

ANGEWANDTE CHEMIE

97. Jahrgang 1985

Heft 1

Seite 1-78

Doppelte Stereodifferenzierung und eine neue Strategie zur Stereokontrolle in der Organischen Synthese

Von Satoru Masamune*, William Choy, John S. Petersen und Lawrence R. Sita

Professor Raymond U. Lemieux zum 65. Geburtstag gewidmet

Bei der doppelten Stereodifferenzierung (doppelt asymmetrischen Synthese) wird ein chirales Substrat mit einem chiralen Reagens umgesetzt. Dieser Aufsatz befaßt sich mit der doppelten Stereodifferenzierung unter theoretischen und praktischen Gesichtspunkten. An vier bedeutenden organisch-chemischen Reaktionen – der Aldol- und der Diels-Alder-Reaktion, der katalytischen Hydrierung und der Epoxidation – wird gezeigt, daß dieses Phänomen als Funktion der einfach asymmetrischen Reaktionen eines jeden der beiden chiralen Reaktanten mit einem achiralen Partner analysiert werden kann. Es wird eine Regel vorgeschlagen, die das Ergebnis dieser einfach asymmetrischen Reaktionen und den stereochemischen Verlauf der doppelten Stereodifferenzierung qualitativ verknüpft. Mit einer leistungsfähigen neuen Strategie, die auf dieser Regel aufbaut, können Chiralitätszentren in vorhersagbarer Weise eingeführt werden; die Strategie hat sich bereits bei der Synthese von Zuckern und Macroliden bewährt.

1. Einführung

Der Begriff der asymmetrischen Synthese ist in der Organischen Chemie wohlbekannt. Wie schon 1904 von Marckwald^[1] definiert, versteht man darunter einen Prozeß, bei dem eine optisch aktive Verbindung durch Reaktion eines *achiralen* Substrats mit einem (*homo*)chiralen Reagens^{[2][**]} gebildet wird. Es sei von vornherein betont, daß dieser Prozeß sich wesentlich von der *doppelten Ste-*

reodifferenzierung unterscheidet, die durch Wechselwirkung zweier *homochiraler* Reaktanten – eines Substrats und eines Reagens^[*] – zustandekommt^[3,4]. Die stereochemische Analyse dieser doppelt asymmetrischen Synthese führt zu einer neuen Hypothese; sie ist die Basis einer Strategie, die es ermöglichen sollte, jedes neue Chiralitätszentrum in einem *chiralen* Substrat *vorhersagbar und kontrolliert*^[**] einzuführen. Ziel der doppelten Stereodifferenzierung ist es also, nicht einfach nur optisch aktive Verbindungen herzustellen, sondern dabei zugleich eine hohe Diastereoselektion zu erreichen. Bei Naturstoffsynthesen haben solche Schritte häufig entscheidende Bedeutung. Diese Strategie erfordert die Entwicklung homochiraler Reagentien, die neuartige Bedingungen erfüllen müssen. Vor kurzem sind solche Reagentien für vier der wichtigsten organisch-chemischen Reaktionen hergestellt worden. Mit diesen Reagentien lassen sich Aldolareaktionen, Diels-Alder-Reaktionen, katalytische Hydrierungen und Epoxidationen mit exzellenter stereochemischer Kontrolle durchführen. Dieser Beitrag erläutert die neue Synthesestrategie

[*] Prof. Dr. S. Masamune, Dr. W. Choy [*], Dr. J. S. Petersen, L. R. Sita
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)

[†] Neue Adresse: Department of Chemistry, University of Denver
Denver, CO 80208 (USA)

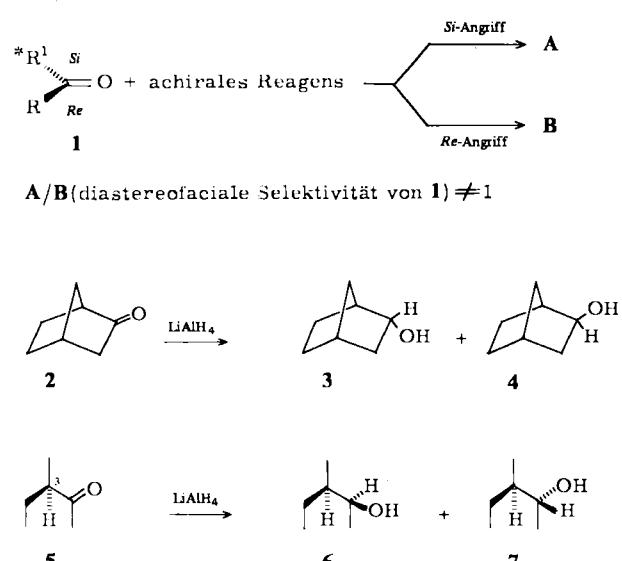
[**] Homochiral ist mit dem gebräuchlicheren Begriff „enantiomerenrein“ synonym. Die genauen Definitionen weiterer wichtiger stereochemischer Begriffe finden sich in [2]. – Das Substrat im Gegensatz zum Reagens ist hier als der Reaktionspartner definiert, dessen essentielle Strukturelemente auf dem Weg zum Endprodukt über mehrere Syntheseschritte erhalten bleiben. – Der Begriff „Kontrolle“ wird hier in dem Sinne verwendet, daß ein neues Chiralitätszentrum mit beliebiger Chiralität und mit ausgezeichneter Stereoselektion erzeugt werden kann.

und die Verwendung der neuen Reagentien am Beispiel der Totalsynthese von Naturstoffen mittlerer Komplexität. An diesen Beispielen ist das Maß an stereochemischer Kontrolle zu erkennen, das heute erreichbar ist.

2. Stereochemische Analyse der doppelten Stereodifferenzierung

2.1. Diastereofaciale Selektivität

Betrachten wir zunächst den allgemeinen Fall, daß ein *chirales Substrat* **1** (z. B. ein Keton) an einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatom mit einem *achiralen Reagens* zu den Produkten **A** und **B** reagiert (Schema 1). Da **1** chiral ist, wird einer der beiden diastereomeren Übergangszustände, die sich aus dem *Re*- und aus dem *Si*-Angriff ergeben, energieärmer sein als der andere; daraus folgt, daß eines der beiden Produkte überwiegt und somit das Produktverhältnis **A/B** ungleich eins ist. Im vorliegenden Beitrag wird dieses Verhältnis als diastereofaciale Selektivität (D.S.) von **1** bezeichnet; diese Definition gilt für alle chiralen Substrate und Reagentien^[5]. So liefert z. B. die Reduktion von Norcampher **2** mit Lithiumtetrahydridoaluminat eine Mischung von *endo*- **3** und *exo*-Norborneol **4**; die D.S. von **2** beträgt 8:1:1 zugunsten des *endo*-Isomers^[6]. Obwohl dieses Beispiel sehr einfach ist, erläutert es doch ein allgemein akzeptiertes Prinzip, das synthetisch arbeitenden Organikern als Leitlinie diente – wann immer es darum ging, die Struktur eines Substrats so zu planen, daß das Produkt mit der angestrebten Konfiguration entstand. *Man beachte, daß die Chiralität des Substrats das stereochemische Ergebnis bei der Bildung des neuen Chiralitätszentrums bestimmt und daß das Reagens eine untergeordnete Bedeutung bei der stereochemischen Kontrolle hat.* Eine Fülle komplizierter Naturstoffe mit zahlreichen Chiralitätszentren ist fast ausnahmslos auf diese Weise synthetisiert worden^[7].



Schema 1. R¹ ist chiral. Die Bezeichnungen *Si* und *Re* in **1** gelten unter der Annahme, daß R¹ nach den Cahn-Ingold-Prelog-Regeln eine höhere Priorität hat als R.

[*] Diese Feststellung scheint für praktisch alle bisher beschriebenen Synthesen racemischer Verbindungen zuzutreffen.

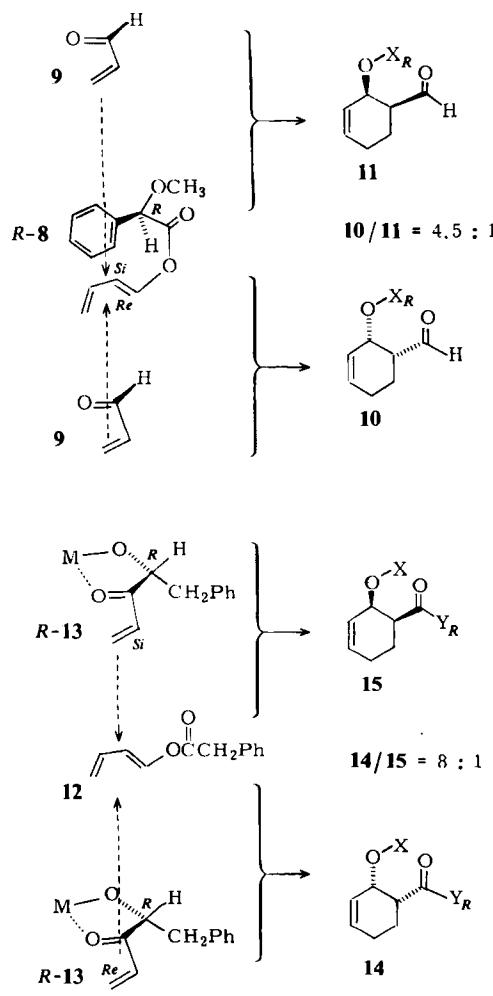
Anders als bei cyclischen Systemen wie **2** ist bei acyclischen Systemen eine hohe diastereofaciale Selektivität normalerweise weniger leicht zu erreichen. So wird z. B. die Hydridoreduktion von 3-Methyl-2-pentanon **5** höchstwahrscheinlich nicht stereoselektiv verlaufen. Das acyclische Keton **5** ist konformativ flexibel; die sterischen und elektronischen Unterschiede zwischen der Methyl- und der Ethylgruppe an C3 sind bedeutungslos. Deshalb werden sich die Produkte **6** und **7** in nahezu gleichen Mengen bilden. Gibt es nun neue Wege, um hohe Diastereoselektivitäten im letzten Fall zu erzielen, und ist es vielleicht sogar möglich, den „normalen“ stereochemischen Verlauf der Reduktion von **2** umzukehren und **4** anstelle von **3** zu erhalten, ohne auf klassische und möglicherweise kostspielige Modifikationen des Substrats zurückzugreifen?[*] Diese grundlegenden Fragen haben wir uns zu Beginn unseres Macrolidprojekts vor einigen Jahren zugewandt.

2.2. Wechselwirkungen zweier chiral Reaktanten; das Konzept der gleichsinnigen und ungleichsinnigen Paare

Die Wechselwirkungen zweier chiral Reaktanten lassen sich durch ihre diastereofacialen Selektivitäten ausdrücken; zur Illustration scheinen sich Diels-Alder^[7] und Aldolreaktionen^[8] am besten zu eignen. So liefert die pericyclische Reaktion von Trosts chiralem Dien **R-8**^[9] mit dem achiralen Acrolein **9** in Gegenwart von $BF_3 \cdot OEt_2$ ein Gemisch der Diastereomere **10** und **11** im Verhältnis 4.5:1 (Schema 2). Diese diastereofaciale Selektivität (D.S.) von **R-8** kann auf der Grundlage der vorgeschlagenen Konformation des Übergangszustandes erklärt werden, in der die Phenylgruppe von **8** eine Seite des π -Systems der Butadienylgruppe bedeckt, d. h., daß die *Si*-Seite des Dienls gegenüber dem Angriff von **9** stärker abgeschirmt ist als die *Re*-Seite (siehe Abschnitt 5). Ähnlich läßt sich vorher sagen, daß Butadienyl-phenylacetat **12**, ein achirales Dien, das als Modell für **8** gewählt wurde, das chirale Dienophil **R-13** von dessen *Re*-Seite angreift, da sich durch Koordination des Katalysators $BF_3 \cdot OEt_2$ mit der α -Hydroxyketoneinheit von **R-13** ein fünfgliedriges Chelat bildet. Die beiden Seiten des Chelats unterscheiden sich darin, daß auf der einen Seite der (kleine) Wasserstoffrest und auf der anderen die (große) Benzylgruppe gebunden ist. Damit übereinstimmend beträgt die D.S. von **R-13** 8:1 zugunsten der Bildung von **14** auf Kosten von **15**^[7].

Nachdem so die D.S. des Dienls **R-8** und des Dienophils **R-13** bestimmt worden sind, kann man die Wechselwirkungen der beiden chiralen Reaktanten miteinander abschätzen (Schema 3). Vergleichen wir nun die Wechselwirkung zwischen der *Re*-Seite von **R-8** und der *Re*-Seite von **R-13** (Pfeil a, Produkt **16**) mit derjenigen, die zwischen der *Si*-Seite von **R-8** und der *Si*-Seite von **R-13** besteht (Pfeil b, Produkt **17**): Da – wie Schema 3 zeigt – die Phenylgruppen in **R-8** und **R-13** beide die Bildung von **17** behindern, wirken die diastereofaciale Selektivitäten der beiden Re-

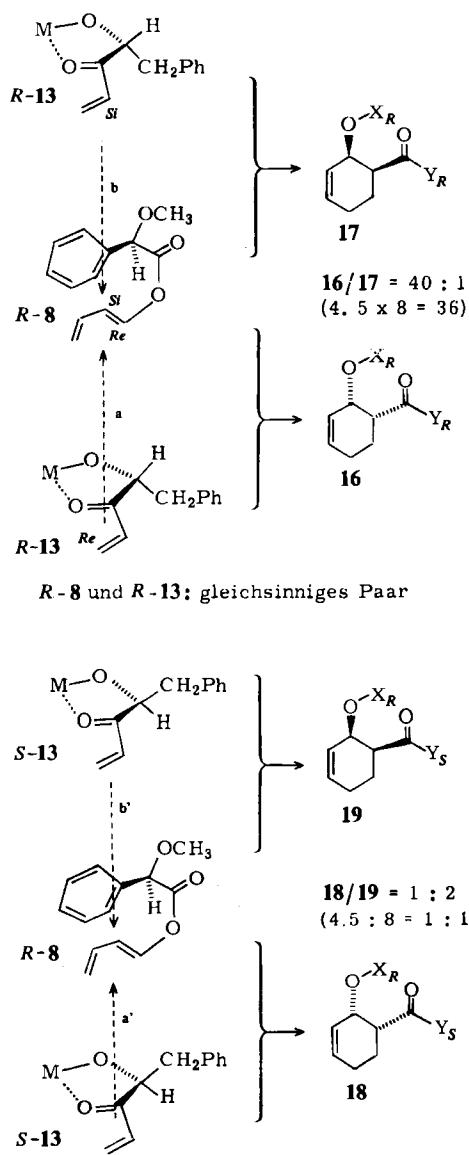
[*] Die „Kunst“ der Organischen Synthese, die sich in zahlreichen vielstufigen Synthesen offenbart, besteht – wenigstens teilweise – im Geschick des Chemikers, solche stereochemischen Probleme in dieser konventionellen, indirekten Weise zu lösen. Es mag für den Leser interessant sein, einen Weg auszudenken, der stereoselektiv zu **4** führt, und ihn dann im Licht der folgenden Diskussion zu bewerten.



Schema 2.

aktanten stereochemisch *gleichsinnig*. Das Verhältnis von **16** : **17** beträgt 40 : 1 und ist damit größer als die D. S. eines jeden Reaktanten. Die Kombination von **R-8** und **R-13** bezeichnen wir als „*gleichsinniges Paar*“ („*matched pair*“). Die Reaktion von **R-8** und **S-13** führt dagegen zu einem anderen stereochemischen Ergebnis. (Man beachte, daß die Chiralität des Dienophils hier von *R* nach *S* gewechselt hat.) Jetzt tritt bei jeder der beiden oben beschriebenen Wechselwirkungen (Schema 3. Pfeil a' und b') eine Phenylgruppe von **R-8** oder von **S-13** störend zwischen die reagierenden π -Systeme. Deshalb wirken in diesem Fall die diastereofacialen Selektivitäten von **R-8** und **S-13** einander entgegen; wir bezeichnen eine solche Reaktantkombination als „*ungleichsinniges Paar*“ („*mismatched pair*“). Die erwarteten Produkte **18** und **19** bilden sich im Verhältnis 1 : 2. Dieser Quotient ist kleiner als die D. S. eines jeden Reaktanten^[8].

