Röntgen-Strukturanalyse nahegelegt<sup>[19]</sup>) eine gestaffelte Neopentylether-Kette voraussetzen, zeigen eine deutliche raumerfüllende Blockierung der C<sub>a</sub>-re-Seite durch die *tert*-Butylgruppe im Acrylat 27.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus sei hervorgehoben, daß die bei +4°C schmelzenden, umkristallisierbaren chiralen Hilfsalkohole 25d und 26 aus (+)- bzw. (-)-Campher in 60% Gesamtausbeute leicht zugänglich sind. Deren Acrylate ergeben die (5*R*)- bzw. (5*S*)-Addukte III in 94 bzw. 98% Ausbeute mit 96 bzw. 95% endo- und >99% Diastereodifferenzierung (Tabelle 3). Außerdem lassen sich die Hilfsalkohole unversehrt durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>



von den Addukten abspalten und von den nahezu enantiomerenreinen Alkoholen IV chromatographisch trennen. Die analoge Diels-Alder-Addition des Acrylates 27 an 1,3-Butadien in Gegenwart von  $TiCl_4$  (Molverhältnis 1:4:1.4, 112 h bei -8°C in  $CH_2Cl_2$ ) gab das (5*R*)-3-Cyclohexenylcarboxylat 28 in 98% Ausbeute mit 95.6% π-Seitenselektion<sup>[20]</sup>.

**Acrylate von 3-Alkylborneolen und -isoborneolen:** Bei weiteren Hilfsalkoholen I wie 29 und 30, die gut kristallisieren, ist die *tert*-Butylgruppe durch eine Kette von zwei Kohlenstoff-Atomen an das Bornan-Skelett angeheftet<sup>[21]</sup>. Bei der  $TiCl_2(OiPr)_2$ -induzierten Addition der Acrylate von 29 (*cis-exo*) und 30 (*cis-endo*) an Cyclopentadien ist die topologische Wirkung von 30 interessanterweise höher als diejenige von 29 (Tabelle 4).

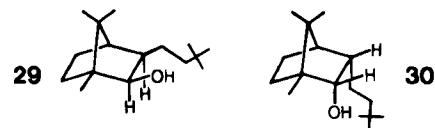
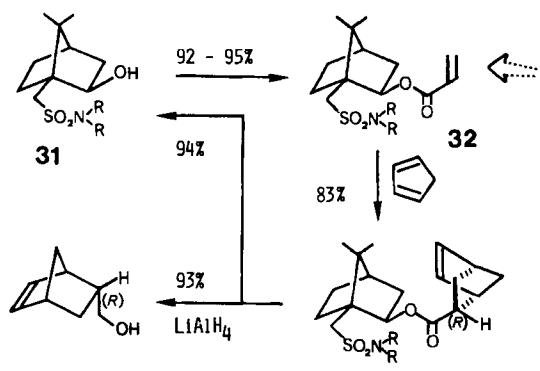


Tabelle 4. Beispiele für die Reaktion von Acrylaten II, die von Alkoholen I (3-Alkylisoborneolen 29 und 3-Alkylborneolen 30) abgeleitet sind, mit Cyclopentadien zu Addukten III (Bedingungen siehe Text zu Tabelle 3).

Bei-spiel	I	Ausb. [%]	Addukt III endo [%]	C-5	de [%]
1	29	75	89	S	66
2	30	89	92	R	94

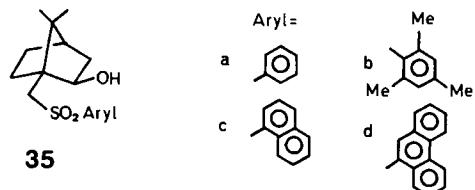
### 3.2.2. Von Campher-10-sulfonsäure abgeleitete Acrylate

Eine neue Klasse wertvoller Hilfsverbindungen nutzt die Zugänglichkeit und Kristallinität von Campher-10-sulfonsäure-Derivaten.

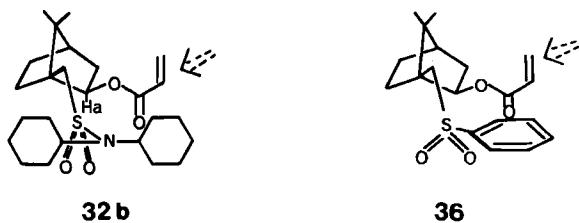


a, R =  $CH(CH_3)_2$ ; b, R = Cyclohexyl

Aufeinanderfolgende Amidierung und Reduktion von (+)-Campher-10-sulfonsäurechlorid führten zu den kristallinen Sulfonamiden **31** in 57 bis 68% Gesamtausbeute. Deren gleichfalls kristalline Acrylate **32** addierten sich bei  $-20^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart von  $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$  hoch *endo*-selektiv an Cyclopentadien zu den Addukten **33** in 97 bis 98% Ausbeute und 88 bis 93% *de*<sup>[22, 23]</sup>. Die Zwischen- und Endprodukte wurden bequem durch Kristallisation gereinigt, wodurch sich beispielsweise die Reinheit des Adduktes **33a** von 88 auf 99% *de* erhöhen ließ. Die einfache und ergiebige Rückgewinnung der Hilfsalkohole **31** gelang durch Reduktion der Addukte **33** mit  $\text{LiAlH}_4$  und nachfolgende Trennung von den „induzierten“ Alkoholen **34** durch direkte Kristallisation.



Mit dem gleichen Ziel wurde eine Serie Arylsulfone **35** in drei Stufen aus Campher-10-sulfonsäure mühelos hergestellt<sup>[22, 24]</sup>. Ihre Nützlichkeit als chirale Hilfsverbindungen bei Cycloadditionen von Acrylaten an Cyclopentadien wird jedoch durch die mäßige Stereodifferenzierung (64 bis 69% *de*) derart beeinträchtigt, daß andere praktische Vorteile nicht zum Zuge kommen.

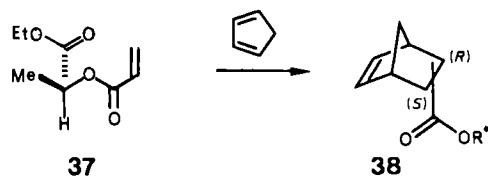


Die überlegene topologische Diskriminierung des Sulfonamid-abgeschirmten Acrylates **32b** ist mit dem Ergebnis einer Röntgen-Strukturanalyse in Einklang<sup>[23]</sup>. So zeigt nichtkomplexiertes **32b** im festen Zustand eine streng antiplanare Anordnung der  $\text{C}_{\alpha}=\text{C}_{\beta}$ - und der  $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen, wobei letztere um  $30^{\circ}$  aus der  $\text{C}-\text{H}_{\alpha}$ -Ebene herausragt. Als Folge der Sulfonamid-Konjugation ist der Stickstoff planar koordiniert und erzwingt die Orientierung einer Cyclohexan-Oberfläche entlang der Acrylat- $\text{C}_{\alpha}$ -*re*-Ebene. Beim Phenylsulfon **36** zeigt die Röntgen-Strukturanalyse zwar nahezu die gleiche Acrylat-Konformation, aber eine weniger ausgeprägte Blockierung der  $\text{C}_{\alpha}$ -*re*-Seite, die mit der Sulfon-konjugierten Arylgruppe einen rechten Winkel bildet<sup>[24]</sup>.

### 3.2.3. (*S*)-Ethyl-*O*-acryloyllactat

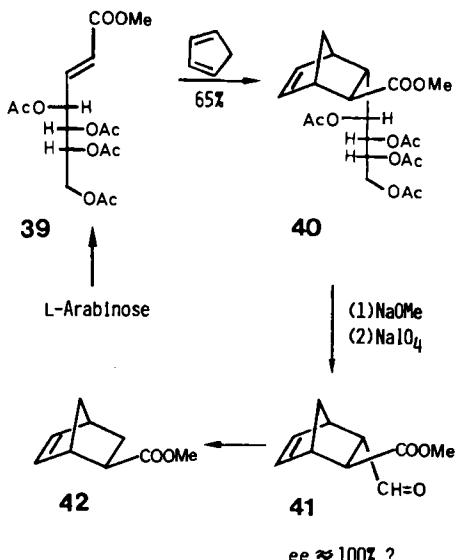
Ein interessanter Befund ist die zu 86%  $\text{C}_{\alpha}$ -*re*-selektive Addition von (*S*)-Ethyl-*O*-acryloyllactat **37** an Cyclopentadien unter dem Einfluß von  $\text{TiCl}_4$ , während  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  oder  $\text{EtAlCl}_2$  die Topizität umkehren (32 bzw. 56% *de*)<sup>[25]</sup>. Das (*S,S*)-Addukt **38** ließ sich durch Mitteldruck-Chroma-

tographie reinigen und unter Retention der Konfiguration verseifen.



### 3.2.4. $\alpha,\beta$ -Enoate mit chiralen $\beta$ -Substituenten

Hohe diastereotope Seitendiskriminierung wurde der thermischen ( $110^{\circ}\text{C}$ !) Addition des aus L-Arabinose hergestellten Enoats **39** an Cyclopentadien zugeschrieben; nach Kristallisation des Reaktionsgemisches erhielt man das Addukt **40** in 65% Ausbeute<sup>[26]</sup>. Dagegen fehlt jede Information über die Zusammensetzung der Mutterlauge. Destruktive Abspaltung des Zucker-Templates gab den Aldehyd **41**, der in den Ester **42** überführt wurde. Der verwirrende Vergleich des Drehwerts von **42** ( $[\alpha]_D = -10$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



mit einem publizierten Wert für enantiomer unreines **42** ( $ee \approx 25\%$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -10.2$ , 95% EtOH,  $c = 1.8$ )<sup>[27]</sup> lässt verlässliche HPLC- oder GC-Angaben vermissen und mahnt zur Vorsicht.