Eine ausgewählte Gruppe von Aldolreaktionen zeigt einen ähnlichen Trend (Schema 4)^[8]. Das chirale Lithium-enolat **S-20** reagiert mit (achiralem) Benzaldehyd **21** zu den diastereomeren Aldolen **22** und **23** im Verhältnis 3.5 : 1; dieser Wert entspricht der D. S. von **S-20**. Sowohl in **22** als auch in **23** sind die Substituenten an C-2 und C-3 in *syn*-Anordnung zueinander^[8]; die absoluten Konfiguration-

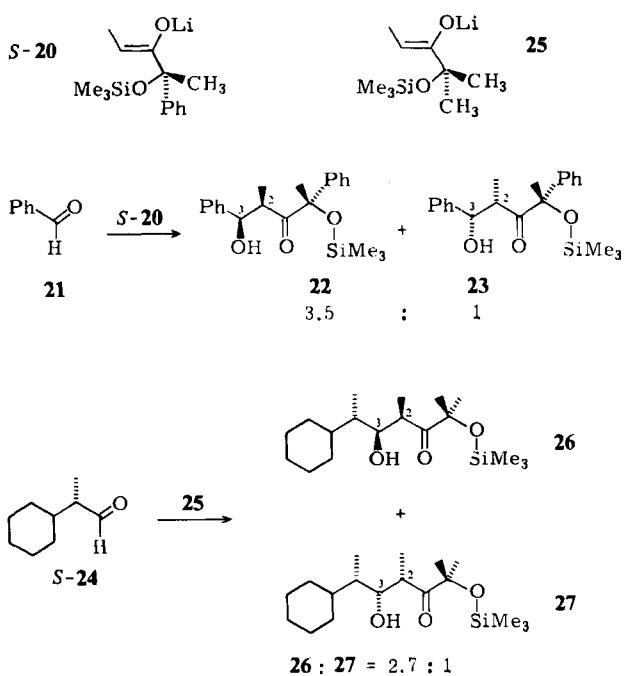


Schema 3.

nen unterscheiden sich jedoch (beide β in **22**, beide α in **23**). Wie in Abschnitt 4 ausgeführt werden wird, hängen die absoluten Konfigurationen direkt mit der faciellen Selektivität des chiralen Reagens **S-20** zusammen. Ähnlich wird mit dem achiralen Lithiumenolat **25**^[10] die D. S. des Aldehyds **S-24** aus dem Verhältnis der Produkte **26** und **27** zu 2.7 : 1 bestimmt.

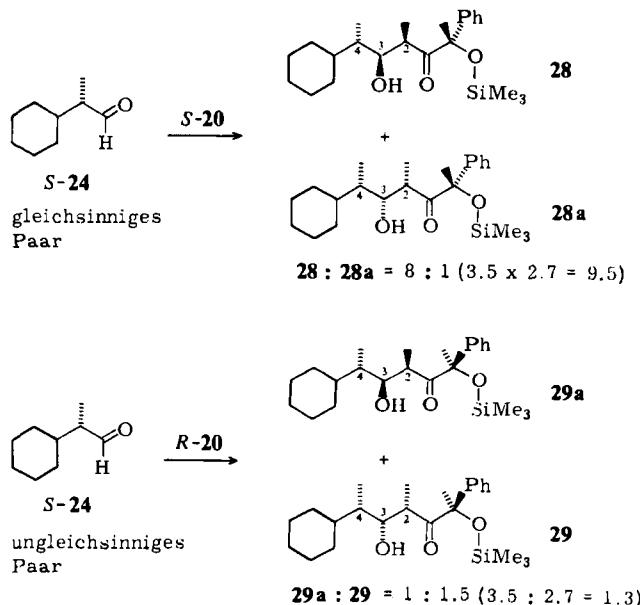
Die Betrachtung der absoluten Konfiguration von C3 in den Hauptprodukten **22** und **26** in Schema 4 legt sofort die Annahme nahe, daß **S-20** und **S-24** ein *gleichsinniges Paar* bilden (Schema 5). Bei der Reaktion dieses Paars ist die Stereoselektion in der Tat höher (8 : 1); als Hauptprodukt erhält man **28**, dessen Hydroxygruppe in β -Konfiguration und *anti* zur 4-Methylgruppe vorliegt. Das entsprechende *ungleichsinnige Paar* **S-24** und **R-20** reagiert wie erwartet mit geringerer Stereoselektion (1 : 1.5). Der kleine Überschuß von **29** gegenüber seinem Diastereomer **29a** ist insofern bemerkenswert, als das Reagens (**R-20**), dessen diastereofaciale Selektivität größer als die des Substrats (**S-24**) ist, das stereochemische Resultat dieser Reaktion bestimmt.

[*] Im allgemeinen kann man ein Verhältnis erwarten, das kleiner als die größere der beiden diastereofacialen Selektivitäten ist.



Schema 4.

In Kenntnis dieser Ergebnisse kann man der Versuchung nicht widerstehen, eine Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten bei der doppelten Stereodifferenzierung zu postulieren. Der Grad der asymmetrischen Induktion wird für gleichsinnige Paare durch den Ausdruck $a \times b$ und bei ungleichsinnigen Paaren durch den Ausdruck $a:b$ angenähert, wobei a und b die diastereofacialen Selektivitäten von Substrat bzw. Reagens sind^[*]. Wir räumen ein, daß wir das Auffinden der oben genannten Produktverhältnisse, die unsere Hypothese stützen, glücklichen Umständen verdanken, und es ist bereits in diesem



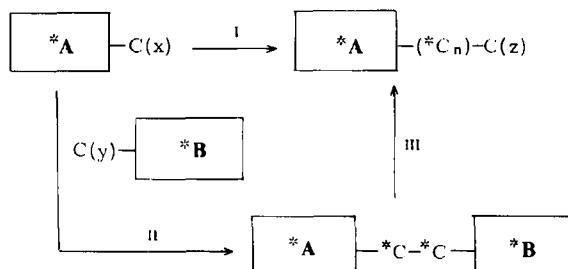
Schema 5.

[*] Die Werte der diastereofacialen Selektivitäten werden so gewählt, daß sie größer als 1 sind. Die Ausdrücke $a \times b$ und $a:b$ hängen natürlich von dieser Definition ab.

frühen Stadium der Betrachtung klar, daß die Multiplikativität nur qualitativ gelten wird. Organisch-chemische Reaktionen sind für eine so stark vereinfachte Behandlung viel zu kompliziert; viele sekundäre Wechselwirkungen, die im Molekül weitab vom Reaktionszentrum stattfinden, werden völlig außer Acht gelassen. Überdies ist die diastereofaciale Selektivität keine Konstante, sondern umfaßt in Abhängigkeit von der achiralen Modellsubstanz, die zu ihrer Bestimmung verwendet wurde, einen Bereich. Eine sorgfältigere Analyse des Reaktionsverlaufs werden wir in Abschnitt 9 vorstellen, nachdem wir zuvor in den Abschnitten 4–7 zahlreiche Beispiele für doppelte Stereodifferenzierung untersuchen werden. Für den Augenblick wollen wir jedoch annehmen, daß die Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten gültig ist, und sehen, wie sie in der Organischen Synthese zur Stereokontrolle angewendet werden kann^{[3][*]}.

3. Eine neue Strategie zur Stereokontrolle

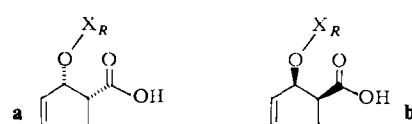
In der Naturstoffsynthese begegnen wir häufig dem Problem, in chirale Substrate ein oder mehrere neue Chiralitätszentren einzufügen zu müssen. In Schema 6 wird diese Transformation dargestellt: Das chirale Substrat $*A-C(x)$



Schema 6. Strategie zum Erzeugen neuer Chiralitätszentren in einem chiralen Substrat. A und B müssen homochirale sein. $*A-C(x)$: chirales Substrat; $*B-C(y)$: chirales Reagens; I: erwünschte Reaktion; II: doppelte Stereodifferenzierung; III: Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe $*B$.

wird in $*A-(C_n)-C(z)$ umgewandelt, wobei $C(x)$ und $C(z)$ jeweils eine funktionelle Gruppe bezeichnen. Dazu wird $*A-C(x)$ mit einem chiralen Reagens $*B-C(y)$ umge-

[*] Der Leser wird leicht erkennen, daß die Hypothese der Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten nur für ein Paar *homochiraler* Reaktanten, nicht aber für Racemate gilt. Dabei hilft die Betrachtung einer Diels-Alder-Reaktion zwischen $R-8$ (zwei Äquivalente) und dem Racemat $R-13 + S-13$ (je ein Äquivalent) (Schema 3). Nimmt man an, daß $R-8$ mit $R-13$ und $S-13$ mit gleicher Geschwindigkeit reagiert, daβ also keine kinetische Diskriminierung der beiden Enantiomere stattfindet, so läßt sich aufgrund einer einfachen Rechnung vorhersagen, daß nach Entfernung der chiralen Hilfsgruppen Y_R und Y_S (in 16–19) mit NaIO_4



ein Produktgemisch aus a und b im Verhältnis 1.9:1 vorliegen wird. Dieses Verhältnis muß mit den Werten für das gleichsinnige und das ungleichsinnige Paar aus Schema 3 verglichen werden (40:1 bzw. 1:2). Wenn äquimolare Anteile von *rac*-8 und *rac*-13 eingesetzt werden, so entsteht ein Gemisch von *rac*- a und *rac*- b im gleichen Verhältnis (X_R in a und b steht dann für X_R und X_S).

setzt, und man erhält so ein Stereoisomerengemisch, das sich durch $*A-*C-*C-*B$ wiedergeben läßt (Schritt II). Das Reagens $*B-C(y)$ wird so gewählt, daß eine hohe Diastereoselektion (an $*C$) in diesem Schritt erreicht wird. Nachdem die chirale Hilfsgruppe $*B$ ihren Zweck erfüllt hat, wird sie auf eine Weise entfernt, daß eine für weitere Umformungen geeignete funktionelle Gruppe $C(z)$ entsteht (Schritt III). Während dieser Operationen muß die stereochemische Integrität der neuen chiralen Zentren gewahrt bleiben. Aus der Analyse in Abschnitt 2 folgt: 1) Wenn das gewünschte Produkt $*A-*C-*C-*B$ das Hauptprodukt der Reaktion des gleichsinnigen Paars ist, sollte die erzielte Stereoselektion höher sein als die diastereofaciale Selektivität von $*A-C(x)$ (durch den Beitrag der D.S. des Reagens vermehrt); 2) wenn das erwünschte Produkt $*A-*C-*C-*B$ das Nebenprodukt ist, sollte das Reagens mit entgegengesetzter Chiralität verwendet werden. Im letztgenannten Fall handelt es sich um die Reaktion eines ungleichsinnigen Paares, und die diastereofaciale Selektivität des Reagens muß groß genug sein, um die des Substrats $*A-C(x)$ überzukompensieren und somit die angestrebte $*C-*C$ -Stereochemie mit hoher Selektion zu erzeugen. Es ist durchaus möglich und bereits gelungen, solche Reagentien in beiden chiralen Formen (an B^*) herzustellen. Die gleichen Argumente können auch bei hochenantioselektiven Katalysatoren^[*] angewendet werden, welche die direkte Transformation in Schema 6 (Schritt I) ermöglichen.

Bis vor kurzem noch wurde die Herstellung eines Reagens oder eines Katalysators mit einer Stereoselektion von 20 : 1 [90.4% Diastereomerenüberschüß (*de*) oder Enantiomerenüberschüß (*ee*)] bei der Reaktion mit achiralen Substraten als bemerkenswerte Leistung betrachtet. Chirale acyclische Systeme, die wir normalerweise bei der Synthese antreffen, weisen nur eine geringe diastereofaciale Selektivität in der Größenordnung bis 5 : 1 auf. Um bei der Reaktion eines ungleichsinnigen Paares, an dem ein chirales acyclisches Substrat mit einer D.S. von 5 : 1 beteiligt ist, den gleichen Grad von Stereoselektion (20 : 1) zu erreichen, ist nach der vorangegangenen Analyse der doppelten Stereodifferenzierung ein Reagens erforderlich, das in erster Näherung eine D.S. von wenigstens 100 : 1 hat. Mit solchen Reagentien ist im Fall gleichsinniger Paare eine Stereoselektion von > 100 : 1 zu erwarten, und auch beim ungleichsinnigen Paar wird damit noch ein Isomerenverhältnis von wenigstens 1 : 20 erzielt; dies ist die Grenze der Stereoselektivität, die bei organischen Synthesen noch interessant ist. Sowohl die D.S. des Substrats als auch die für eine bestimmte Synthese notwendige Stereoselektion bestimmen die Anforderungen an die D.S. des Reagens. Wir möchten nachdrücklich auf diese höheren Anforderungen hinweisen, die an Reagentien für die doppelte Stereodifferenzierung gestellt werden.

Aus all diesem geht hervor, daß die Stereochemie organisch-chemischer Reaktionen durch die Chiralität des Re-

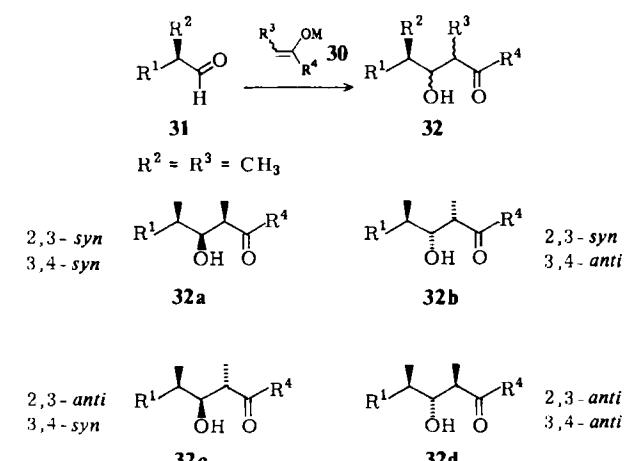
agens (gemeinsam mit der des Substrats) besser kontrolliert werden kann, als dies auf dem heute noch meist benutzten Weg durch die Chiralität des Substrats allein gelingt. Die doppelte Stereodifferenzierung ermöglicht eine Stereoselektion, die um eine Größenordnung höher ist als die bisher erzielte.

Wie so oft in der Wissenschaft wurde die einwandfreie Demonstration solcher stereochemischer Kontrolle (im Sinn der Definition in Abschnitt 1) unseres Wissens erstmals 1980 von mehreren Arbeitsgruppen veröffentlicht, die sich mit höchst unterschiedlichen Teilgebieten der Chemie befaßten: der Aldolreaktion^[8] und der katalytischen Hydrierung^{[11][12]}. Wir werden in diesem Aufsatz sehen, wie erfolgreich die neue Strategie seitdem zur Stereokontrolle bedeutender organisch-chemischer Reaktionen angewendet worden ist. Als untere Grenze der Stereoselektion wurde 20 : 1 gewählt^[**].

4. Aldolreaktionen

Bei dieser altehrwürdigen Reaktion (Schema 7) setzen sich ein Enolat **30** und ein Aldehyd **31** miteinander unter Bildung einer neuen C–C-Bindung um. In neuerer Zeit ist diese Reaktion umfassend und intensiv unter vielen Bedingungen und an vielen Substraten untersucht worden^[3, 12]; dabei wurde deutlich, daß nur wenige Kombinationen von Reaktionsparametern die hohe Stereoselektion ergeben, die unseren Ansprüchen genügt (siehe Abschnitt 3). Im folgenden wird die in dieser Hinsicht besonders erfolgreiche Verwendung von chiralen Borenolaten (Vinyloxyboranen) diskutiert.

Bei der Aldolreaktion entstehen zwei neue Chiralitätszentren, das heißt, es sind vier Stereoisomere **32a–d** möglich. Schema 7 zeigt dies am Beispiel der Reaktion eines chiralen Aldehyds **31** ($R^2 = \text{CH}_3$) und des aus einem Ethylketon abgeleiteten Enolats **30** ($R^3 = \text{CH}_3$). Um eine hohe



Schema 7 [***].

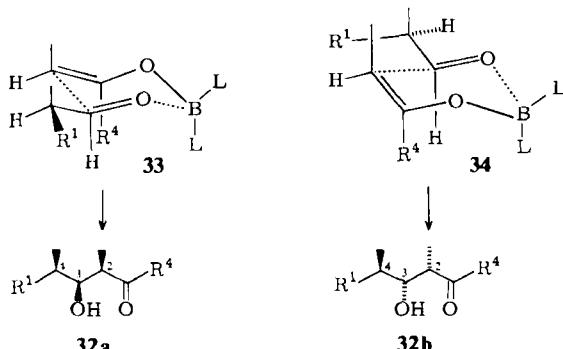
[*] In den zehn Jahren davor wurde vereinzelt über Beispiele von doppelter Stereodifferenzierung, allerdings ohne Kontrolle im Sinne unserer Definition, berichtet. Diese Beispiele werden in Abschnitt 9 zusammengefaßt.

[**] Den Lesern, die nicht an den zahlreichen Beispielen für die doppelte Stereodifferenzierung interessiert sind, wird empfohlen, direkt zu Abschnitt 8 überzugehen.

[**] Die *syn,anti*-Nomenklatur, die in [8] und [14] vorgeschlagen wurde, scheint jetzt allgemein anerkannt zu sein, denn sie ist in neueren, repräsentativen Übersichten verwendet worden [12c, 15].

[*] Die Reaktion eines achiralen Substrats mit einem achiralen Reagens in Gegenwart eines chiralen Katalysators oder eines chiralen Addenden im stöchiometrischen Verhältnis liefert Enantiomere, nicht aber Diastereomere in unterschiedlichen Anteilen. Da aber die Reaktion über diastereomere Übergangszustände verläuft, wird der Begriff der diastereofacialen Selektivität auch bei chiralen Katalysatoren oder Addenden beibehalten.

Diastereoselektivität zu erzielen, sind zwei Elemente der Kontrolle notwendig. Wir wollen annehmen, daß die Bor-assistierte Aldolreaktion einen sesselartigen Übergangszustand durchläuft (Zimmerman-Traxler-Modell)^[13], wie er in 33 für den Angriff eines *Z*-Enolats auf die *Re*-Seite eines Aldehyds dargestellt ist (Schema 8). Unter kinetischer Kontrolle gibt es vier Möglichkeiten des Reaktionsver-



Schema 8. Wege zu 32a–d.

Re-Angriff:

Z-30 + 31 → 33 → 32a, 2,3-*syn*, 3,4-*syn*

E-30 + 31 → 32c, 2,3-*anti*, 3,4-*syn*

Si-Angriff:

Z-30 + 31 → 34 → 32b, 2,3-*syn*, 3,4-*anti*

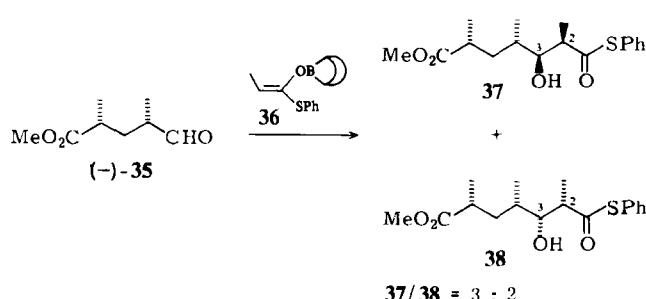
E-30 + 31 → 32d, 2,3-*anti*, 3,4-*anti*

laufs: 1) Das *Z*-Enolat greift die *Re*-Seite des Aldehyds 31 an (33 → 32a); 2) das *Z*-Enolat greift die *Si*-Seite an (34 → 32b); 3) das *E*-Enolat greift die *Re*-Seite an (nicht abgebildet) und 4) das *E*-Enolat greift die *Si*-Seite an (ebenfalls nicht abgebildet); dabei entstehen die Isomere 32a–d^[14, 15]. Aus der Analyse in Schema 8 geht hervor, daß a) die Geometrie des Enolats die 2,3-Stereochemie der Produkte steuert und daß b) die Richtung des Angriffs die absolute Konfiguration der 3-Hydroxygruppe von 32 und damit auch die relative 3,4-Stereochemie bestimmt. Bei Versuchen mit *achiralen* *Z*- und *E*-Borenolaten und *achiralen* Aldehyden entstanden die entsprechenden racemischen 2,3-*syn*- bzw. 2,3-*anti*-Aldole^{[16]**}. Somit stützen diese Resultate das vorgeschlagene Modell und rechtfertigen weitere Anstrengungen zur Kontrolle der Stereochemie an C3 und C4, die ja die diastereofaciale Selektivität der beiden Reaktanten widerspiegelt. Die folgenden Beispiele illustrieren diesen Punkt am besten.

Wie Schema 9 zeigt, ergibt die Reaktion des (–)-Glutaraldehydsäurederivats 35 mit einem *achiralen* *Z(O)*-Enolat^[**], z. B. 36, ein Gemisch der Verbindungen 37 und 38 im Verhältnis von etwa 3 : 2, die den Strukturen A und B in Schema 1 entsprechen. Man beachte, daß 1) die beiden 2,3-Substituenten bei 37 und 38 *syn*-orientiert sind, die absoluten Konfigurationen sich jedoch unterscheiden, und daß 2) das Produktverhältnis von 3 : 2 die diastereofaciale Selektivität des Aldehyds 35 ist. Dieses Verhältnis entspricht näherungsweise der Diastereoselektivität, die man ohne doppelte Stereodifferenzierung bei Aldolreaktionen mit 35 erreichen kann.

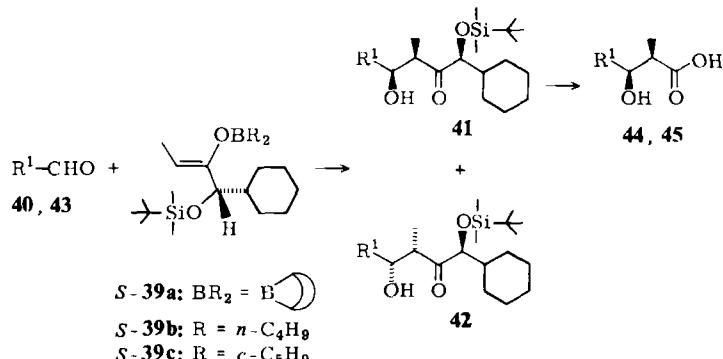
[*] Beispielsweise führt die Reaktion von Isobutyraldehyd mit dem von Cyclohexylethylketon abgeleiteten Borenolat (33 und 34, R¹ = CH₃, R² = Cyclohexyl, Schema 8) zu 32a und 32b, deren 1 : 1-Gemisch das racemische Aldol ist.

[**] *Z(O)* bedeutet hier, daß dem Element Sauerstoff willkürlich die höchste Priorität gegeben worden ist [14].



Schema 9. 36 ist ein 9-Borabicyclo[3.3.1]non-9-ylderivat.

Es müssen nun chirale Enolat-Reagentien entwickelt werden, die hohe diastereofaciale Selektivitäten (> 100 : 1) in einfach asymmetrischen Reaktionen aufweisen. Viele chirale *Z(O)*-Enolate wurden hergestellt und untersucht; die aus optisch reiner (*S*)- oder (*R*)-Mandelsäure zugänglichen Verbindungen 39 erfüllen die Kriterien^[17] (Schema 10). Der *achirale* Aldehyd 40 ergibt bei der Aldolreaktion mit *S*-39c, dem stereoselektivsten, aber auch am wenigsten reaktiven der Enolate 39a–c, ein Gemisch der Diastereomere 41 und 42 im Verhältnis 100 : 1. Mit Isobutyraldehyd 43, einem α -verzweigten Aldehyd, ist die Selektivität auch mit dem unselektivsten (aber reaktivsten) Enolat *S*-39a sehr hoch (41 : 42 > 100 : 1; Tabelle 1). Aufeinanderfolgendes Behandeln des Gemisches aus 41 und 42 mit Fluorwasserstoffsäure (oder Fluorid-Ionen) und Natriummetaperiodat ergibt die entsprechenden 2,3-*syn*-3-Hydroxy-2-methylcarbonsäuren 44 und 45 mit einem Enantiomeren-



Schema 10. *S*-39a ist ein 9-Borabicyclo[3.3.1]non-9-ylderivat.

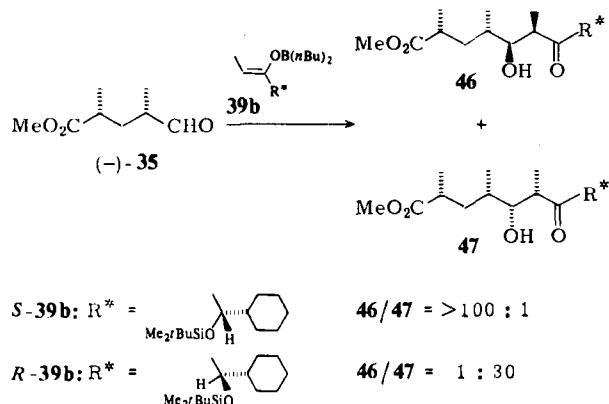
überschuß von mehr als 98%. Die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe entspricht Schritt III in Schema 6. Mit einem günstigen Liganden am Boratom ist die diastereofaciale Selektivität von 39 also größer als 100 : 1.

Tabelle 1. Umsetzung von Aldehyden mit Borenolaten 39 (siehe Schema 10).

Aldehyd	R ¹	Borenolat	41 : 42	Säure [a]
40	PhCH ₂ OCH ₂ CH ₂	S-39a	16 : 1	44
		S-39b	28 : 1	
		S-39c	100 : 1	
43	(CH ₃) ₂ CH	S-39a	> 100 : 1	45
		S-39b	> 100 : 1	
		S-39c	keine Reaktion	

[a] Hauptprodukt.

Man kann nun die Wechselwirkung des chiralen Aldehyds $(-)$ -35 mit dem chiralen Enolat S -39b^[18] untersuchen. Diese Aldolreaktion liefert zwei Diastereomere 46 und 47 im Verhältnis $>100:1$ (Schema 11). Ein Wechsel in der Chiralität des Enolatreagens kehrt das Ergebnis um: Eine Kombination von $(-)$ -35 und R -39b führt zur Bildung von 46 und 47 im Verhältnis 1:30. Diese beiden Re-

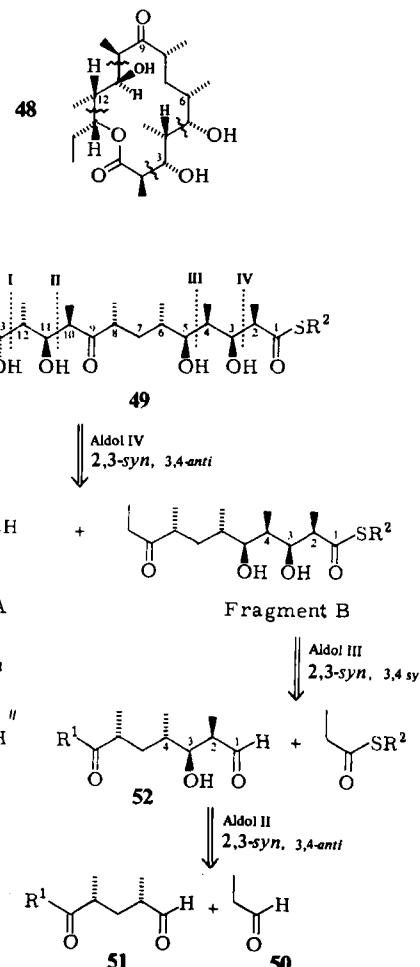


Schema 11. $(-)$ -35 + S -39b: gleichsinniges Paar; $(-)$ -35 + R -39b: ungleichsinniges Paar.

aktionen haben dreifache Bedeutung: 1) Beide Produktverhältnisse sind weit größer als das Verhältnis von 3:2, das man mit einem achiralen Enolat erhält; 2) die Chiralität von R^* in 39b ist direkt mit der Stereochemie der 3,4-Positionen der Produkte korreliert; somit kann sowohl das 2,3-syn-3,4-anti- als auch das 2,3-syn-3,4-syn-System gezielt aufgebaut werden; 3) die Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten (3:2 und 100:1) ist näherungsweise gegeben; $(-)$ -35 + S -39 und $(-)$ -35 + R -39 repräsentieren ein gleichsinniges bzw. ein ungleichsinniges Paar. Damit kann die Stereochemie der Aldolreaktion vollständig kontrolliert werden, und die Leistungsfähigkeit der doppelten Stereodifferenzierung ist eindrucksvoll demonstriert worden.

An dieser Stelle sei ein kurzer Bericht über unsere Synthese des Macrolids 6-Desoxyerythonolid B 48^[19] eingeschoben. Im Laufe dieser Synthese erarbeiteten wir die neue Strategie, um mit ihr die stereochemischen Aufgaben zu lösen, die das Zielmolekül uns stellte. Dabei gelang es erstmals, die doppelte Stereodifferenzierung zur Konstruktion von Molekülen dieses stereochemischen Schwierigkeitsgrades anzuwenden. Das Macrolid 48 ist das Lacton der 13-Hydroxypentadecansäure 49, die aus sieben Propionateinheiten besteht^[1] (Schema 12).

Die Secosäure 49, die in Zickzack-Form dargestellt ist, lässt sich in die Fragmente A und B spalten; damit ist sofort ersichtlich, in welcher Reihenfolge die Aldolreaktionen bei der Synthese durchgeführt werden müssen. Die Aldolreaktion I (Umsetzung von Propanal 50 mit seinem Enolat-Äquivalent) ergibt Fragment A, während die Aldolreaktionen II (50 mit 51) und III (52 mit einem Äquivalent von 50) eine Synthese von Fragment B ermöglichen. Schließlich werden beide Fragmente durch die Aldolreak-

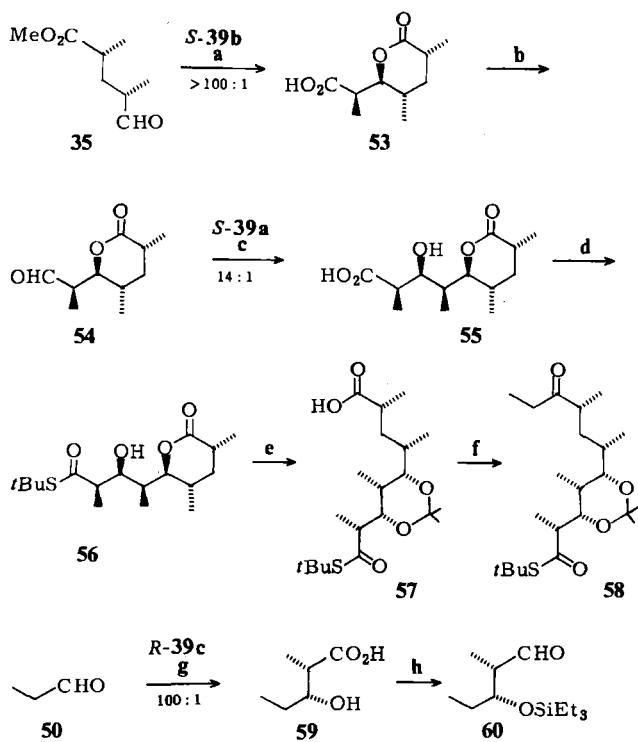


Schema 12. Retrosynthetische Analyse von 6-Desoxyerythonolid B 48.

tion IV vereinigt. Man beachte, daß durch die Aldolreaktionen I, II und III eine 2,3-syn-Stereochemie erzeugt werden muß; diese Aufgabe kann mit den Z-Enolaten 39a-c leicht gelöst werden.