### 3.3. $\alpha,\beta$ -Ungesättigte Ketone

Die konjuguierten  $\alpha$ -Hydroxyketone **44**,  $X = \text{H}$ , und deren Enantiomere zeigen als chirale Dienophile eine Reihe bemerkenswerter Aspekte<sup>[28, 29]</sup>. Die Herstellung von **44**,  $X = \text{H}$ , erfordert allerdings die Abtrennung der Säure **43** von ihrem Enantiomer, gefolgt von einer Umsetzung mit  $n\text{BuLi}$  und dem entsprechenden Vinylolithium-Reagens (Molverhältnis 1:2:1.5). Die Addition von **44a** an Cyclopentadien vollzieht sich glatt bei  $-20^{\circ}\text{C}$  selbst in Abwesenheit einer Lewis-Säure (Tabelle 5, Beispiel 1) unter Bildung des Adduktes **45a** mit 99% *de*. Diese hohe Selektivität ist zweifellos auf eine Wasserstoff-Brücke zurückzuführen, die das chirale Hilfszentrum innerhalb eines starren fünfgliedrigen Ringes fixiert. Die sperrige *tert*-Butylgruppe

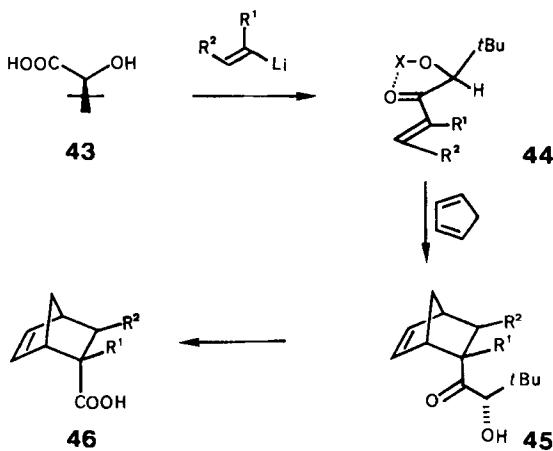


Tabelle 5. Beispiele für die Reaktion der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone 44, X = H, mit Cyclopentadien zu Addukten 45. „endo“ bezieht sich auf die C=O-Gruppe.

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	„Katalysator“	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	45 endo [%]	de [%]
1 a	H	H	—	–20	24	90	89	99
2 a	H	H	ZnCl <sub>2</sub>	–43	1	95	94	>99
3 b	H	Me	—	+20	72	84	83	97
4 b	H	Me	ZnCl <sub>2</sub>	–20	16	90	94	99
5 c	Me	H	ZnCl <sub>2</sub>	0	24	100	?	92

erzwingt die C=O/C=C-syn-Anordnung und die Annäherung des Dien an die von ihr abgewandte Enon-Seite. Auch die ungewöhnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeit ist offensichtlich eine Folge der Wasserstoff-Brücke. In Gegenwart von ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> oder Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> addiert sich Cyclopentadien bei noch tieferen Temperaturen mit erhöhter endo- und  $\pi$ -Seitenselektivität (Beispiele 3, 4). Es scheint, daß das Dienophil-System 44, X = Metall, durch die Chelatisierung konformationell noch stärker fixiert und außerdem aktiviert wird, wodurch ergiebige, asymmetrische Diels-Alder-Additionen von weniger reaktiven Dienophilen (Beispiele 4, 5) und von acyclischen Dienen möglich werden (siehe Abschnitte 7.6, 7.7). Für die praktische Anwendung ist es nachteilig, daß die wertvolle chirale Hilfsgruppe bei der oxidativen Abspaltung (45 → 46) zerstört wird (sukzessive Umsetzung mit *i*Bu<sub>2</sub>AlH, NaIO<sub>4</sub>, Jones-Reagens).

### 3.4. N-Acryloyl-Verbindungen

#### 3.4.1. N-Acryloyloxazolidone

Als Weiterentwicklung eleganter Anwendungen von chiralen N-Acryloyloxazolidonen auf asymmetrische Aldolisierungen und Enolat-Alkylierungen<sup>[30]</sup> wurden kürzlich Diels-Alder-Reaktionen der ungesättigten sekundären Amide 47 untersucht<sup>[31]</sup>.

Beim Vergleich mehrerer Lewis-Säuren erwies sich Et<sub>2</sub>AlCl (mehr als ein Äquivalent) als besonders vorteilhaft. So verlief die Et<sub>2</sub>AlCl-induzierte Addition der Valinol-Derivate 47 an Cyclopentadien bei –100°C vollständig innerhalb 2 min unter Entstehung der Norbornene 48 mit 98–99% endo- und mit 86–90%  $\pi$ -Seitenselektion; eine umgekehrte, ähnlich effiziente Seiten-Topizität gewährleit-

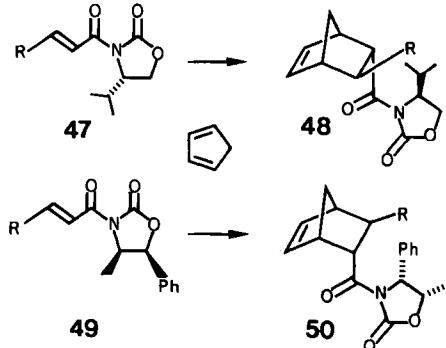
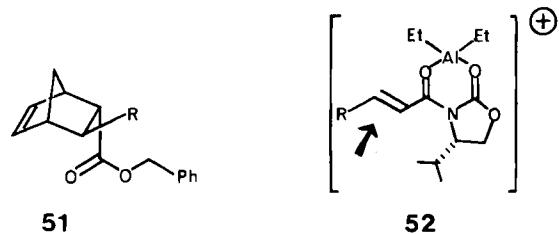


Tabelle 6. Beispiele für die Reaktion der N-Acryloyl-oxazolidone 47 und 49 mit Cyclopentadien zu Addukten 48 bzw. 50 in Gegenwart von Et<sub>2</sub>AlCl (1.4 mol pro mol Edukt, –100°C, 2 min). „endo“ bezieht sich auf die C=O-Gruppe.

Bei- spiel	Edukt	R	Addukt	Ausb. [%] [a]	endo [%] [b]	de [%] [a]	de [%] [b]
1	47	H	48	81	>99	86	>98
2	47	Me	48	82	98	90	>98
3	49	H	50	82	99	90	>98
4	49	Me	50	88	98	96	>98

[a] Gereinigt. [b] Roh.

etet das aus Norephedrin erhältliche Dienophil 49. Nach Umkristallisation oder Chromatographie erhielt man die Cycloaddukte 48 und 50 in 81–88% Ausbeute und in >98% de (Tabelle 6). Entfernung der unversehrten Oxazo-



lidon-Gruppen durch „Umesterung“ der Addukte 48 und 50 mit Lithiumbenzyloxid lieferte die Benzylester 51 bzw. deren Enantiomere. Ausschlaggebend für den kritischen

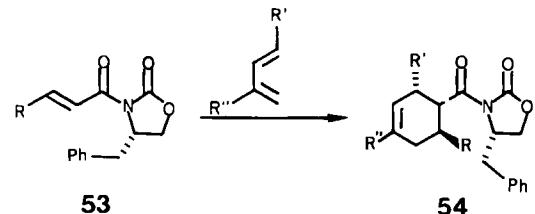


Tabelle 7. Beispiele für die Reaktion der N-Acryloyl-oxazolidone 53 mit Butadienen zu den Addukten 54 in Gegenwart von Et<sub>2</sub>AlCl (1.4 mol pro mol 53) bei –100 bis –30°C.

Bei- spiel	R	R'	R''	Ausb. [%] [a]	de [%] [b]	de [%] [a]
1	H	H	Me	85	90	>98
2	H	Me	H	84	>99	>98
3	Me	H	Me	83	88	>98
4	Me	Me	H	77	90	>98

[a] Gereinigt. [b] Roh.

Einfluß von  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  auf die Diels-Alder-Additionen der Dienophile 47 ist offensichtlich das intermediäre Auftreten des ( $\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{O}$ -syn-planaren) Komplexes 52. Elektronenmangel und starre Struktur des Komplexes erklären die bemerkenswerte Reaktivität und gute  $\pi$ -Seitendifferenzierung. Selbst weniger reaktive acyclische Diene reagieren mit diesen chelatisierten Dienophilen bei oder unterhalb  $-30^\circ\text{C}$  (6 h). Interessanterweise haben die (S)-Benzyl-Derivate 53 (Tabelle 7) eine deutlich höhere Induktionsfähigkeit als die Isopropyl-Derivate 47.

### 3.4.2. Von Campher abgeleitete N-Acryloylsultame

Außergewöhnliche Dienophil-Aktivierung kombiniert mit den praktischen Vorteilen der Campher-10-sulfonamide kennzeichnen die präparative Aktualität der Sultam-Hilfsverbindung 55<sup>[32]</sup>.