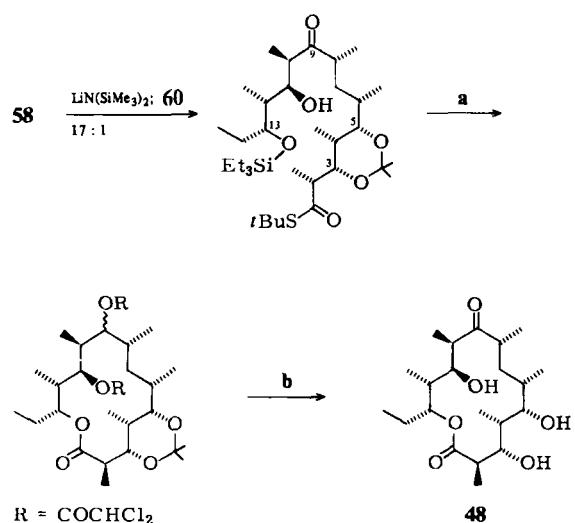
Der erste Schritt zur Synthese der Secosäure 49 ist in Schema 11 bereits diskutiert worden: Die Reaktion von $(-)$ -35 mit S -39b liefert das gewünschte Produkt mit einer Stereoselektivität von $>100:1$, und das entstandene Aldol 46 kann nach Entfernung der chiralen Hilfsgruppe (HF, dann NaIO_4 , Schritt III von Schema 6) in das optisch reine Prelog-Djerassi-Lacton 53 übergeführt werden ($>98\% ee$) (Schema 13). Das C1–C2-Fragment (zur Numerierung vgl. 49) wird mit dem chiralen Reagens S -39a in der Aldolreaktion III (Schema 12) mit dem aus 53 abgeleiteten Aldehyd 54 eingeführt. Das so erhaltene angestrebte Aldol (Stereoselektivität 14:1) läßt sich nach Standardmethoden zur Carbonsäure 55 und anschließend zu deren Thioester 56 umsetzen. Nach Umwandlung der funktionellen Gruppen von 56 durch eine Folge von Routinereaktionen wird aus der dabei erhaltenen Carbonsäure 57 das Ethylketon 58, ein Äquivalent von Fragment B, hergestellt. Die enantioselektive Synthese der Hydroxsäure 59 gelingt mit einer Selektivität von mehr als 100:1 leicht aus Propanal 50 und dem chiralen Reagens R -39c (Aldolreaktion I in Schema 12). Eine Sequenz von Standardoperationen wandelt das Produkt 59 in den Aldehyd 60 um, der dem Fragment A entspricht. Damit sind acht der zehn Chiralitätszentren des Zielmoleküls 48 mit bemerkenswerter Effi-

[1] Genauer gesagt besteht 49 aus einer Propionyl-CoA- und sechs Methylmalonyl-CoA-Einheiten.



Schema 13. Synthese von **58** und **60** (Äquivalente von Fragment B bzw. A in Schema 12). **a:** 1) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 2) NaIO_4 , 85% Ausbeute; **b:** 1) $(\text{COCl})_2$, 2) H_2 , 5% Pd/BaSO_4 , $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{S}$, 95% Ausbeute; **c:** 1) HF , 2) NaIO_4 , 71% Ausbeute; **d:** CICO_2Et , TiISiBu ; **e:** 1) KOH , 2) $f\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, 3) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OMe})\text{Me}$, Tri-fluoresigsäure, 4) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 46% Ausbeute bezogen auf **55**; **f:** 1) $(\text{COCl})_2$, 2) LiCuEt_2 , 84% Ausbeute; **g:** 1) HF , 2) NaIO_4 , 85% Ausbeute bezogen auf **50**; **h:** 1) CH_2N_2 , 2) Et_2SiCl , 3) Diisobutylaluminiumhydrid, 4) $\text{CrO}_3(\text{py})_2$, 75% Ausbeute. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

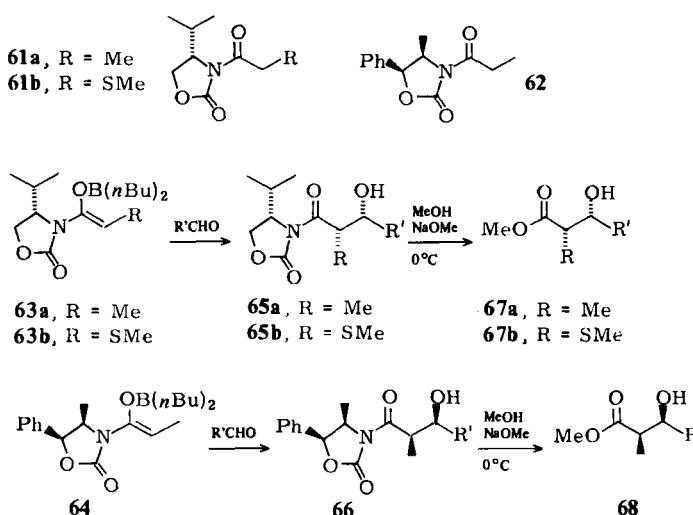
zienz und hoher Stereoselektivität erzeugt worden (Schema 13). Bis hierher betragen die Gesamtausbeute 30% und die Stereoselektivität über alle Stufen etwa 90%. Die beiden übrigen Reaktionsschritte, die abschließende Kupplung der Fragmente A und B (Aldolreaktion IV in Schema 12) und die Makrolactonisierung des entstandenen Derivats der Secosäure 49, sind erfolgreich durchgeführt worden (Schema 14).



Schema 14. Synthese eines Derivats der Secosäure **49** und Ringschluß zu Erythronolid B **48**. Der erste Schritt verläuft mit 88% Ausbeute. a: 1) NaBH_4 , 2) $(\text{Cl}_2\text{CHCO})_2\text{O}$, 3) AcOH , 4) CuSO_4CF_3 , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, 34% Ausbeute; b: 1) KOH , 2) Pyridiniumchlorochromat, NaOAc , 3) Trifluoressigsäure (quantitativ). – Unter dem ersten Pfeil ist die Stereoselektivität angegeben.

Über die Makrolactonisierung ist bereits ausführlich berichtet worden^[20]. Die Stereochemie bei der Aldolreaktion IV wird nicht wie hier besprochen kontrolliert^{[21][*]}. Deshalb werden die beiden letzten Stufen der Synthese von 6-Desoxyerythronolid B in diesem Abschnitt nicht diskutiert.

Es gibt zur Zeit nur wenige chirale Enolatereagentien, die in Aldolreaktionen eine diastereofaciale Selektivität von mehr als 100:1 aufweisen; Beispiele von doppelter Stereo-differenzierung mit solchen Reagentien sind noch seltener. In diesem Zusammenhang verdient es die Chemie der Borenolate (Vinylxyborane), die im Laboratorium von *David Evans* ähnlich wie oben besprochen entwickelt worden ist, besonders erwähnt zu werden (Schema 15). Die beiden chiralen *N*-Acyl-2-oxazolidinone **61a** und **62** (abgeleitet von (*S*)-Valin bzw. (1*R*,2*S*)-Norephedrin) werden unter Standardbedingungen (*n*Bu₂BOSO₂CF₃ und *i*Pr₂NEt) in die Z-Borenolate **63a** bzw. **64** übergeführt, die mit einer Gruppe achiraler Aldehyde umgesetzt werden^[22]. Die 2,3-*syn*-Diastereomere **65a** bzw. **66** sind praktisch die einzigen



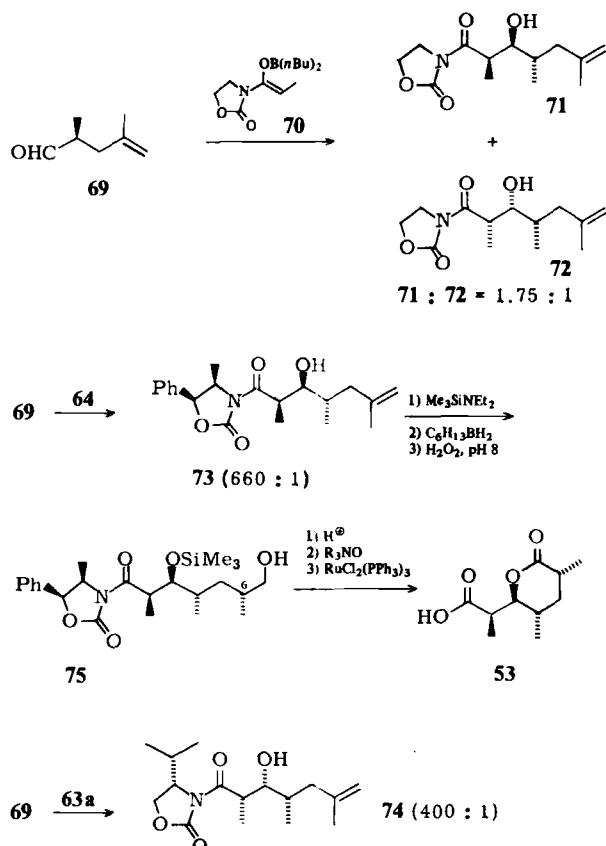
Schema 15.

Produkte dieser Reaktion; daraus folgt, daß sowohl die Enolatbildung als auch die Aldolreaktion mit (nahezu) vollständiger Stereoselektivität (ca. 500:1) verlaufen. **65a** und **66** ergeben mit Natriummethoxid (Molverhältnis 1:1.1) in Methanol die 2,3-*syn*-3-Hydroxy-2-methylcarboxylate **67a** bzw. **68** mit >99% optischer Reinheit; diese beiden Produkte haben entgegengesetzte Chiralität. Ähnlich reagiert das Borenolat **63b**, das von **61b** abgeleitet ist, mit Aldehyden zu **65b**. Die diastereofaciale Selektivität des Enolats **63b** variiert in diesen Fällen zwischen 9:1 und 50:1.

Eine typische Demonstration der doppelten Stereodifferenzierung analog zu Schema 11 ist auch für das Reagenzienpaar **64** und **63a** veröffentlicht worden (Schema 16)^[23].

- [*] Die Aldolreaktion IV, die ebenfalls eine doppelte Stereodifferenzierung umfaßt, unterscheidet sich von den Reaktionen I-III dadurch, daß die beiden Reaktionspartner vormherein strukturell fixiert sind. Ein anderer wichtiger Aspekt dieser Reaktion ist die Koordination von Li^+ mit dem Silyl ethersauerstoff in β -Stellung des Aldehyds 60, die hauptsächlich das Zustandekommen der Stereoselektivität von 17:1 bewirkt [21]. Dieser Chelateffekt wird in den Abschnitten 8 und 9 besprochen.

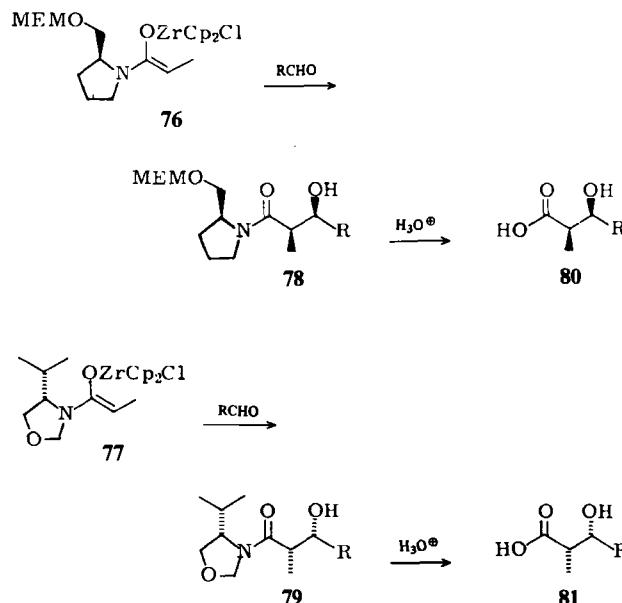
Der hierfür ausgewählte chirale Aldehyd ist **69**; seine diastereofaciale Selektivität bestimmte man aus dem Verhältnis der Aldolprodukte **71** und **72** bei der Reaktion mit dem achiralen Borenolat **70** (das **64** und **63a** ähnelt) zu 1.75 : 1. Die Umsetzung von **69** mit **64** und mit **63a** liefert ausschließlich **73** bzw. **74** (mit Stereoselektivitäten von



Schema 16.

660 : 1 bzw. 400 : 1). Demnach bestimmt die Chiralität des Reagens, nicht aber die des Substrats, den stereochemischen Verlauf der Reaktionen. Man erkennt auch in diesem Beispiel die gleichsinnigen und ungleichsinnigen Paare. Das Produkt **73** wird wie folgt modifiziert: 1) Trimethylsilylierung, 2) Hydroborierung mit Thexylboran (mit einfacher asymmetrischer Induktion von 5.7 : 1 zugunsten des Diastereomers **75**, siehe C6) und nachfolgende oxidative Aufarbeitung. Abspaltung der Trimethylsilylgruppe von **75** unter sauren Bedingungen, Ruthenium-katalysierte Oxidation der primären Hydroxygruppe und schließlich hydrolytische Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe führen zum (+)-Prelog-Djerassi-Lacton **53**, das schon in Schema 13 erwähnt wurde. Eine verfeinerte Anwendung der doppelten Stereodifferenzierung bei der Synthese mehrerer komplizierter Naturstoffe wird in Evans' Laboratorium bearbeitet^[24].

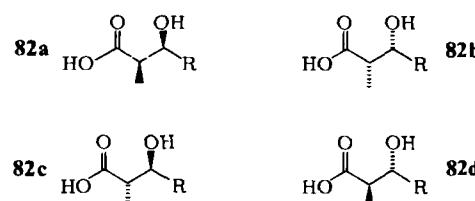
Weitere wertvolle chirale Reagentien sind unter anderen die Zirconiumenolate **76** und **77**, die aus den Lithiumenolaten durch Ummetallierung mit Cp_2ZrCl_2 ^[25] zugänglich sind. Die Reaktionen von **76** und **77** mit ausgewählten achiralen Aldehyden (Schema 17) verlaufen mit ausgezeichneter 2,3-syn/anti-Selektivität (96–98%), und auch die diastereofaciale Selektivität liegt zwischen 50 : 1 und 200 : 1. Deshalb sollten **76** und **77** auch bei Reaktionen mit



Schema 17. MEM = Methoxymethyl, Cp = Cyclopentadienyl.

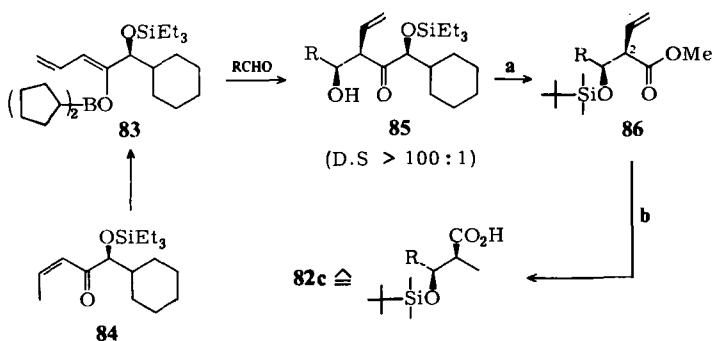
chiralen Aldehyden kontrollierend auf die Stereochemie der Aldolreaktion wirken; dies findet man tatsächlich, wenn 3-Benzylxy-2-methylpropanal verwendet wird. Die Ergebnisse sind mit dem Konzept der gleichsinnigen und ungleichsinnigen Paare in Einklang. Die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen aus **78** und **79** zu den Carbonsäuren **80** bzw. **81** (Schritt III in Schema 6) erfordert eine Säurebehandlung (5% HCl, 10 Äquivalente H^+ , 100°C, 2 h), die bei säureempfindlichen Aldolprodukten im Laufe der Synthese eines komplizierten Naturstoffes Probleme bereiten könnte.

Die Diskussion war bisher auf die Herstellung von 2,3-syn-substituierten Bausteinen **82a** und **82b** unter Verwendung chiraler *Z*-Enolate beschränkt. Viele Versuche, eine wirkungsvolle Methode zur Synthese chiraler *E*-Enolate zu finden, brachten nur Teilerfolge; somit können die 2,3-anti-Strukturelemente **82c** und **82d** (Schema 18) zur Zeit



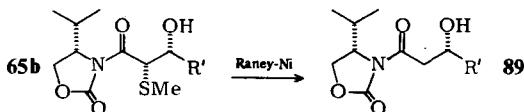
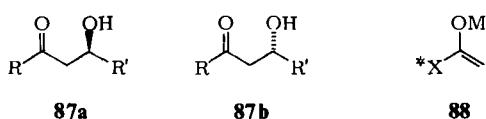
Schema 18.

noch nicht direkt mit der Aldolmethode aufgebaut werden. Ein indirektes und etwas umständliches Verfahren (das aber wenigstens eine vorläufige Lösung dieses Problems bietet), wird in Schema 19 skizziert^[14, 26]. Das *Z*-Dicyclopentylbor-Enolat **83**, das aus dem *Z*-Enon **84** erhalten wird, addiert Aldehyde wie erwartet (Diastereoselektivität > 100 : 1) zu **85**, das in üblicher Weise zu **86** umgesetzt wird. Dieser Ester hat zwei reaktive Zentren (eine CC-Doppelbindung und eine Estergruppe), die beide leicht modifiziert werden können, so daß **82c** entsteht. Es ist offensichtlich, daß das „rechte“ Ende der Kette und der 2-Substituent von **86** in **82c** miteinander vertauscht sind. So



ermöglicht einer der üblichen „Tricks“ der organisch-chemischen Synthese hier die Herstellung von 2,3-*anti*-Aldoladdukten aus Z-Enolaten.

Ein anderes wichtiges Strukturelement **87a, b**, das in Naturstoffen mit Polyketidstruktur vorkommt, entsteht durch Einbau einer Acetateinheit (statt einer Propionateinheit wie in **82a-d**). Aus mehreren Gründen, die nun verständlicher werden, zeigen alle chiralen Enolate der Struktur **88** (*X=chirale Hilfsgruppe), die auf gleiche Weise wie **39**, **61** und **76** hergestellt wurden, nur eine unbedeutende dia-

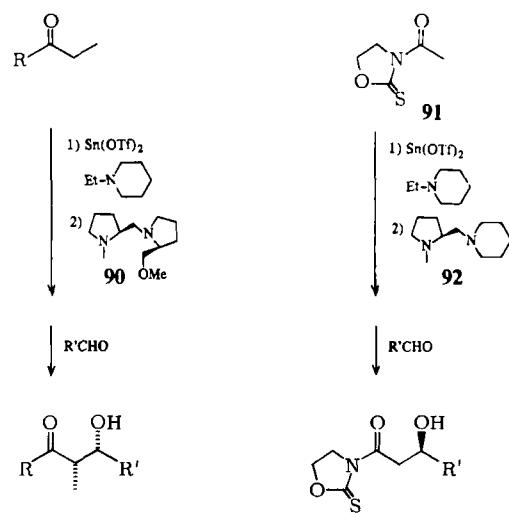


Schema 20.

stereofaciale Selektivität. Deshalb kann derzeit mit Enolaten des Typs **88** weder **87a** noch **87b** mit hoher Stereoselektivität aufgebaut werden. Eine Methode, um dieses Problem zu lösen, verwendet das Aldolprodukt **65b**, das in ausreichender Einheitlichkeit erhalten werden kann (Schema 15). Die Entschwefelung mit Raney-Nickel ergibt „in guter Ausbeute“ **89**, dessen chirale Hilfsgruppe sich abspalten lässt (Schema 20)^{[22]f}. Die indirekten Methoden zum Aufbau der Strukturelemente **82c, d** und **87a, b** sind also auf eine Reihe chiraler Aldehyde übertragbar.

Die Kriterien, die wir für chirale Enolatreaktienten aufgestellt haben, erfordern mehr als 95% *syn/anti*-Selektivität und eine diastereofaciale Selektivität von ≥ 100:1. Die Aldolreaktion in Gegenwart von Zinn(II)-Reagenzien (von *Mukaiyama* et al. entwickelt) verdient Aufmerksamkeit, obwohl sie nicht beide Kriterien erfüllt, denn bei dieser Methode wird die asymmetrische Induktion nicht durch eine chirale Hilfsgruppe am Enolat, sondern durch einen chiralen Liganden bewirkt^[27]. So werden mehrere ausgewählte achirale Ethylketone mit Zinn(II)-bis(trifluormethansulfonat) und *N*-Ethylpiperidin in ihre Zinnenolate

umgewandelt und nach Zugabe des (chiralen) Diamins **90**, eines (*S*)-Prolinolderivats, mit einer Serie achiraler Aldehyde umgesetzt (Schema 21). Die *syn/anti*-Selektivität und die diastereofaciale Selektivität bei den *syn*-Produkten liegen zwischen 3:1 und 20:1 bzw. zwischen 3:1 und 9:1. Die gleiche Reaktion mit 3-Acetylthiazolidin-2-thion **91** als Enolatvorstufe und dem Diamin **92** als chiralem Liganden liefert ein Gemisch zweier Enantiomere, deren Verhältnis zwischen 4.7:1 und 19:1 liegt; diese Zahlenwerte entsprechen der diastereofacialen Selektivität der Komponente, die den Diaminliganden enthält. Eine weitere Verbesserung dieser Stereoselektivitäten wird sehnsüchtig erwartet, da die Vorteile einer solchen Aldolkondensation, die ohne die Abspaltung einer Hilfsgruppe auskommt, auf der Hand liegen.



Schema 21. Tf = CF₃SO₂O.

Am Ende dieses Abschnittes werden noch einige chirale Reagenzien und Katalysatoren aufgeführt, die insofern Äquivalente der soeben besprochenen Enolatreagentien sind, als sie alle das 3-Hydroxycarbonylsystem, das in **82a-d** und **87a, b** enthalten ist, aufbauen können. Keines dieser „Äquivalente“ ist hinsichtlich der doppelten Stereodifferenzierung untersucht worden; ihre diastereofacialen Selektivitäten sind jedoch ausgezeichnet (Tabelle 2)^[28-31].

Tabelle 2. Umsetzungen einiger chiraler Reagenzien oder Katalysatoren mit Aldehyden. Tol = *p*-Tolyl, IpC = 3-Pinanyl („Isopinocampheyl“).

Aldehyd	Reagens	Produkt	D.S.	Lit.
RCHO	H B(OH) ₂ [a]	R OH	4:1 bis 39:1 (60-95% ee)	[28]
RCHO	Tol-S-CH ₂ CO ₂ tBu [b]	R OH CO ₂ tBu	ca. 9:1 (ca. 80% ee)	[29]
RCHO	CH ₂ B(Ipc) ₂	R OH	11:1 bis 49:1	[30]
PhCHO	CH ₂ SnBu ₃ Menthyl [c]	Ph OH CO ₂ Me	anti-Produkte: 99:1	[31]

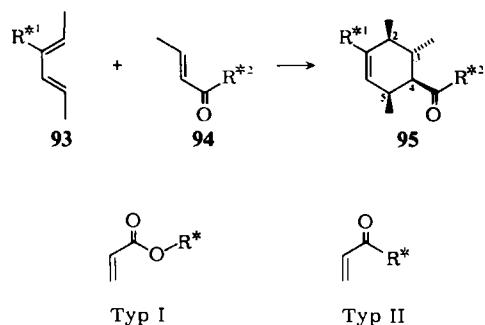
[a] Zusatz: (+)- oder (-)-Diethyltartrat. [b] Zweiter Schritt: Entschwefelung mit Raney-Nickel. [c] Zweiter Schritt: O₃, oxidative Aufarbeitung; dritter Schritt: CH₂N₂.

[*] Kommentar zu dieser Abspaltung siehe [3a], S. 56.

Diese Reaktionen ergänzen die Aldol-Methodologie, die bei der Addition eines „Acetatäquivalents“ noch nicht effektiv genug ist. In Abschnitt 7 werden wir einen völlig anderen Ansatz zur Lösung dieses „3-Hydroxycarbonylproblems“ vorstellen.

5. Diels-Alder-Reaktionen

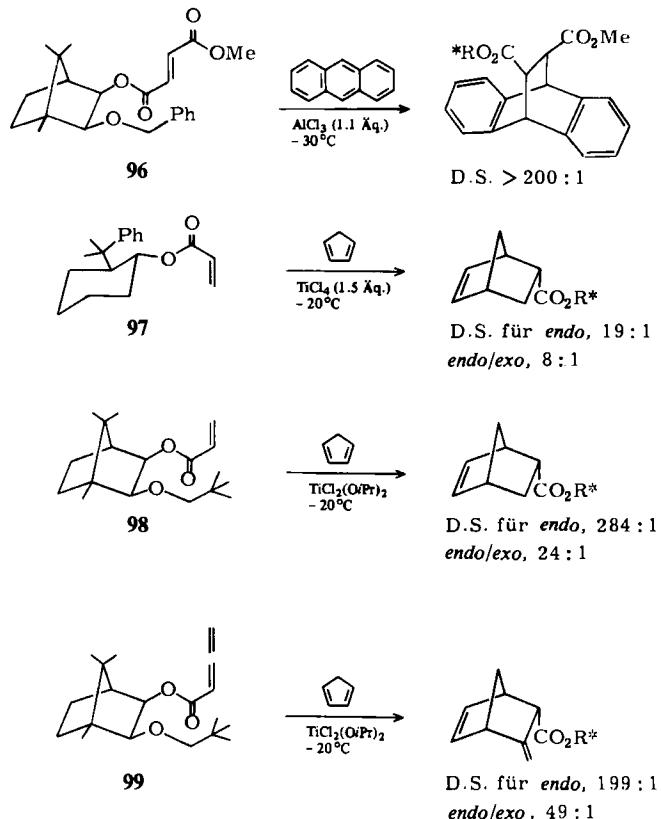
Die Diels-Alder-Reaktion ist eine der leistungsfähigsten Umsetzungen der Organischen Chemie, denn sie kann vier Chiralitätszentren in einem Schritt erzeugen (Schema 22). Die pericyclische Reaktion zweier chiraler Komponenten, des Dien 93 und des Dienophils 94, könnte zu $2^4 = 16$ Stereoisomeren führen, die sich an C2, C3, C4 und C5 (siehe 95) unterscheiden. Damit die mögliche Stereoselektivität auch wirklich erreicht wird, ist es nötig, daß mindestens vier Faktoren gleichzeitig und in günstiger Richtung wirksam werden. Diese Faktoren sind wohlbekannt: *cis*-Addition, *endo*-Addition und die diastereofaciale Selektivität des chiralen Ens (Dienophils) und des chiralen Dien 93. Hinsichtlich der beiden letzten Faktoren ist das Interesse an der Diastereoselektivität in den vergangenen Jahren wieder aufgelebt. Da viele der chiralen Reaktanten, die vor dem Frühjahr 1982 bekannt waren, in Übersichten angemessen berücksichtigt worden sind^[32], behandelt dieser Abschnitt vorwiegend die jüngsten Entwicklungen bei



Schema 22.

den chiralen Dienophilen, die in zwei Klassen (Typ I und II) eingeteilt werden können. In den Reagentien des Typs II ist der Abstand zwischen der chiralen Hilfsgruppe (R^*) und der C_3 -Einheit des Enons um ein Atom kürzer als in denen des Typs I^[**].

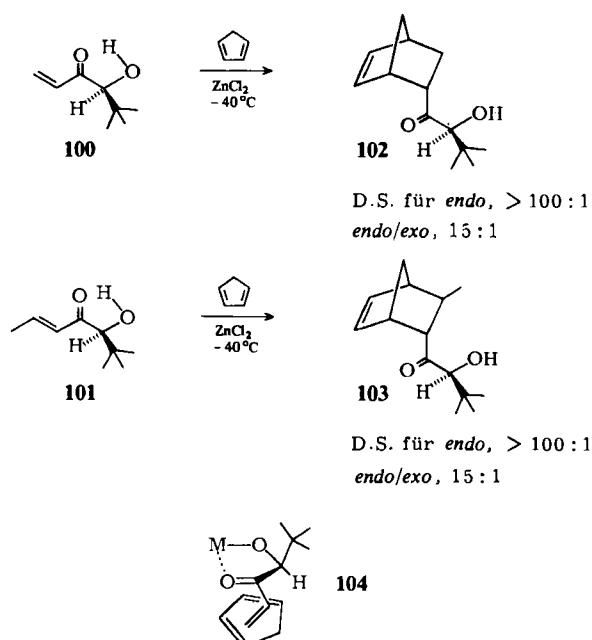
Unter den zahlreichen Dienen des Typs I zeichnen sich die neueren Verbindungen 96–99 aus. Wie in Schema 23 dargestellt ist^[33–36], setzen sie sich bei Diels-Alder-Reaktionen in Gegenwart von Lewis-Säuren mit diastereofacialen Selektivitäten von mehr als 100 : 1 um. Die Diene des Typs II sind Neulinge auf dem Gebiet der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion; sie wurden mit dem Ziel entworfen, durch die nahe am Reaktionszentrum gebundene chirale Gruppe (R^*) eine hohe chirale Induktion zu erreichen. Da die Reagentien 100 und 101 – was ihre diastereofacialen Selektivitäten und die doppelte Stereodifferenzierung angeht^[37] – weit gründlicher untersucht worden sind als die



Schema 23.

anderen, bezieht sich die folgende Diskussion vorwiegend auf diese Dienophile.

Die Kupplung von 100 mit Cyclopentadien in Gegenwart von ZnCl_2 bei -40°C ist innerhalb einer Stunde vollständig und liefert nahezu ausschließlich ein *endo*-Addukt 102 (Schema 24)^[*]. Die Reaktion mit 101, einem Homologen von 100, verläuft ebenfalls glatt und mit hoher Stereo-



Schema 24.

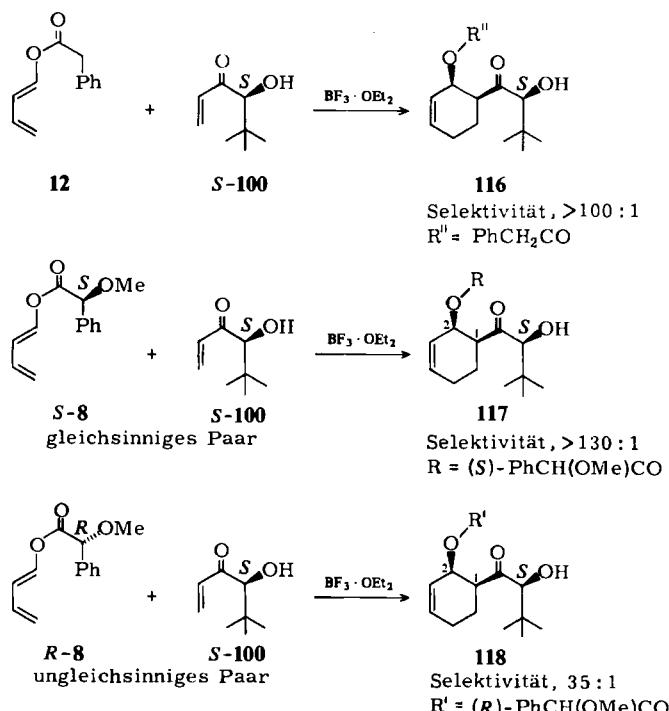
[*] Es sind noch nicht alle Probleme im Zusammenhang mit dem *endo/exo*-Verhältnis gelöst. Dieser wichtige Punkt wird hier jedoch nicht diskutiert.