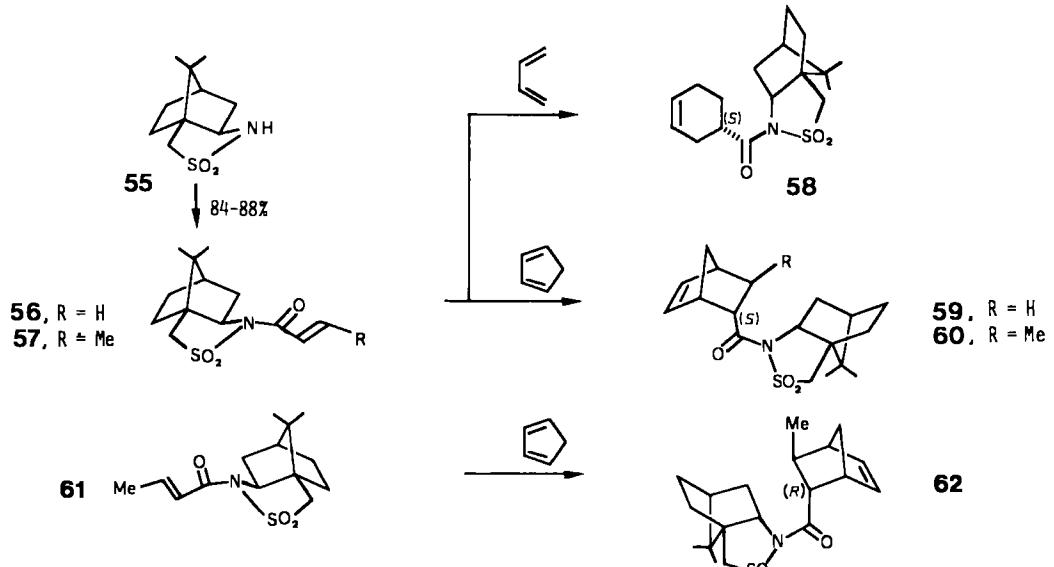


Tabelle 8. Beispiele für die Reaktion der N-Acryloyl-sultame 56, 57 und 61 zu den Addukten 58–60 und 62. „endo“ bezieht sich auf die  $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe.

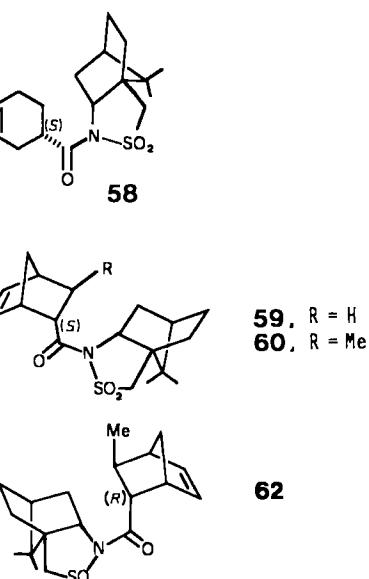
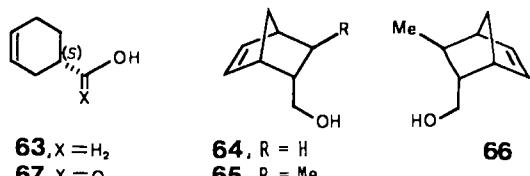
Bispiel	Edukt	Bedingungen [a]	Addukt	Ausb. [%] [b]	endo [%] [c]	de [%] [c]	de [%] [d]
1	56	A	58	81	—	97	99
2	56	B	59	84	99.5	95	99
3	57	C	60	83	99	93	99
4	57	A	60	—	96	98	—
5	61	A	62	—	98	94	—

[a] A:  $\text{EtAlCl}_2$  (1.5 mol pro mol Edukt),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 18 h. B:  $\text{EtAlCl}_2$  (1.5 mol pro mol Edukt),  $\text{EtCl}$ ,  $-130^\circ\text{C}$ , 6 h. C:  $\text{TiCl}_4$  (0.5 mol pro mol Edukt),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h. [b] Umkristallisierte Addukte, Ausbeute bezogen auf Dienophil. [c] Roh. [d] Umkristallisierte Addukte,  $\approx 100\%$  endo.

Das kristalline Sultam 55 ist in zwei bis drei einfachen Syntheseschritten aus Campher-10-sulfonsäurechlorid in 76% Gesamtausbeute erhältlich. Effiziente N-Acylierung führte zu den kristallinen, stabilen N-Acryloyl-Derivaten 56 und 57. Die  $\text{EtAlCl}_2$ -unterstützte Diels-Alder-Addition von 1,3-Butadien an 56 verlief mühelos bei  $-78^\circ\text{C}$ , wobei das (S)-Addukt 58 in 93% Ausbeute mit 97% de entstand (Tabelle 8, Beispiel 1). In Gegenwart von  $\text{EtAlCl}_2$  oder  $\text{TiCl}_4$  addierte sich Cyclopentadien glatt an 56, selbst bei  $-130^\circ\text{C}$ , und an das weniger reaktive 57 bei  $-78^\circ\text{C}$  (Bei-

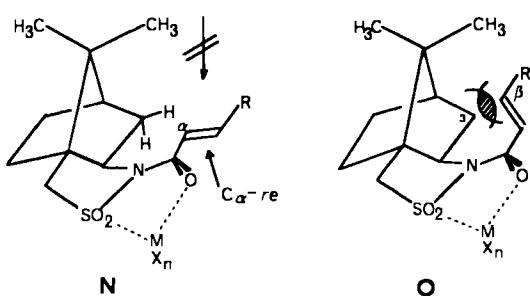
spiele 2–4). Unter diesen Bedingungen wurden 96–99.5% endo- und 93–98%  $\pi$ -Seiten-Selektivitäten erzielt. Überdies erhielt man jedes der Butadien- oder Cyclopentadien-Addukte (58, 59, 60) nach bequemer Umkristallisation praktisch völlig rein in 81–84% Ausbeute. Der Chiralitätssinn ließ sich unter Verwendung des gut zugänglichen (–)-Camphers leicht umkehren (61 → 62, Beispiel 5).

Reduktion der Cycloaddukte 58–60 mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zur Rückgewinnung des Sultams 55 (oder dessen Enantio-



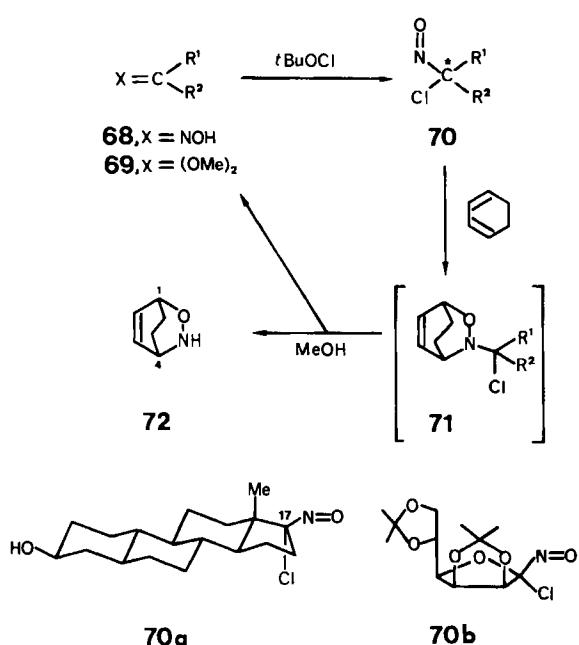
mer aus 62) in 89–95% Ausbeute (nach Kristallisation des Reduktionsgemisches) und zu den reinen „induzierten“ Alkoholen 63 bis 66 in 89–95% Ausbeute (nach einfacher Kugelrohr-Destillation). Überdies gab die Verseifung des Adduktes 58 mit  $\text{LiOH}$  die Säure 67 ohne Epimerisierung.

Allem Anschein nach beruht die bemerkenswerte Diels-Alder-Reaktivität der sonst stabilen N-Acylsultame 56 und 57 auf einer Chelatbildung der Lewis-Säure mit den SO<sub>2</sub>- und C=O-Gruppen. Das postulierte Chelat wäre in der Konformation N eingefroren (nachdem die Konformation O nicht in Betracht kommt). Somit wird das Dien an die weniger gehinderte Unterseite (C<sub>α</sub>-re) gelenkt.



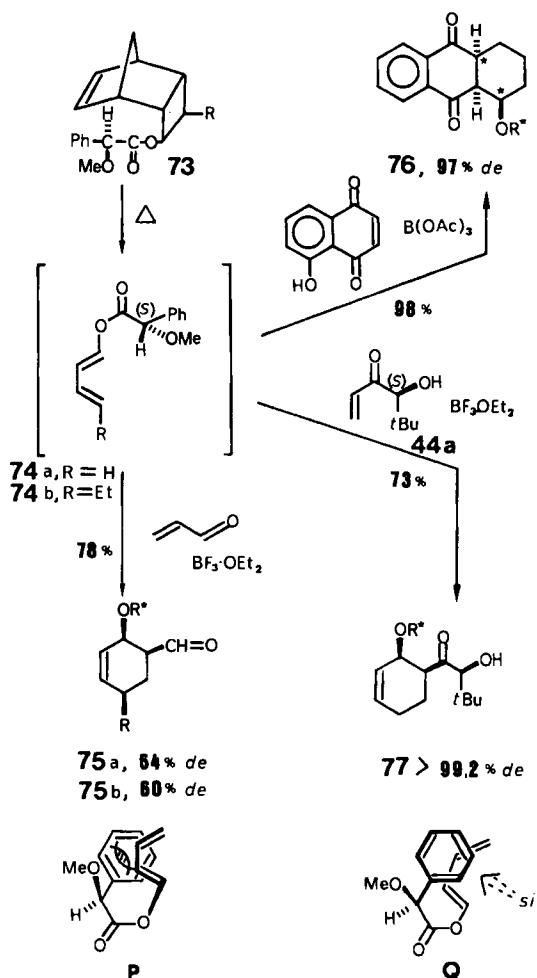
### 3.5. $\alpha$ -Chlornitroso-Dienophile

Ein origineller Zugang zu den enantiomerenreinen Oxazinen **72** (> 95% *de*) stützt sich auf eine Hetero-Diels-Alder-Addition von 1,3-Cyclohexadien an chirale  $\alpha$ -Chlornitroso-Verbindungen **70**, die bequem aus den Oximen **68** herstellbar sind. In-situ-Methanolysen der nicht isolierten Addukte **71** lieferte die Acetale **69** und die Oxazine **72**. Auf diese Weise wurde (*1R,4S*)-**72** aus dem Steroid-Derivat **70a** (unter 72% Regenerierung des C-17-Ketons) erhalten<sup>[33]</sup>. Der aus Mannonolacton leicht zugängliche Chlornitrosoether **70b** reagierte wesentlich rascher mit Cyclohexadien, wobei unter Abspaltung der billigen Hilfsgruppe (*1S,4R*)-**72** entstand<sup>[34]</sup>.



### 4. Chirale Diene

Asymmetrische Diels-Alder-Additionen von vorübergehend chiral substituierten Dienen an prochirale Dienophile sind bisher verhältnismäßig wenig untersucht worden. Thermische Additionen von 1,3-Dienolethern, die von Zuckern abgeleitet sind, haben den Nachteil geringer *endo*-Selektivität<sup>[35]</sup>. Bisher enttäuschende Induktionen zeigten sich bei [4 + 2]-Cycloadditionen unter hohem Druck, z. B. der Addition von chiralen 2,4-Pentadiencarbonsäureestern an *p*-Benzochinon. Bei 15 kbar erhielt man die erwarteten Addukte mit 58–98% Ausbeute, aber mit bescheidener (2–50% *de*) Seitenselektivität<sup>[36]</sup>. Hingegen offenbart sich der allgemeine Vorteil der Lewis-Säure-Koordination wiederum bei den Diels-Alder-Additionen der von (*S*)-*O*-Methylmandelsäure abgeleiteten Diene **74**, die ihrerseits aus **73** hergestellt wurden. In Gegenwart von  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0.15 mol pro mol **74**, Toluol, –20 °C, 48 h) entstanden mit Acrolein die Addukte **75** in 78% Ausbeute mit 60–64% Dien-Seitendifferenzierung<sup>[37]</sup>. Unter fast vollständiger asymmetrischer Induktion verlief die Addition von **74a** an Juglon ( $B(OAc)_3$ , 1.6 mol pro mol **74a**,  $CHCl_3$ , 0–20 °C): Der Triacyclicus **76** bildete sich in 98% Ausbeute und mit > 97% *de*. Erklärt wird dieser Befund durch eine bindende Dien/



Aryl- $\pi,\pi$ -Wechselwirkung. In diesem „ $\pi$ -stacking“-Modell benachteiligt die räumliche Methoxy/Dien-Abstoßung das Konformer **P** gegenüber dem Konformer **Q**, an das sich das Dienophil von der der Phenylgruppe abgewandten Seite addiert. Zweifellos ein Schönheitsfehler ist die hydrogenolytische Entfernung der Hilfsgruppe, wobei deren Chiralität verloren geht.

Das Zusammenwirken von chiralen Induktoren am Dien und am Dienophil wird durch die doppelt diastereoseiten-differenzierende Addition **74a** + **44a** → **77** (99% *de*) belegt<sup>[29]</sup>. Bei der analogen Addition des Enantiomers von **74a** an **44a** dominiert der Einfluß des Dienophils über den des Dien, so daß das Addukt **77** ( $R^* = (R)$ -*O*-Methylmandeoyl) in immerhin 94% *de* anfällt.

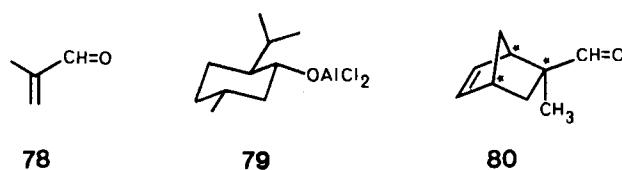
### 5. Chirale Katalysatoren

Auf den ersten Blick erscheint die Verwendung chiraler Katalysatoren als attraktivste Möglichkeit, asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen zwischen prochiralen Dienen und Dienophilen zu erzielen: Gegenüber der stöchiometrischen Chiralitätsübertragung durch eine kovalent gebundene steuernde Gruppe würde man zwei Synthesestufen sparen.

#### 5.1. Chirale alkoxy-substituierte Lewis-Säuren

Die durch (–)-Menthylaluminiumdichlorid **79** katalysierte Addition von Cyclopentadien an Methacrolein

78 → 80 ist bis jetzt das *einige* Beispiel einer halbwegs signifikanten (69%) Induktion (15 Mol-% 79, Toluol, -78°C)<sup>[38]</sup>. Beim Nacharbeiten erhielten wir zwar lediglich 55% enantiomerenreines Addukt 80, doch erwiesen sich [4+2]-Cycloadditionen von Cyclopentadien an diverse Dienophile unter breiter Variation chiraler Lewis-Säuren als bei weitem weniger seitenselektiv<sup>[39]</sup>.



## 5.2. Wechselwirkung zwischen chiralem Katalysator und chiraler Dien-Hilfsgruppe

Spuren (0.5–5 Mol-%) von löslichen Europiumkomplexen katalysieren Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Siloxydielen an aromatische Aldehyde. So reagierten die Diene 81 glatt mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur hoch *endo*-selektiv unter ausschließlicher Bildung der *cis*-substi-

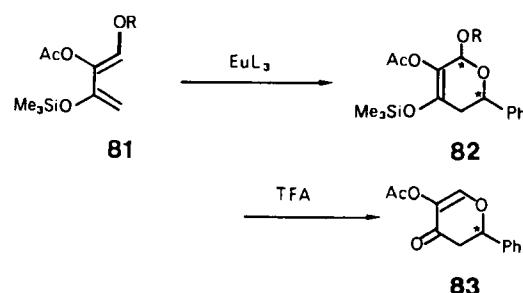


Tabelle 9. Beispiele für die Reaktion der Siloxydiene 81 mit Benzaldehyd zu den Addukten 83 in Gegenwart chiraler Europiumverbindungen.

Beispiel	R	EuL <sub>3</sub>	C-2	ee [%]
1	a	tBu	Eu(hfc) <sub>3</sub>	R 42
2	b	(3R)-Menthyl	Eu(hfc) <sub>3</sub>	R 86
3	c	(3S)-Menthyl	Eu(hfc) <sub>3</sub>	R 18
4	b	(3R)-Menthyl	Eu(fod) <sub>3</sub>	S 10

tuierten Dihydropyrane 82; säurekatalysierte Eliminierung ergab die Dihydropyrone 83 in guten Gesamtausbeuten. Bei Verwendung von Eu(hfc)<sub>3</sub> als chiralem Katalysator (Tabelle 9) entstand (R)-83 aus dem prochiralen Dien 81a in nur bescheidener (42% ee), aus dem chiralen Dien 81b dagegen in beeindruckender Enantiomerenreinheit (86% ee)<sup>[40]</sup>. Beachtlicherweise ist die Wechselwirkung zwischen Dien-Hilfsgruppe und Katalysator dann am vorteilhaftesten, wenn die individuellen seitendifferenzierenden Faktoren gegenläufig sind (Beispiele 1–4).

## 6. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen

Intramolekulare Cycloadditionen fanden dank ihrer ausgeprägten Regio- und Diastereoselektivität vielfältige Anwendungen in direkten und effizienten Synthesen kom-

plizierter cyclischer Moleküle<sup>[41]</sup>. Die Steuerung der absoluten Konfiguration durch abspaltbare Hilfsgruppen steckt noch in den Kinderschuhen, doch scheint sich auch hier ein prinzipieller Durchbruch anzubahnen.