[**] Nach Fertigstellung dieses Aufsatzes ist eine neue Übersicht über asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen erschienen [104].

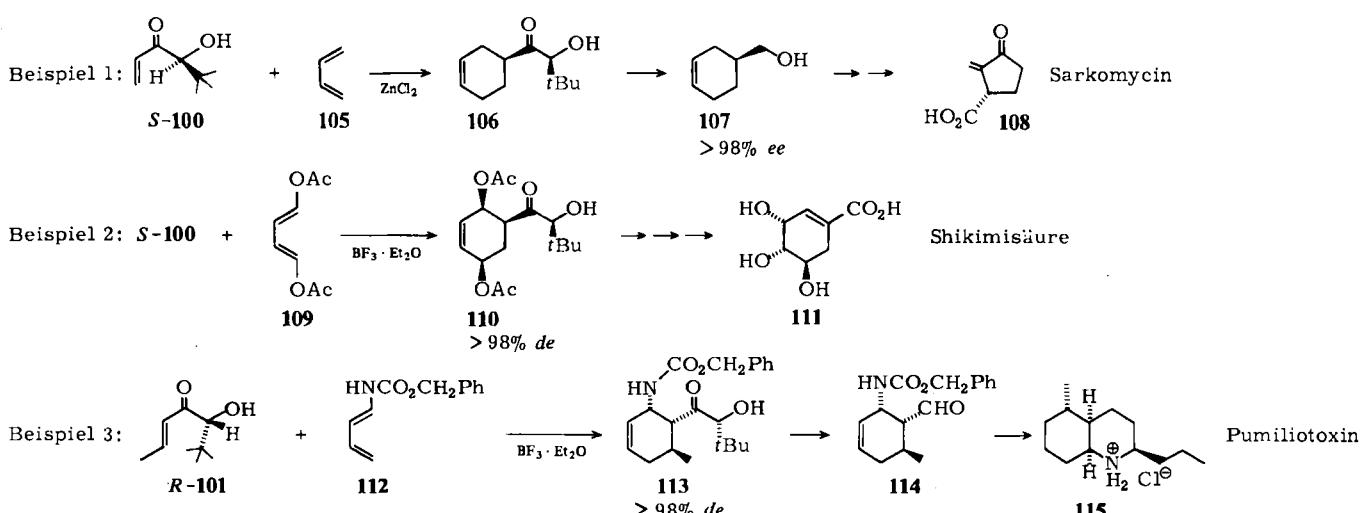
selektivität. Die Ergebnisse dieser und verwandter Experimente legen mindestens zwei wichtige Merkmale der Diels-Alder-Reaktion offen: Erstens führt die Koordination der Lewis-Säure mit der α -Hydroxyketoneinheit des Dienophils **100** zur Bildung eines starren fünfgliedrigen Chelats; dies macht die beiden diastereotopen Seiten des Enonsystems gut unterscheidbar (siehe **104**). Zweitens kann man aus der gesicherten absoluten Konfiguration von **100** und **101** (sowie **102** und **103**) schließen, daß unter Annahme der Chelatstruktur **104** die Diels-Alder-Reaktion – wenigstens in diesen speziellen Fällen – aus der cisoiden (synplanaren) Konformation des Enons erfolgt (im Gegensatz zur früher oft für chirale Ester des Typs I postulierten transoiden Konformation^[*]).

Viele Diene setzen sich mit **100** und **101** um^[37]. In den drei Beispielen in Schema 25 führt die Cycloaddition innerhalb der Nachweisgrenzen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (270 MHz) zu jeweils einem Addukt. Die oxidative Entfernung der chiralen Hilfsgruppe aus den Addukten (vgl. die ähnliche Umwandlung der Aldoladdukte in Abschnitt 4) liefert homochirale Produkte ($\geq 98\%$ ee oder de), die für den Aufbau von Naturstoffen dienen. *Beispiel 1:* **S-100** reagiert mit Butadien **105** im Überschuß in Gegenwart von ZnCl_2 zu **106**, das seinerseits in drei Schritten mit 98% ee zum Alkohol **107** umgesetzt wird. Die Umwandlung des Enantiomers von **107** in natürliches Sarkomycin **108** ist bereits bekannt^[38]. *Beispiel 2:* 1,3-Butadienylendiacetat **109** addiert in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Katalysator das Dienophil **S-100**. Das Produkt **110**, das isomerenrein entsteht, wird dann in sechs bekannten Schritten in optisch reine Shikimisäure **111** umgewandelt^[39]. *Beispiel 3:* Eine Mischung aus **R-101** und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wird mit dem Dien **112** im Überschuß zum Addukt **113** umgesetzt, wobei eine Diastereoselektivität von $> 100:1$ erreicht wird. Das Addukt **113** wird in zwei Stufen in den Aldehyd **114** überführt. Die Umwandlung von **114** in das Hydrochlorid von (+)-Pumiliotoxin **115** folgt bekannten Methoden^[40].

Die obenstehenden Beispiele einfach asymmetrischer Induktionen zeigen deutlich, daß die chiralen Dienophile **100** und **101** hochdiastereoselektiv sind ($> 100:1$) und die Voraussetzungen für eine erfolgreiche doppelte Stereospezifierung erfüllen. Um zu prüfen, ob das Konzept der gleichsinnigen und ungleichsinnigen Paare auch auf die Diels-Alder-Reaktion angewendet werden kann, wurden Experimente mit (1,3-Butadienyl)phenylacetat **12** als achirales Dien und mit (*S*)- und (*R*)-*O*-Methylmandelsäureestern (*S*-**8** und *R*-**8**) als chirale Diene durchgeführt. Das Dien **8** hat eine mäßige Diastereoselektivität von $4.5:1^{[1]}$ (vgl. Abschnitt 2).



Schema 26.



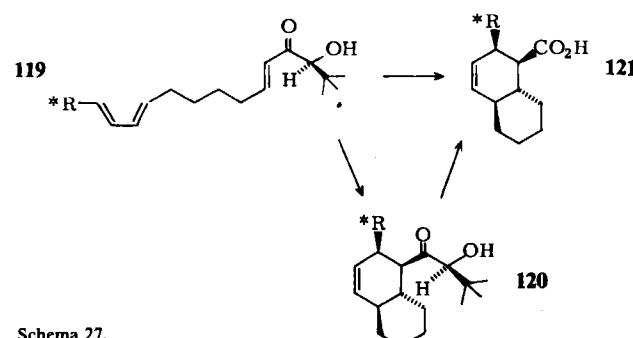
Schema 25.

[*] Diese Experimente zeigen, wie die Untersuchung einer asymmetrischen Synthese eine Vielzahl von Informationen über den Übergangszustand einer Reaktion erbringen kann.

[†] Das Hexahydromandelsäurederivat **8**, Cyclohexyl statt Phenyl, ist ebenso diastereoselektiv wie **8** mit derselben Vorzugsrichtung [41]. Deshalb lassen diese Ergebnisse Zweifel an der „ π -Stapelung“, die als Erklärung für die Diastereoselektivität herangezogen worden ist, aufkommen.

Die erste Reaktion in Schema 26 bestätigt die hohe diastereofaciale Selektivität von *S*-100 bei der Umsetzung mit Dienen. Erwartungsgemäß ist 116 das Hauptprodukt der Reaktion, die in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Katalysator mit einer Stereoselektivität von $>100:1$ verläuft. In den beiden nächsten Reaktionen werden zwei chirale Reaktanten unter den gleichen Bedingungen miteinander umgesetzt. Das Dien *S*-8 liefert mit dem Dienophil *S*-100 ein Gemisch von 117 und dessen Diastereomer im Verhältnis von $>130:1$, während aus dem Dien *R*-8 und *S*-100 das Addukt 118 und dessen Diastereomer im Verhältnis 35:1 erhalten werden. Man beachte, daß bei den beiden letzten Cycloadditionen die absoluten Konfigurationen der Hauptprodukte 117 und 118 an C1 und C2 gleich und direkt mit der Chiralität von 100, aber nicht mit derjenigen von 8 korreliert sind. Die Stereochemie dieser Reaktion wird also durch die Wahl von *R*- oder *S*-100 kontrolliert. Wie bereits bei der Aldolreaktion (Abschnitt 4) gezeigt wurde, spiegelt dieses Ergebnis die im Vergleich mit 8 große diastereofaciale Selektivität von 100 wider. Die unterschiedlichen Produktverhältnisse (130:1 und 35:1) röhren offenbar daher, daß einmal ein gleichsinniges und einmal ein ungleichsinniges Paar reagiert. Damit ist gezeigt, daß mit 100 und 101 neue Chiralitätszentren in vorhersagbarer Weise erzeugt werden können^[4].

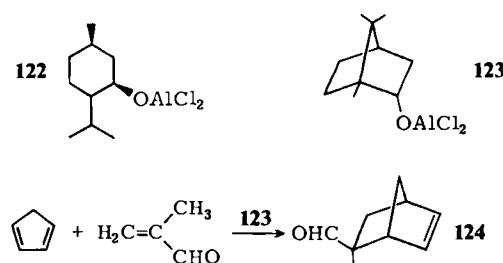
Intramolekulare Varianten der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion erscheinen in der jüngeren Literatur häufig und haben bei vielen Naturstoffsynthesen beachtliche Erfolge ermöglicht^[32b, 42]. Die meisten dieser Reaktionen, wenn nicht alle, benutzen eine einfache asymmetrische Induktion bei der Erzeugung der neuen Chiralitätszentren und folgen auch nicht genau Schema 6 (Abschnitt 3). Der Substituent, der die Chiralität induziert, fungiert nicht als chirale Hilfsgruppe, sondern ist Teil des Substrats, ähnlich wie bei der Aldolreaktion in Schema 14 (siehe auch Abschnitt 9). Deshalb liegt in diesen Diels-Alder-Reaktionen keine „Stereokontrolle“ im hier verwendeten Sinne vor. Reaktionen, die in diesem Sinne „kontrolliert“ sein sollten, sind in Schema 27 formuliert; einige Beispiele (119 → 121 via 120) werden derzeit untersucht^[43].



Schema 27.

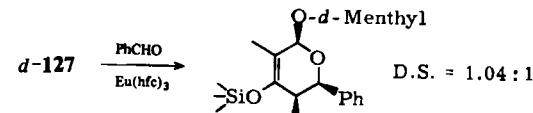
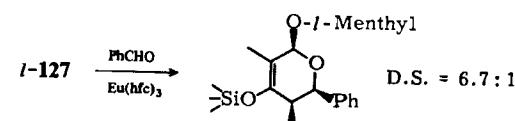
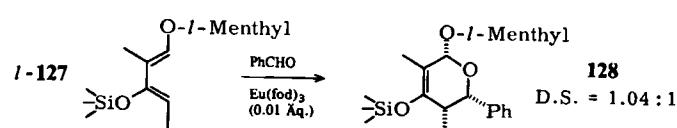
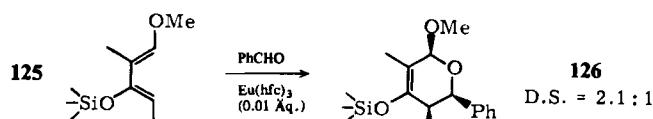
Nur wenige chirale Lewis-Säuren, z.B. 122 und 123, sind als Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen verwendet worden^[44]. Die Diastereoselektivitäten dieser Katalysatoren bei der Cycloaddition von Cyclopentadien an Methylacrylat und an Acrolein sind niedrig (1:1 bis 1.7:1),

[*] Eine Anwendung der doppelten Stereodifferenzierung auf komplizierte Fälle (z.B. auf Naturstoffsynthesen) könnte z.B. darin bestehen, daß zwei Schlüsselfragmente durch Diels-Alder-Reaktion verknüpft werden.



Schema 28.

betrugen aber bei der Reaktion mit Methacrolein bereits 6:1 (Schema 28). Man beachte, daß das Hauptprodukt 124 durch *exo*-Addition entsteht. Das Maßschneidern wirksamer chiraler Katalysatoren ist in der Tat schwierig, da ihre genaue Orientierung im Übergangszustand nicht bekannt ist. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Danishesky et al. über die Lewis-Säure-katalysierte Cycloaddition von Benzaldehyd an Diene besonders interessant^[45], obwohl dabei ein Heterodienophil anstelle eines Homodienophils, auf deren Betrachtung wir uns bisher beschränkt haben, umgesetzt wird.



Schema 29. *l*- und *d*-Methyl kennzeichnen die von (–)- bzw. (+)-Menthol abgeleiteten Substituenten.

Wie die herkömmlichen Lewis-Säuren katalysieren auch die in der NMR-Spektroskopie verwendeten Lanthanoid-Verschiebungsreagentien bereits in Spuren die formale Cycloaddition von Benzaldehyd an mehrere Diene. Die chirale Version dieser Reagenzien, $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, weist eine kleine, aber nicht zu vernachlässigende D.S. von 2.1:1 auf, wie die Reaktion von 125 mit Benzaldehyd zu 126 zeigt (Schema 29)^[46]. Die D.S. des chiralen Dien *l*-127, die mit dem (achiralen) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ bestimmt wurde, ist sehr klein (1.04:1) (siehe 128). Da die faciale Selektivitäten von

$\text{Eu}(\text{hfc})_3$ und l-127 entgegengesetzt sind (wenn man diese kleinen Zahlen ernst nimmt), sollten die Kombinationen $\text{l-127} + \text{Eu}(\text{hfc})_3$ und $\text{d-127} + \text{Eu}(\text{hfc})_3$ ungleichsinnige bzw. gleichsinnige Paare sein. Die Versuche zeigen, daß in der ersten, ungleichsinnigen Kombination die beobachtete Selektivität (6.7 : 1) größer ist als die von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, während die Chiralität des Katalysators auf die Stereoselektivität des zweiten, gleichsinnigen Paars keinen Einfluß hat. Ein ähnlicher Trend dominiert bei drei anderen mit 127 verwandten Dienen. Diese Gruppe von Reaktionen verhält sich also offensichtlich anomal im Sinne der postulierten Multiplikativität zweier diastereofacialer Selektivitäten. Wie aus Abschnitt 6 hervorgeht, gibt es in der Literatur (wenn auch wenige) Hinweise auf solche Anomalien, die dann auftreten, wenn die beteiligten diastereofacialen Selektivitäten klein sind. Es wäre wünschenswert, die Gültigkeit des Konzeptes der gleich- und ungleichsinnigen Paare an dieser Gruppe von Experimenten mit anderen Dienen zu prüfen, die eine höhere D.S. haben. Unsere Analyse ist eine erste Näherung (siehe Abschnitt 3); sie läßt viele Elemente einer komplexen organisch-chemischen Reaktion außer acht, die die Multiplikativität stören können. Solche Störungen werden aber wichtig, wenn beide Reaktanten kleine diastereofaciale Selektivitäten aufweisen (siehe Abschnitt 9).