### 6.1. Chirale Dienophil-Hilfsgruppen

Es lag nahe, zunächst für bimolekulare asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen entwickelte Konzepte auf intramolekulare Varianten zu übertragen, beispielsweise auf die Umsetzungen 84 → 85 und 84 → 86. Die Dienophil-Seitenabschirmung durch die 8-Phenylmenthyl-Gruppe war weniger wirksam (Tabelle 10, Beispiele 1, 2)<sup>[42]</sup> als die Ab-

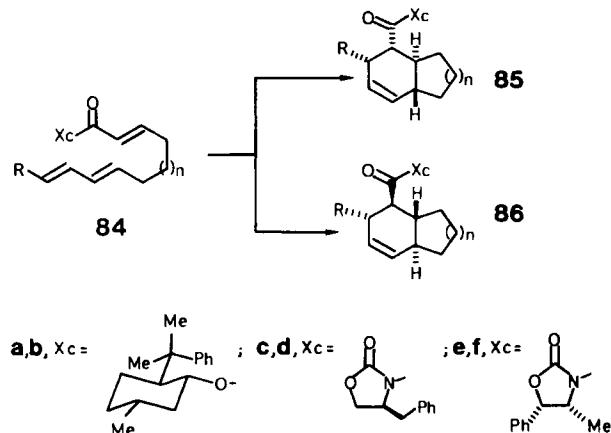


Tabelle 10. Beispiele für die intramolekulare Reaktion der Polyene 84 zu Bicyclen 85 und 86.

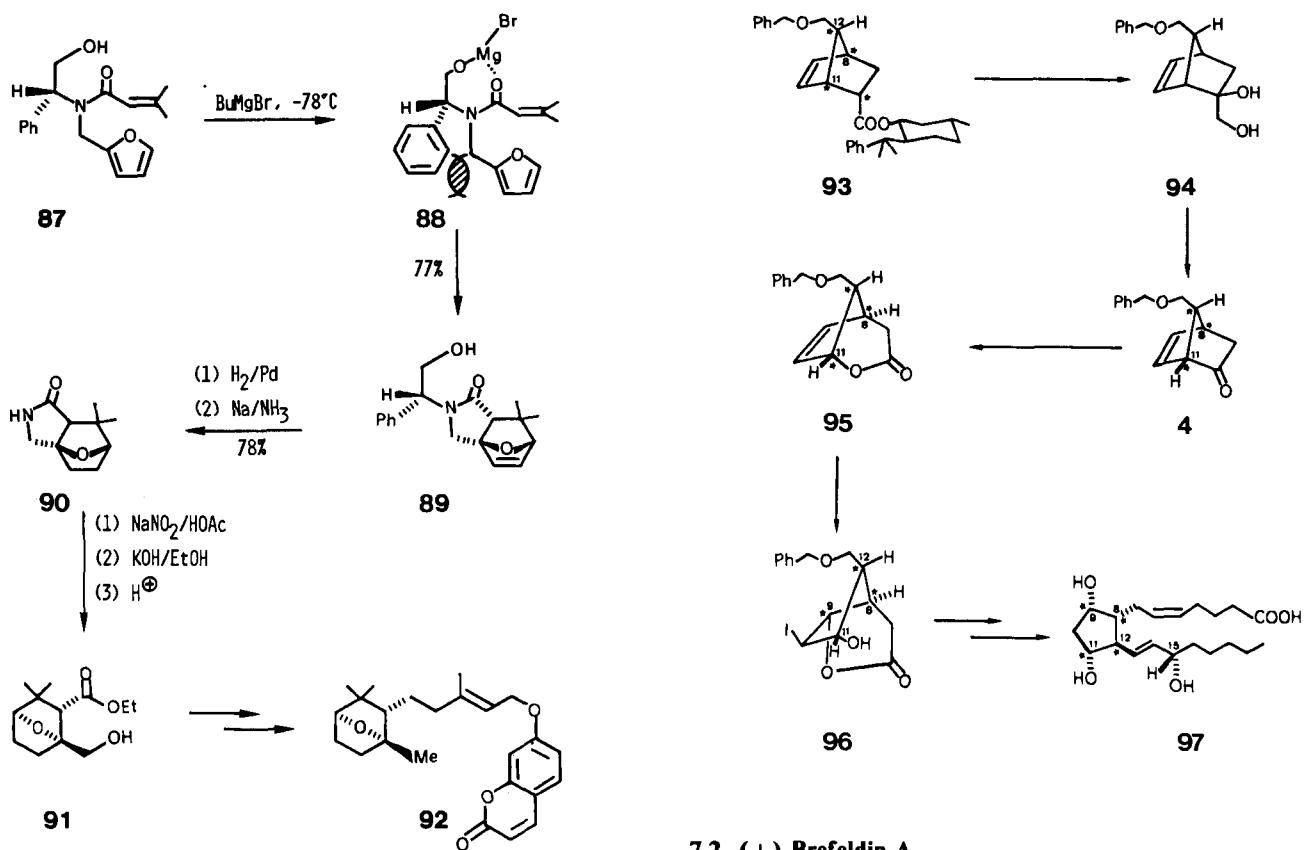
Bei-spiel	n	R	Bedin-gungen [a]	Ausb. [%]	85 : 86
1	a	1	H A	72 [b]	86 : 14
2	b	1	iPr B	61 [b]	67 : 33
3	c	1	H C	73 [c]	95 : 5
4	d	2	H C	88 [c]	97 : 3
5	e	1	H C	70 [c]	15 : 85
6	f	2	H C	70 [c]	6 : 94

[a] A: [(−)-Bornyloxy]AlCl<sub>2</sub> (1.6 mol pro mol 84), 8°C, 336 h; B: [(−)-Bornyloxy]AlCl<sub>2</sub> (1.8 mol pro mol 84), 23°C, 92 h; C: Me<sub>2</sub>AlCl (1.4 mol pro mol 84), -30°C, 5 h. [b] Gesamtausbeute 85 + 86. [c] Ausbeute an >99% diastereomerenreinem Hauptprodukt.

schirmung durch die *N*-Oxazolidon-Gruppen (Beispiele 3–6)<sup>[43]</sup>. Präparativ vorteilhaft cyclisierten die sekundären Amide 84c bis 84f mit überlegener *endo*-Selektion und gaben die Produkte 85 oder 86 nach chromatographischer Reinigung in guten Ausbeuten und >99% de.

### 6.2. Chirale Hilfsgruppe als Teil der Brücke

Ein interessantes Beispiel ist die thermische Cycloaddition des Magnesiumsalzes 88, die das Addukt 89 in 76% de liefert<sup>[44]</sup>. Freies 87 reagiert dagegen langsamer und ohne Seitendiskriminierung. Es ist deshalb plausibel anzunehmen, daß sich ein Chelat unter Beteiligung der Dienophil-Carbonylgruppe und der brückenständigen steuernden Gruppe bildet. Dadurch wird die Reaktion beschleunigt und die entscheidende konformationelle Starrheit von 88 herbeigeführt. Die Abstoßung zwischen der α-Furylmethyl-



len-Gruppe und dem Phenylring ist in demjenigen Übergangszustand am geringsten, der zu **89** führt. Nach Hydrierung der olefinischen Bindung von **89** wurde die chirale Hilfsgruppe destruktiv hydrogenolytisch entfernt und das resultierende Lactam **90** anschließend zum Enantiomer **92** von natürlich vorkommendem Farnesiferol-C umgesetzt.

## 7. Anwendungen in der Organischen Synthese

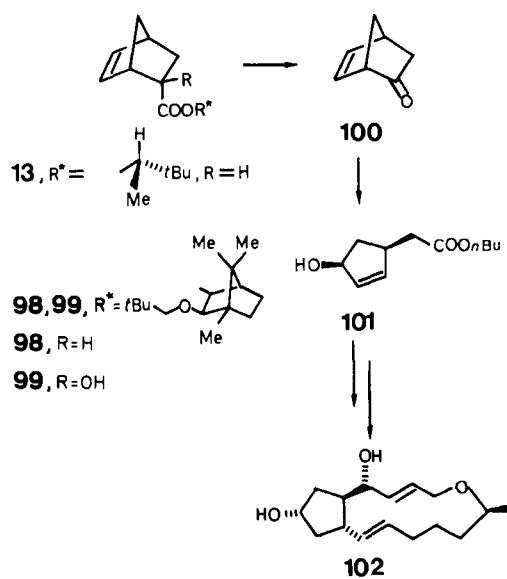
Die Synthese von Naturstoffen hat wiederholt zu wichtigen methodologischen Fortschritten geführt, sei es bei der Entwicklung neuer oder der Prüfung und Modifizierung bekannter Methoden. Dies gilt auch für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion, wie aus den folgenden Beispielen hervorgeht.

### 7.1. Prostaglandine

Die Synthese von enantiomerenreinen Prostaglandinen, z. B. von **97**, gab den Anstoß zur Entwicklung der 8-Phenylmethyl-Hilfsgruppe. So erzeugte die Addition **1b + 2b → (1S)-3b = 93** (Abschnitt 2) gleichzeitig vier enantiomer angereicherte Zentren, von denen drei den Kohlenstoffatomen C-8, C-11 und C-12 des Prostaglandin-Systems entsprechen<sup>[4]</sup>. Eine Bayer-Villiger-Oxidation **4 → 95** ergab dann die gewünschte Oxidationsstufe von C-11; ein weiteres Zentrum C-9 wurde im Laufe der Umwandlung **95 → 96** durch das Zentrum C-8 induziert. Auf der Stufe des Lactons **96** gelang schließlich eine Enantiomeren-Reinigung durch Kristallisation.

### 7.2. (+)-Brefeldin-A

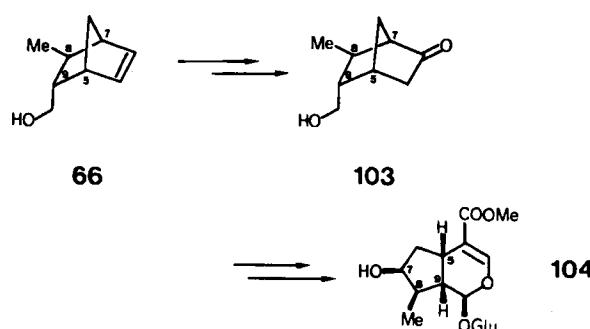
Eine Synthese von (+)-Brefeldin-A verwendete das diastereomer angereicherte Cycloaddukt **13**<sup>[16]</sup>. Das daraus hergestellte Norbornenon **100** (80–85% ee) wurde ungereinigt in mehreren Stufen in den Naturstoff **102** überführt.



Um das Endprodukt enantiomerenrein zu erhalten, mußte es durch Hochdruckchromatographie und Kristallisation gereinigt werden. Es erwies sich dagegen vorteilhaft, aus dem Cycloaddukt **98** durch  $\alpha$ -Hydroxylierung und nachfolgende Kristallisation diastereomerenreines **99** zu erzeugen, das unter Rückgewinnung des Hilfsstoffes (88%) das Zwischenprodukt **100** in >99% ee lieferte<sup>[45]</sup>.

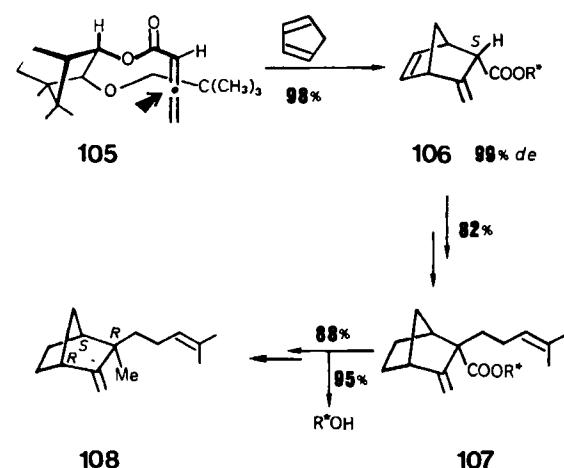
### 7.3. Loganin

Das Synthesepotential enantiomerenreiner Cyclopentadien-Diels-Alder-Addukte wird auch durch die Synthese von ( $\pm$ )-Loganin 104 aus ( $\pm$ )-66 veranschaulicht<sup>[46]</sup>. So induzierten die asymmetrischen [4+2]-Additionen 47  $\rightarrow$  48<sup>[31]</sup> und 61  $\rightarrow$  62<sup>[32]</sup> die korrekte relative und absolute Konfiguration der Zentren C-5, C-7, C-8 und C-9 des Loganin-Vorläufers 66.



### 7.4. (-)- $\beta$ -Santalene

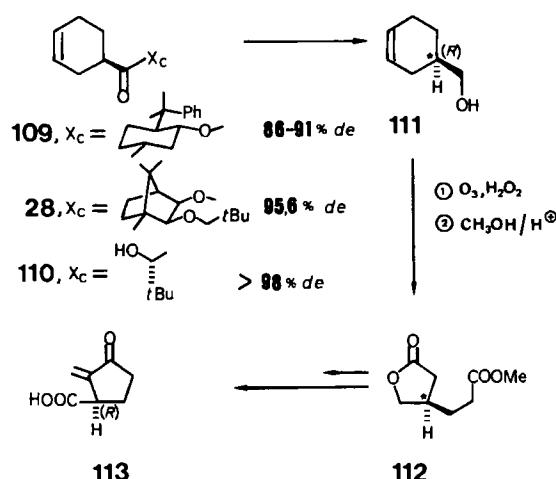
Eine ausgearbeitete Synthese des Sandelholz-Inhaltsstoffes (-)- $\beta$ -Santalene 108 mit 100% ee beruht auf der  $TiCl_2(OiPr)_2$ -assistierten Cycloaddition des chiralen Allen-Esters 105 an Cyclopentadien ( $-20^\circ C$ , 6 h)<sup>[47a]</sup>. Dabei entstand das Addukt 106 in 98% Ausbeute mit 98% endo- und 99% Seiten-Selektivität. Anschließend wurde 106, in An-



lehnung an eine bekannte Synthese von ( $\pm$ )-108<sup>[47b]</sup>, in den Naturstoff (-)-108 überführt. Beachtung verdient der Befund, daß das Zwischenprodukt 107 ( $F_p = 119-120^\circ C$ ) aus ungereinigtem 106 nach Hydrierung und Alkylierung durch Kristallisation in insgesamt 82% Ausbeute 100% diastereomerenrein anfiel.

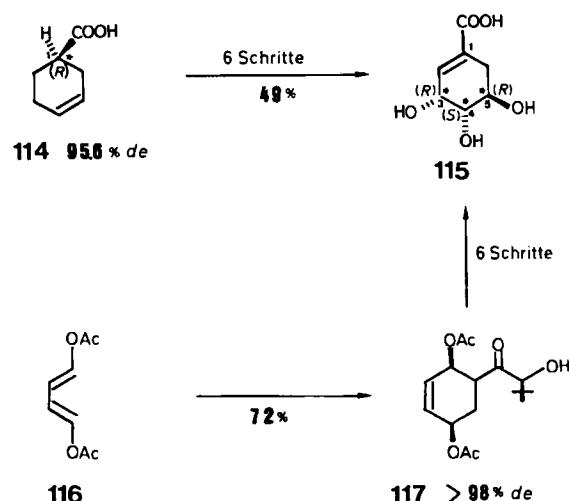
### 7.5. (-)-Sarkomycin

Aus den Butadien-Cycloaddukten 109<sup>[48]</sup>, 28<sup>[20]</sup> oder 110<sup>[29]</sup> wurde der (*R*)-Synthesebaustein 111 in hoher optischer Reinheit erhalten. Er sollte in Anlehnung an eine Synthese von ( $\pm$ )-Sarkomycin<sup>[48]</sup> zum Aufbau des enantiomerenreinen (*R*)-(-)-Naturstoffs 113 geeignet sein.



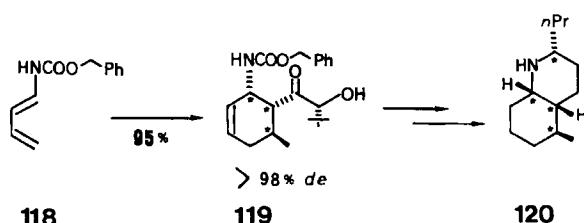
### 7.6. (-)-Shikimisäure

Die (*R*)-Carbonsäure 114, hergestellt aus dem Addukt 28 (83% Ausbeute) durch Reduktion mit  $LiAlH_4$  und nachfolgende Oxidation von 111 mit dem Jones-Reagens<sup>[20]</sup>, ist ein potentieller Vorläufer für (-)-Shikimisäure 115; eine entsprechende Synthese von ( $\pm$ )-115 ist bekannt<sup>[49]</sup>. Einen anderen Weg zu (-)-115 beschreitet die  $BF_3 \cdot OEt_2$ -induzierte [4+2]-Addition des Dien 116 an 44a ( $-43^\circ C$ , 5 h); dabei entsteht 117 in 98% de<sup>[29]</sup>.



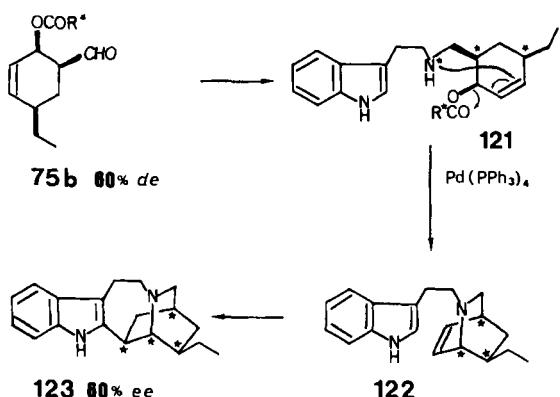
### 7.7. (+)-Pumiliotoxin-C

Die Addition des Dien 118 an das Enantiomer von 44b ( $BF_3 \cdot OEt_2$ , Toluol,  $-78^\circ C$ , 30 min) gab das Addukt 119 (>98% de), das in das reine Enantiomer 120 von natürlich vorkommendem (-)-Pumiliotoxin-C überführt wurde<sup>[29]</sup>.



## 7.8. (+)-Ibogamin

Das Bestreben, (+)-Ibogamin zu synthetisieren, gab den Impuls zum Studium asymmetrischer Diels-Alder-Additionen von chiralen Dienen. Das Addukt **75b** (60% *de*) lieferte nach reduktiver Aminierung mit Tryptophan das sekundäre Amin **121**. Anschließende  $Pd^0$ -katalysierte allylische Substitution der *O*-Methylmandeoyl-Hilfsgruppe führte zu **122**, das unter Bildung von enantiomer angereichertem **123** cyclisierte wurde<sup>[50]</sup>.