6. Homogenkatalytische Hydrierung

Mitte der sechziger Jahre fanden drei wichtige Ereignisse statt, die die Entwicklung der homogenkatalytischen Hydrierung ermöglichten: 1) Wilkinson et al. entdeckten Chlorotris(triphenylphosphan)rhodium $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ mit seinen bemerkenswerten Eigenschaften als löslicher Hydriekatalysator für ungehinderte Olefine^[47]. 2) Horner et al. und Mislow et al. synthetisierten optisch aktive Phosphane^[48]. 3) Horner et al. und Knowles et al. zeigten unabhängig voneinander, daß der Austausch von Triphenylphosphan in Wilkinsons Katalysator gegen das chirale Methyl(phenyl)propylphosphoran eine geringe, aber eindeutige asymmetrische Induktion bei der Hydrierung substituierter Styrole bewirkt^[49]. Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß man sich im darauffolgenden Jahrzehnt enorm bemühte, chirale Katalysatoren mit höherer Stereoselektivität herzustellen. So können heute bei der Hydrierung von *N*-Acetylaminozimtsäurederivaten wie **129** zu Phenylalaninderivaten **130**, wenn auch nur bei einer begrenzten Anzahl von Substraten, beachtliche optische Ausbeuten bis nahe 100% ee erreicht werden [Reaktion (1)].

Der Katalysator kann entweder in situ erzeugt werden, indem man $[\text{Rh}(\text{olefin})_2\text{Cl}]_2$ pro mol Rhodium mit zwei mol chiralem Phosphoran versetzt, oder es kann ein vorgefertigter Komplex des Typs $[\text{Rh}(\text{bisligand})(\text{dien})]^{\oplus}\text{BF}_4^{\ominus}$ verwendet werden. Tabelle 3^[50-55] führt einige repräsentative chirale Katalysatoren auf (**131**–**136**), die eine hohe Stereoselektivität bewirken. Der Einfluß elektronischer und struktureller Variationen an Katalysatoren und Substraten auf die Stereoselektivitäten katalytischer Hydrierungen ist empirisch untersucht worden; umfangreiche mechanistische Studien sind vor allem Halpern et al.^[56] und Brown et

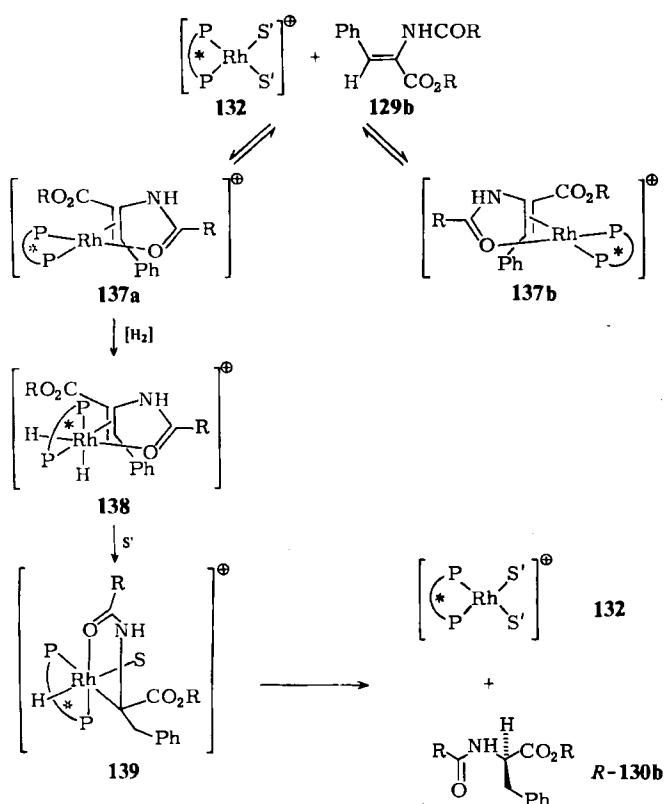
al.^[57] zu verdanken. Da zahlreiche umfassende Übersichten zu diesem Thema erschienen sind^[58], sollen hier nur die herausragenden Merkmale der Homogenkatalyse umrissen werden, bevor die Nützlichkeit des Konzepts der doppelten Stereodifferenzierung für diese Reaktion diskutiert wird.

Tabelle 3. Hydrierung mit chiralen Rhodiumkatalysatoren und die dabei erzielten Enantiomerenüberschüsse von **130a** ($\text{R} = \text{H}$) in Reaktion (1). Die Katalysatoren **131**–**133** bilden fünfgliedrige, die Katalysatoren **134**–**136** bilden siebgliedrige Chelate.

Katalysator [a]	Ligand	130a <i>ee</i> [%]	Lit.
131		<i>R,R</i> -dipamp	95 (S) [50]
132		<i>S,S</i> -chiraphos	>95 (R) [51]
133		<i>R</i> -cyphos	91 (S) [52]
(-)-134		(-)- <i>R,R</i> -diop	83 (R) [53]
(-)-135		(-)- <i>S,S</i> -bppm	91 (R) [54]
136		<i>R</i> -binap	84 (S) [55]

[a] Olefinliganden sind weggelassen.

Die Hydrierung, eine scheinbar einfache Reaktion, hat einen komplizierten stereochemischen Verlauf (Schema 30)^[56]. Das prochirale Olefin **129b** ($\text{R} = \text{CH}_3$) bildet mit dem Katalysator **132** ein rasch äquilibrierendes Paar diastereomerer Komplexe, **137a** (Nebenisomer) und **137b** (Hauptisomer). Komplexbildung und Gleichgewichtseinstellung sind weit schneller als der Hydrierungsprozeß. Im nächsten Schritt findet die oxidative Addition von Wasserstoff an den Komplex **137a** sehr viel schneller statt als die Addition an das Hauptisomer **137b** – mit der Folge, daß der Komplex **137a** für die Bildung des Hauptproduktes **130b** bei der Hydrierung maßgeblich ist. Das entstehende



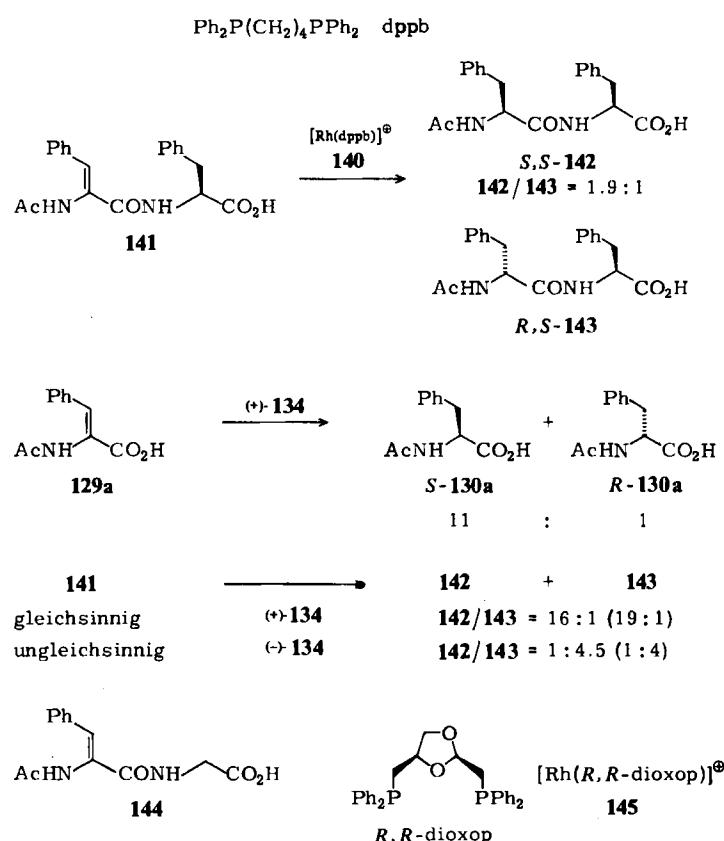
Schema 30. R = CH₃, S' = Olefin, P*P = Chiraphos.

Dihydrid 138 lagert sich durch Übertragung von Wasserstoff auf die β -Position und eine Wanderung der Metallbindung zur α -Position in den Organorhodiumkomplex 139 um. Mit der reduktiven Eliminierung zu R-130b unter Wiederherstellung des Katalysators 132 schließt sich der katalytische Kreisprozeß. Die stereochemische Kontrolle erfolgt entweder auf der Stufe 137a → 138 oder 138 → 139.

Hat man solche stereoselektiven Katalysatoren zur Verfügung (siehe Tabelle 3), so kann man ihren Effekt auf chirale Substrate untersuchen; seit 1980 sind zahlreiche Beispiele von doppelter Stereodifferenzierung veröffentlicht worden. Die wichtigsten Beiträge dazu stammen von *Kagan et al.*^[59] und *Ojima et al.*^[60]. Leider sind einige der Daten, die für die diastereofaciale Selektivitäten von Substraten und Katalysatoren wichtig sind, in vielen dieser Beispiele nicht zugänglich. Deshalb können nur wenige vollständige Versuchsreihen zur doppelten Stereodifferenzierung diskutiert werden. Eine solche Serie ist in Schema 31 dargestellt.

Durch Hydrierung mit dem achiralen Rhodiumkatalysator 140 geht das Dehydriodipeptid 141 in ein 1.9 : 1-Gemisch zweier Diastereomere zugunsten des S,S-Isomers 142 über. Die diastereofaciale Selektivität des diop-Katalysators 134 bei der Reaktion mit dem Substrat 129a kann aus Tabelle 3 zu 11 : 1 berechnet werden. Die Stereoselektivitäten, die man für die Paare 141/(+)-134 und 141/(-)-134 beobachtet, nämlich 16 : 1 bzw. 1 : 4.5^[60] (oder 19 : 1 und 1 : 4^[59]), stimmen (allerdings zufälligerweise) ausgezeichnet mit den Werten 21 : 1 und 1 : 5.8 überein, die sich aufgrund der postulierten Multiplikativität der D.S. vorhersagen lassen. Die Beispiele 1–4 in Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zusammen. Verwendet man bei derselben Re-

aktion den bppm-Katalysator 135 (Beispiele 5 und 6), dessen D.S. 21 : 1 beträgt (entnommen aus Tabelle 3), so erhält man beachtliche Werte für das Produktverhältnis 142/143: Mit (+)-135 (gleichsinnig) beträgt es 161 : 1 und mit (-)-135 (ungleichsinnig) 1 : 25 – Verhältnisse, die entschieden höher sind als man aufgrund der Multiplikativität erwarten würde. Dies mag, wenigstens teilweise, auf die ungünstige Wahl der achiralen Modelle bei der Bestimmung der D.S. von 141 und 135 zurückzuführen sein^[*]. Ein besseres Modell zur Bewertung der oben beschriebenen Versuchsreihen wäre z. B. das geschützte Dehydropheylalanylglycin 144. Wie bereits mehrfach betont worden ist, kann die Multiplikativität nur in einem qualitativen, nicht aber im quantitativen Sinne verwendet werden. Vorsicht ist insbesondere dann geboten, wenn kleine Werte der D.S. behandelt werden. In den Beispielen 7 und 8 von Tabelle 4 hat der Katalysator [Rh(dioxop)][⊕] 145 eine kleine D.S. (1.2 : 1)^[61], kleiner als die des Substrates 141 (1.9 : 1), und doch ist in der ungleichsinnigen Reaktion (Beispiel 8) die Stereochemie des im geringen Überschuß gebildeten Produktes mit der Richtung der D.S. des Katalysators 145 (und nicht mit der von 141) korreliert, und das Produktverhältnis in der gleichsinnigen Reaktion ist mit 13 : 1 viel höher als erwartet.



Schema 31.

Es sind viele andere Beispiele von doppelter Stereodifferenzierung mitgeteilt worden, in denen die Chiralität des Katalysators den stereochemischen Verlauf dieses Prozes-

[*] Ojima zieht zur Erklärung das Konzept des „induced fit“ heran; dieser Begriff sollte im gleichen Sinn gebraucht werden wie in der Enzymchemie (siehe [60]).

Tabelle 4 [a]. Katalytische Hydrierung des Dehydriodipeptids S-141 zu S,S-142 und R,S-143 (siehe Schema 31).

Nr.	Substrat	Katalysator	Ligand	142 : 143 gleichsinnig	142 : 143 ungleichsinnig	Lit.
1	S-141	(+)-134	(+)-diop	16:1		[60]
2		(-)-134	(-)-diop		1:4.5	[60]
3		(+)-134	(+)-diop	19:1		[59]
4		(-)-134	(-)-diop		1:4	[59]
5		(+)-135	(+)-bpmp	165:1		[60]
6		(-)-135	(-)-bpmp		1:25	[60]
7		145	R,R-dioxop	13:1		[61]
8	R-141	145	R,R-dioxop		1:1.5 [b]	[61]

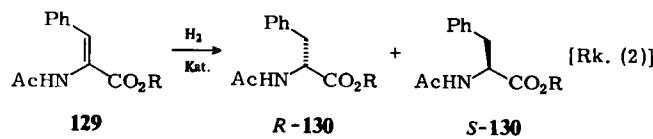
[a] Die D.S. des Substrats 141 beträgt 1.9:1 (140). Die D.S. der Katalysatoren 134, 135 und 145 beträgt 11:1 (129), 21:1 (129) bzw. 1.2:1 (144). In Klammern sind die Verbindungen angegeben, mit denen diese Werte bestimmt wurden. [b] Verhältnis R,R:S,R.

ses bestimmt. Über die meisten dieser Beispiele wurde ausführlich berichtet^[60,62]. Der allgemeinen Aufmerksamkeit entgangen sind die frühen Arbeiten von Glaser et al. zur doppelten Stereodifferenzierung^[63]. Um die chronologische Entwicklung auf diesem Gebiet klarzustellen und um zugleich ein weiteres Mal zu veranschaulichen, wie sich die willkürliche Auswahl eines Modells bei der Bestimmung der D.S. auf die postulierte Multiplikativität auswirkt, sollen diese Arbeiten im folgenden zusammengefaßt werden.

Von mehreren untersuchten achiralen Acetylaminodehydrozimtsäureestern scheint der Isopropylester 129c^[63b] das beste Modell zur Bestimmung der D.S. des chiralen diop-Katalysators 134 zu sein, weil 129c strukturell dem chiralen Methyl- 129d und Bornylester 129e ähnelt (Tabelle 5). So wird für (-)-134 der Wert 7.3:1 angenommen (Beispiel 1). Die Bestimmung der D.S. von 129d und 129e ist problematischer. Wie Beispiel 2 zeigt, ergeben sich für 129d mit den achiralen Katalysatoren [Rh(Ph₂P(CH₂)_nPPh₂)]⁰ 140 (a: n=3; b: n=4) zwei verschiedene Werte, nämlich 1:1.1 bzw. 1.3:1. Das bedeutet, daß die Richtungen der asymmetrischen Induktion bei diesen beiden katalytischen Hydrierungen mit achiralen Katalysatoren einander *entgegengesetzt* sind. Bei der Betrachtung des Beispiels 3 stellt man fest, daß die D.S. des Katalysators die des Substrates aufwiegt und daß die Paare 129d/(+)-134 und 129d/(-)-134 dem gleichsinnigen bzw. ungleichsinnigen Paar entsprechen. Somit stimmt der niedrigere D.S.-Wert, den man mit 140a erhält, mit diesen Meßwerten überein. Das Dilemma, das diese Wahl hervorruft, tritt im Fall des Bornylesters 129e zutage (siehe Beispiele 4 und 5). Hier scheint die Kombination 129e/(-)-134 ein gleichsinniges Paar zu sein, und der Wert von 1.3:1 für die D.S. von 129e, der mit 140b gewonnen wurde, stimmt besser mit dem Ergebnis überein. Offensichtlich sind die Zahlen, mit denen wir uns zuvor beschäftigt haben, zu klein, um von praktischer Bedeutung zu sein, und ebenso wie im Falle der Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die wir am Schluß von Abschnitt 5 diskutiert haben, sollte der Leser bei der Analyse der doppelten Stereodifferenzierung solche Zahlenbeispiele mit Vorsicht genießen.