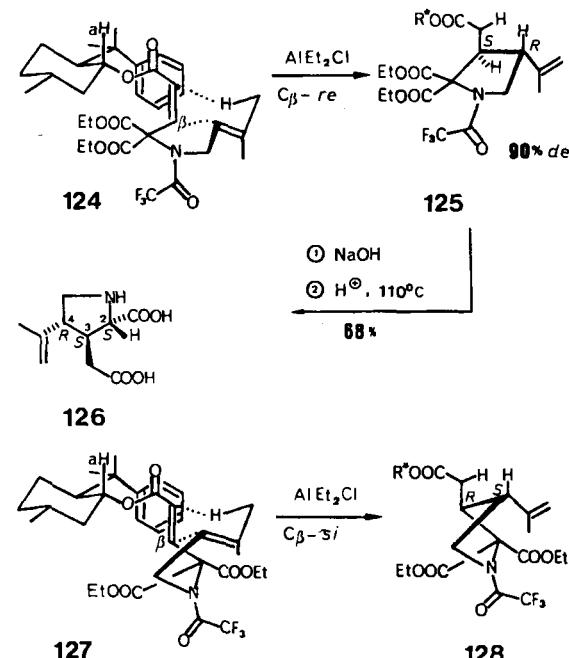


## 8. Asymmetrische En-Reaktionen

Für den En-Prozeß<sup>[41, 51]</sup> war aufgrund seiner mechanistischen Verwandtschaft mit der Diels-Alder-Reaktion zu erwarten, daß analoge Seitendifferenzierungs-Konzepte gültig sind.

### 8.1. Synthese von (+)- $\alpha$ -Allokaininsäure

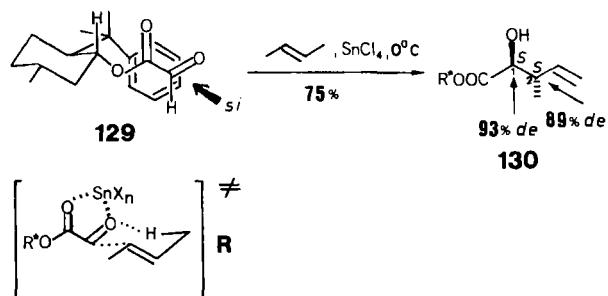
Die Totalsynthese von (+)- $\alpha$ -Allokaininsäure **126**<sup>[52]</sup> scheint diese Erwartung zu bestätigen. Im Schlüsselschritt steuert eine  $Me_2AlCl$ -induzierte intramolekulare En-Reaktion **124** → **125** sowohl die relative (100%) als auch die ab-



solute (90% *de*) Konfiguration der entstehenden Zentren C-3 und C-4. Nachfolgende Verseifung, Decarboxylierung und Kristallisation ergab den enantiomerenreinen Naturstoff **126** unter Rückgewinnung von (-)-8-Phenylmenthol. Zur Interpretation der ausgeprägten Enophil-seitendirigierenden Wirkung der steuernden Gruppe postulierte man eine antiplanare  $C_\alpha=C_\beta/C=O$ - und eine synplanare  $C=O/C-H_\alpha$ -Enoat-Konformation, wobei der Phenylring die  $C_\beta$ -Seite abschirmt. Nach  $^1H$ -NMR-Befunden ist eine derartige Abschirmung selbst in Abwesenheit der Lewis-Säure zu beobachten. Die Koordination mit  $R_2AlCl$  erwies sich jedoch als ausschlaggebend für die Reaktionsbeschleunigung sowie für die hohe „*exo*“- und diastereofaciale Selektion. Wie erwartet konnte der Induktionssinn dadurch umgekehrt werden (78% *de*), daß man bei gleicher steuernder Gruppe die Enoat-Geometrie ändert. So ermöglichte die Umsetzung **127** → **128** auch die Herstellung von enantiomerenreiner (-)- $\alpha$ -Allokaininsäure. Die bei dieser Synthese erforderlichen topologischen Überlegungen und die praktischen Probleme gaben den Anstoß dazu, die durch die Phenylmenthol-Gruppe dirigierte Diels-Alder-Addition erneut zu untersuchen<sup>[11]</sup>; das Ergebnis waren besser anwendbare wirksamere chirale Hilfsstoffe<sup>[18, 22, 23, 32]</sup>.

### 8.2. Chirale Glyoxylsäureester

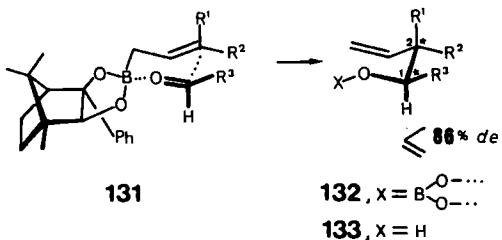
Einer ähnlichen Enophil-Seitendiskriminierung begegnen wir bei der  $SnCl_4$ -unterstützten Addition von *trans*-2-Buten an (Phenylmenthol)glyoxalat **129** → **130**<sup>[53]</sup>. Die ausgezeichnete Kontrolle über die sich entwickelnde (2*S*)-Konfiguration in **130** erklärte man durch eine selektive *re-*



Seitenblockierung der Aldehyd-C=O-Bindung, die sich *syn* zur Ester-C=O-Bindung befindet. Diese *syn*-Disposition könnte auf einer Chelatbildung beruhen, wie im Übergangszustand **R** dargestellt. Für die Steuerung der relativen Konfiguration C-2/C-3 in **130** ist offensichtlich die bevorzugte *exo*-Annäherung der Reaktionspartner im Additionsschritt maßgebend.

### 8.3. Additionen von Allylboronaten an Aldehyde

Ein weiterer asymmetrischer Prozeß vom En-Typ, die Addition von Allylboronaten an Aldehyde (**131** → **132**)<sup>[54]</sup>, impliziert die Übertragung eines Bor-Atoms von Kohlenstoff auf Sauerstoff und ist somit eine Variante der „Metallo-En-Reaktion“<sup>[20]</sup>. Die am Bor befestigte chirale Hilfsgruppe wird aus dem Addukt **132** durch B/O-Spaltung mit Nitritotriethanol unter Freisetzung der Homoallylalkohole **133** wiedergewonnen. Dieser erstmalige Gebrauch eines



2,3-Bornandiols als Chiralitätsinduktor ergab En-Seiten-differenzierungen (C-1) von 52–89% *de*. Wiederum steuert eine bevorzugte *exo*-orientierte Addition die relative Topi-  
zität C-1/C-2 (86–94%).

#### 8.4. Nachtrag

Eine Kristallstrukturanalyse des 1:1-Komplexes von (*S*)-Acryloyl-milchsäure-ethylester 37 mit  $TiCl_4$  zeigt eine Chelatisierung der beiden Ester-Carbonyl-Sauerstoffatome durch Titan und eine synplanare  $C=O/C_\alpha=C_\beta$ -Konformation. Die selektive Abschirmung der  $C_\alpha$ -re-Seite ist im Einklang mit der beobachteten  $TiCl_4$ -assistierten Addition 37 → (5*R*)-38 (Abschnitt 3.2.3). Die in Gegenwart von  $BF_3 \cdot OEt_2$  oder von  $EtAlCl_2$  topologisch gegenläufige Addi-  
tion 37 → (5*S*)-38 ( $\leq 56\%$  *de*) ist mit einer reaktiven Kon-  
formation D (Abschnitt 3.1) vereinbar<sup>[55]</sup>.

#### 9. Schlußbetrachtung

Die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion ist dank der schnellen Zunahme von Erfahrungen und Erkenntnissen eine leistungsfähige Methode zur Synthese enantiomerenreiner Moleküle geworden. Rückgewinnbare, chirale Dienophil-Hilfsstoffe in Kombination mit Lewis-Säuren haben eine Reihe entscheidender Vorteile gebracht, z. B. konformationelle Starrheit, Reaktionsbeschleunigung, erhöhte *endo*-Selektivität und mühelose Reinigung durch Chromatographie oder Kristallisation. Die Fähigkeit chiraler Hilfsgruppen, den Einfluß von Asymmetriezentren im Substrat zu übertreffen, erleichtert die Planung von stereo-selektiven Synthesen. Die relativ unerforschten Dien-Hilfs-  
gruppen und intramolekularen Varianten werden in Zukunft sicherlich mehr Aufmerksamkeit finden. Fortschritte bei der Entwicklung chiraler Katalysatoren könnten von strukturellen Informationen über koordinierte Dienophile und Diene oder von rein empirischen Entdeckungen ausgehen. Die noch bescheidenen Aussichten der Hochdruck-Variante könnten von der Weiterentwicklung der Verfahrenstechnik profitieren. Die seitendifferenzierenden Prinzipien zur Selektion der absoluten Konfiguration bei acyclischen Verbindungen, hier am Beispiel des En-Prozesses besprochen, finden schon heute Anwendung bei anderen Reaktionstypen.

Die hier behandelte Methodologie hat zweifellos das Stadium der praktischen Anwendung in der Organischen Synthese erreicht; ihre Grenzen und Möglichkeiten werden in naher Zukunft noch deutlicher zum Ausdruck kommen.

*Es ist mir eine Freude und Pflicht, die Beiträge meiner äußerst fähigen Mitarbeiter hier dankend anzuerkennen. Ihre*

*Namen sind in den Literaturzitaten angeführt. Die in diesem Fortschrittsbericht vorgestellten eigenen Arbeiten wurden in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds für Wissenschaftliche Forschung und von den Firmen Sandoz AG, Basel, und Givaudan SA, Vernier, finanziell unterstützt. Ich danke meinen Kollegen, den Professoren D. A. Evans, G. Kresze, A. Vasella, P. A. Bartlett und G. Helmchen für die entgegenkommende Zusendung von unveröffentlichten Manuskripten.*

Eingegangen am 6. August 1984 [A 513]

- [1] J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, a) Vol. 1, 1983; b) Vol. 2, 1983; c) Vol. 3, 1984.
- [2] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 460 (1928) 98; Übersichten: H. Wollweber: *Diels-Alder-Reaktion*, Thieme, Stuttgart 1972; J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779; M. Petrzilka, J. I. Grayson, *Synthesis* 1981, 753.
- [3] B. M. Trost, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3528.
- [4] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908.
- [5] V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 308; V. Prelog, G. Isatsas, *ibid.* 36 (1953) 1178.
- [6] A. McL. Mathieson, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4137; W. B. Schweizer, J. D. Duniz, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1547.
- [7] W. O. George, D. V. Hassid, W. F. Maddams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 400; J. Brunn, M. Dethloff, H. Riebenstahl, *Z. Phys. Chem.* 258 (1977) 209.
- [8] L. Brun, *Acta Crystallogr.* 20 (1966) 739; I. W. Bassi, M. Calcaterra, R. Intrito, *J. Organomet. Chem.* 127 (1977) 305; F. D. Lewis, J. D. Oxman, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 466.
- [9] J. Brunn, S. Peust, *Z. Chem.* 16 (1976) 154; J. Brunn, R. Radeglia, B. Lewanscheck, S. Peust, *Z. Phys. Chem.* 258 (1977) 681; R. F. Childs, D. L. Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.* 60 (1982) 801.
- [10] H. M. Walborsky, L. Barash, T. C. Davis, *Tetrahedron* 19 (1963) 2333.
- [11] W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, F. Moffatt, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2545.
- [12] R. F. Farmer, J. Hamer, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 2418.
- [13] J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* 1966, 6359.
- [14] a) W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffatt, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2802; b) vgl. G. Stork, K. S. Atwal, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3819.
- [15] E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 380; H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *ibid.* 43 (1978) 1610.
- [16] C. Le Drian, A. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5473.
- [17] G. Helmchen, R. Schmieder, *Angew. Chem.* 93 (1981) 208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 205.
- [18] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. M. Dao, D. Reichlin, T. Godel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4781; W. Oppolzer in H. Nozaki: *Current Trends in Organic Synthesis*, Pergamon Press, London 1983, S. 131–149.
- [19] W. Oppolzer, R. Pitteloud, G. Bernardinelli, K. Baettig, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4975.
- [20] W. Oppolzer in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency*, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 137–167.
- [21] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. M. Dao, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [22] W. Oppolzer, C. Chapuis, M. Kelly, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2358.
- [23] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [24] W. Oppolzer, M. Kelly, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [25] T. Poll, G. Helmchen, B. Bauer, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2191 und unveröffentlichte Ergebnisse.
- [26] D. Horton, T. Machinami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 88.
- [27] J. A. Berson, D. A. Ben-Efraim, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 4083.
- [28] W. Choy, L. A. Reed III, S. Masamune, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1139.
- [29] S. Masamune, L. A. Reed III, J. T. Davis, W. Choy, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4441.
- [30] Übersicht: D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* 15 (1982) 23.
- [31] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4261.
- [32] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1397.
- [33] M. Sabuni, G. Kresze, H. Braun, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [34] H. Felber, G. Kresze, H. Braun, A. Vasella, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [35] S. David, J. Eustache, A. Lubineau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1795.
- [36] Vgl. W. G. Dauben, R. A. Bunce, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4875.
- [37] B. M. Trost, D. O'Krongly, J. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7595.
- [38] S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 437.
- [39] W. Oppolzer, V. Bhat, unveröffentlicht.

- [40] M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 3716, 6968.
- [41] Übersichten: a) A. Padwa, *Angew. Chem.* **88** (1976) 131; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 123; b) W. Oppolzer, *ibid.* **89** (1977) 10 bzw. **16** (1977) 10; c) *Synthesis* **1978**, 793; d) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* **9** (1980) 41; e) G. Brieger, J. N. Bennet, *Chem. Rev.* **80** (1980) 63; f) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **62** (1984) 183; g) D. F. Taber: *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin 1984.
- [42] W. R. Roush, H. R. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2269.
- [43] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4071.
- [44] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1981**, 29.
- [45] W. Oppolzer, D. Dupuis, unveröffentlicht.
- [46] P. Callant, P. Storme, E. Van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 5797.
- [47] a) W. Oppolzer, C. Chapuis, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4665; b) M. Bertrand, H. Monti, K. C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 15.
- [48] R. K. Boeckman, Jr., P. C. Naegely, S. D. Arthur, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 752.
- [49] P. A. Bartlett, L. A. McQuaid, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [50] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3930.
- [51] Übersichten: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81** (1969) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8** (1969) 566; W. Oppolzer, *ibid.* **90** (1978) 506 bzw. **17** (1978) 476; B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **13** (1980) 426.
- [52] W. Oppolzer, C. Robbiani, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2015; *Tetrahedron* **40** (1984) 1391; W. Oppolzer, S. Mirza, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 730.
- [53] J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, D. A. Aguilar, K. Henke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 989.
- [54] T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **90** (1978) 822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 768; T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **114** (1981) 359; R. W. Hoffmann in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 87-98.
- [55] T. Poll, J. O. Metter, G. Heimchen, *Angew. Chem.*, im Druck.

## Prostaglandin-Synthesen durch Dreikomponenten-Kupplung

Von Ryoji Noyori\* und Masaaki Suzuki

Neue synthetische  
Methoden (49)

Prostaglandine spielen im menschlichen Körper eine erstaunliche Rolle. Nach der vollständigen Strukturaufklärung Anfang der sechziger Jahre wurden enorme Anstrengungen unternommen, eine leistungsfähige chemische Synthese zu entwickeln, denn diese in der Natur sehr spärlich vorkommenden, lokal wirkenden Hormone können nur durch Totalsynthese in ausreichender Menge bereitgestellt werden. Unter den vielen Synthesen, von denen die meisten linear oder sequentiell ablaufen, ist Coreys Synthese wohl die vielseitigste; bisher sind mehr als 5000 Prostaglandin-Analoga hergestellt und auf ihre biologischen Wirkungen untersucht worden. Einige natürliche Prostaglandine und deren Analoga werden bereits klinisch verwendet. Angesichts der fortwährenden Expansion auf diesem Gebiet faszinierte uns die Idee, auf der Grundlage einer neuen Strategie einen hochkonvergenten Zugang zu Prostaglandinen zu schaffen. Die Entdeckung einer hohenantioselektiven Methode zur Reduktion prochiraler Ketone und die Entwicklung eines Verfahrens zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit Enonen haben eine Eintopfsynthese zum Aufbau des vollständigen Prostaglandin-Skeletts ermöglicht. Dabei wird eine chirale 4-oxygenierte 2-Cyclopentenon-Einheit mit zwei Bausteinen für die Seitenketten verbunden. Dieses Verfahren ist effizient und flexibel, und es ermöglicht die Herstellung aller natürlich vorkommenden Prostaglandine und einer breiten Palette von Analoga.

### 1. Einleitung

Prostaglandine zeigen eine Fülle pharmakologischer Eigenschaften und werden heute als regionale Hormone aufgefaßt, die eine Vielzahl wichtiger physiologischer Prozesse steuern<sup>[1]</sup>. Die chemische, biologische und medizinische Forschung auf diesem Gebiet gehört zur vordersten Front der Biowissenschaften. Seit der Strukturaufklärung (Schema 1) Anfang der sechziger Jahre hat die chemische Synthese der Prostaglandine einen zentralen Platz in der Organischen Chemie eingenommen, da nur durch Totalsynthese ausreichende Mengen dieser physiologisch wichtigen, in der Natur jedoch nur spärlich vorkommenden Stoffe bereitgestellt werden können. Die Biosynthese ge-

nügt weder dem steigenden Bedarf<sup>[2]</sup> noch lassen sich dadurch medizinisch wichtige Verbindungen mit modifizierter Struktur erzeugen. Eine enorme Zahl von Chemikern hat sich bisher an der Synthese von Prostaglandinen beteiligt; bis 1982 sind mehr als 450 Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen<sup>[3]</sup>. Es ist jedoch nicht Ziel dieses Beitrags, solche Arbeiten umfassend darzustellen.

Unter den vielen eleganten Synthesen sind wohl diejenigen am praktikabelsten, die in den Schemata 2 und 3 dargestellt sind. Die eine wurde 1969 von Corey et al. entwickelt<sup>[4]</sup>, die andere 1967 von Just et al.<sup>[5]</sup>; letztere wurde später von der Firma Upjohn weiterbearbeitet<sup>[6]</sup>. Diese beiden Synthesen sind in großem Maßstab durchführbar (bis zu 50 kg PGF<sub>2α</sub> oder äquivalente Verbindungen pro Jahr), und sie sind bis zu hundertmal effizienter als der biomimetische Weg, der rohe Enzympräparate und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Arachidonsäure oder Dihomo-γ-linolensäure erfordert<sup>[1d]</sup>.

\* Prof. Dr. R. Noyori, Assoc. Prof. Dr. M. Suzuki  
Department of Chemistry, Nagoya University  
Chikusa, Nagoya 464 (Japan)