Am Ende dieses Abschnitts soll noch ein eindrucksvolles neues Beispiel beschrieben werden. Die oben vorgestellte Hydrierung von Dehydriodipeptiden ist auf Dehydrotripeptide und -tetrapeptide übertragen worden^[64].

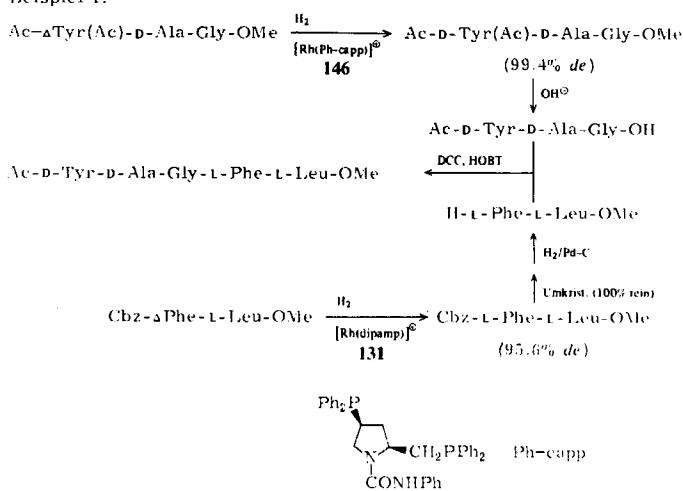
Tabelle 5. Hydrierung mit chiralen Rhodiumkatalysatoren nach Reaktion (2) (vgl. Tabelle 3).



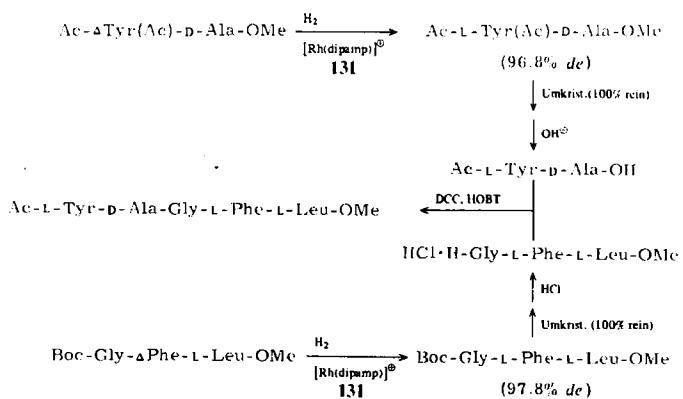
Nr.	Edukt R	Katalysator	R-130 : S-130
1	129c iPr	[Rh((-)-diop)] ⁰	(-) -134 7.3:1
2	129d (-)-Menthyl	[Rh(Ph ₂ P(CH ₂) ₃ PPh ₂)] ⁰	140a 1:1.1
	129d (-)-Menthyl	[Rh(Ph ₂ P(CH ₂) ₄ PPh ₂)] ⁰	140b 1.3:1
3	129d (-)-Menthyl	[Rh((-)-diop)] ⁰	(-) -134 3.2:1
	129d (-)-Menthyl	[Rh((+)-diop)] ⁰	(+) -134 1:7.6
4	129e (-)-Bornyl	[Rh(Ph ₂ P(CH ₂) ₃ PPh ₂)] ⁰	140a 1:1.1
	129e (-)-Bornyl	[Rh(Ph ₂ P(CH ₂) ₄ PPh ₂)] ⁰	140b 1.2:1
5	129e (-)-Bornyl	[Rh((-)-diop)] ⁰	(-) -134 4.6:1
	129e (-)-Bornyl	[Rh((+)-diop)] ⁰	(+) -134 1:3.0

Auch hier wurden hohe Diastereoselektivitäten erzielt; alle diese Anstrengungen gipfeln in der Synthese zweier Leucin-Analoga des Enkephalins (Schema 32)^[65]. Andere nützliche Anwendungen dieser Hydrierungsmethode einschließlich des regio- und stereoselektiven Einbaus von Deuterium und Tritium in Peptide sind naheliegend und auch beschrieben worden^[64].

Beispiel 1:



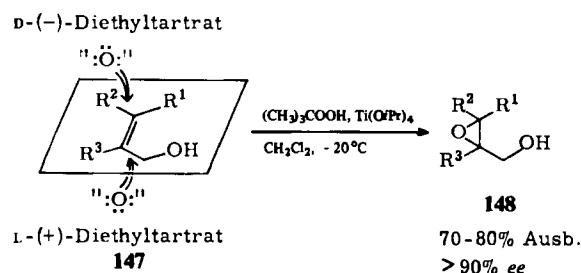
Beispiel 2:



Schema 32. Anstelle von R und S werden die konventionellen Deskriptoren D und L verwendet. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; HOBT = Hydroxybenzotriazol; Cbz = Benzyloxycarbonyl; Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl. – Δ vor dem Symbol einer Aminosäure bedeutet Dehydro.

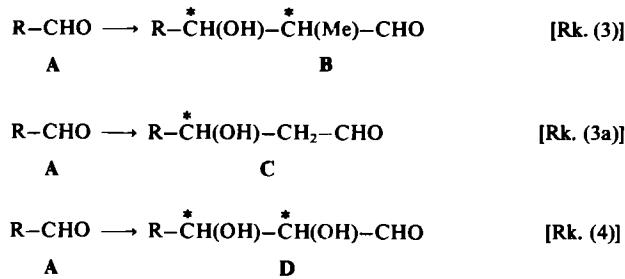
7. Epoxidation von Allylalkoholen mit dem Katsuki-Sharpless-Reagens

Die Kombination von Titan(IV)-isopropoxid, *tert*-Butylhydroperoxid und (+)- oder (-)-Diethyltartrat ist als Katsuki-Sharpless-Reagens allgemein bekannt geworden (Schema 33)^[66]. Mit (-)-Diethyltartrat greift das Oxidationsmittel den Allylalkohol von der Oberseite der in 147 gezeigten Ebene an, während die Unterseite dem Reagens aus (+)-Diethyltartrat zugänglich ist; dabei werden die entsprechenden optisch aktiven Epoxyalkohole 148 gebil-



Schema 33. Epoxidation eines Allylalkohols mit dem Katsuki-Sharpless-Reagens. Das Reagens mit dem unnatürlichen D-(-)-Diethyltartrat greift „von oben“, das mit dem natürlichen L-(+)-Enantiomer „von unten“ an.

det. Diese asymmetrische Epoxidation verläuft aller Wahrscheinlichkeit nach über einen chiralen Reagens-Substrat-Komplex, der eine hohe faciale Selektivität von näherungsweise 100:1 aufweist, wie durch viele Reaktionen achiraler Allylalkohole gezeigt worden ist^[67]. Diese wichtige reaktive Zwischenstufe ist von Sharpless et al. eingehend untersucht worden; der Mechanismus des gesamten Prozesses wird demnächst abschließend veröffentlicht werden^[68]. Als 1980 erstmals über das Reagens berichtet wurde, weckte es sofort unser Interesse, und wir begannen ein gemeinsames Projekt mit Sharpless' Gruppe, um einige Aspekte dieser Reaktion zu untersuchen. Dies ist der Hintergrund zu diesem siebenten Abschnitt.

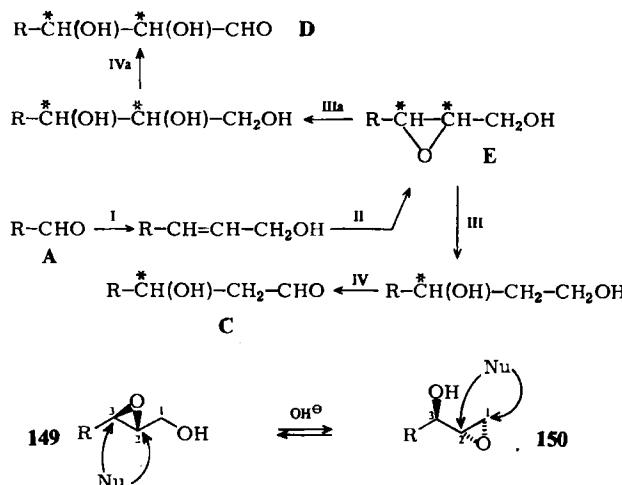


Schema 34.

Wie bereits in Abschnitt 4 im Zusammenhang mit der Aldolreaktion beschrieben wurde, kann die ausgezeichnete stereoselektive Addition einer Propionateinheit an einen Aldehyd A genutzt werden, um jeden der stereochemisch möglichen 3-Hydroxy-2-methylaldehyde B [Reaktion (3) in Schema 34] zu erzeugen, während die Aldolreaktion, die eine Umwandlung von A in C bewirkt und die formal der Addition einer Acetateinheit entspricht, mit kaum verwendbarer Stereoselektivität verläuft [Reaktionssequenz (3a)]. Für diese Umwandlung erschien ein Weg über eine Epoxidierung und eine reduktive Ringöffnung erfolgversprechend. Alles, was dafür benötigt wurde, war ein Rea-

gens zur Epoxidation mit hoher diastereofacialer Selektivität, eine Bedingung, die das Katsuki-Sharpless-Reagens ideal zu erfüllen schien. Es zeigte sich bald, daß diese für allgemeine Anwendungen geplante Route mit einigen Modifikationen noch eine weitere wichtige Umwandlung ermöglichen würde, nämlich die von A in D [Reaktionssequenz (4)], bei der zwei benachbarte chirale Hydroxymethylen-Zentren entstehen.

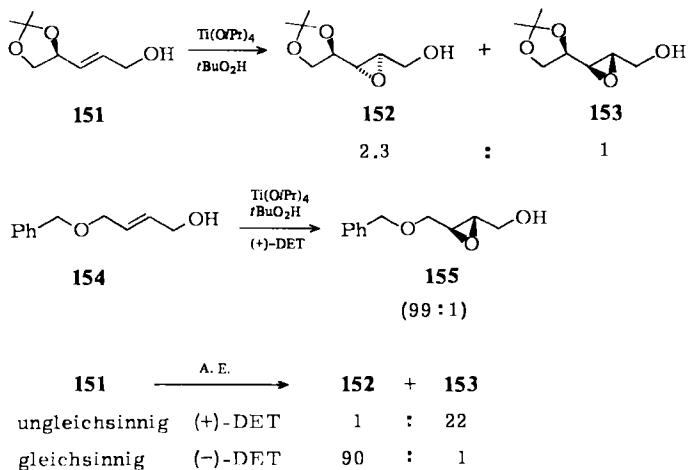
Die formalen Reaktionssequenzen (3a) und (4) werden folgendermaßen in konkrete Schritte umgesetzt (Schema 35): Schritt I besteht in der Konstruktion eines E- oder Z-Allylalkohols (oder einer Vorstufe) durch Wittig-Reaktion. In Schritt II spielt die asymmetrische Epoxidation eine Schlüsselrolle. Gemeinsam enthalten diese beiden Schritte alle Elemente, die zur stereochemischen Kontrolle notwendig sind. Die folgenden Schritte III und IIIa, die die Um-



Schema 35. Schritt II ist eine asymmetrische Epoxidation mit dem Katsuki-Sharpless-Reagens [$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, $t\text{BuO}_2\text{H}$ und (+)- oder (-)-Diethyltartrat].

wandlung A → C bzw. A → D vervollständigen, umfassen Reaktionen des Epoxyalkohols E, über die wenig bekannt ist. Zum Beispiel kann 149 mit Base zum isomeren Alkohol 150 umgelagert werden (Payne-Umlagerung)^[69]. So kann jede der Positionen C1, C2 und C3 in E von einem geeigneten Nucleophil angegriffen werden, wie in 149 und 150 gezeigt wird.

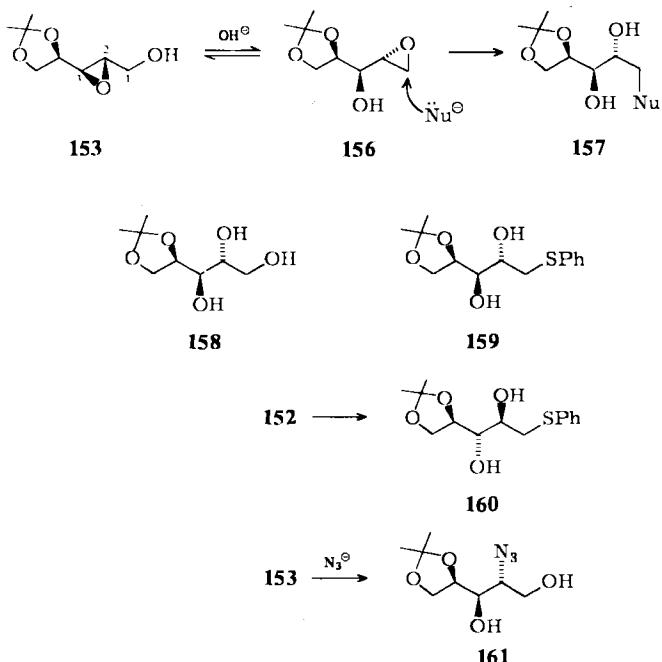
Zuerst beschäftigte uns die Frage, ob sich die D.S. auch bei der asymmetrischen Epoxidation multiplikativ verhält, wie wir dies für die Aldolreaktion beobachtet hatten (Abschnitt 4). Um diese Frage zu beantworten, untersuchten wir die Epoxidation des Allylalkohols 151, der von D-Glycerinaldehyd abgeleitet ist (Schema 36). Behandelt man 151 mit Titan(IV)-isopropoxid und *tert*-Butylhydroperoxid (Katsuki-Sharpless-Reagens ohne chiralen Weinsäureester), so erhält man ein 2.3:1-Gemisch der Epoxyalkohole 152 und 153. Das Verhältnis 2.3:1, das der D.S. von 151 entspricht, ist viel kleiner als das des chiralen Epoxidationsmittels (Katsuki-Sharpless-Reagens), wie durch die asymmetrische Epoxidation des achiralen Allylalkohols 154 bestätigt wird; 155 entsteht mit einer Stereoselektivität von 99:1. Somit scheinen alle Bedingungen erfüllt zu sein, um stereochemische Kontrolle in einer Epoxidation mit doppelter Stereodifferenzierung zu erzielen. Die asymmetrische Epoxidation von 151 mit dem Katsuki-Sharpless-Reagens aus (+)- und (-)-Diethyltartrat verläuft glatt und



Schema 36. DET = Diethyltartrat. A.E. = asymmetrische Epoxidierung.

ergibt die Epoxyalkohole **152** und **153** in Verhältnissen von 1:22 bzw. 90:1. Die Vorhersagen bestätigen besagen diese Ergebnisse, daß **151** mit dem (+)-Ester-Reagens ein ungleichsinniges Paar und mit dem (-)-Ester-Reagens ein gleichsinniges Paar bildet.

An dieser Stelle sei ein kurzer Kommentar zur Ringöffnung von Epoxiden eingeschoben, die sich als äußerst vielseitige Zwischenprodukte erwiesen haben. Von den vielen Reaktionen, die mit allen Einzelheiten in Übersichtsarbeiten dokumentiert sind^[67], sind die folgenden Beispiele besonders illustrativ. Zum Beispiel ist C1 in Verbindung **153** (Schema 37) gegenüber vielen Nucleophilen unter basischen Bedingungen bei weitem am reaktivsten. So führt der Angriff auf C1 in **156** zu **157**, wie durch die überwiegende Bildung von **158** (mit Hydroxid) und **159** (mit Benzolthiolat als Nucleophil) gezeigt wird^[70]. Ähnlich erhält man **160** aus **152**. Hier ist also die Äquilibrierung von 2,3-



Schema 37. **153** wird mit Azid in 2-Methoxyethanol/Wasser unter Rückfluß umgesetzt.

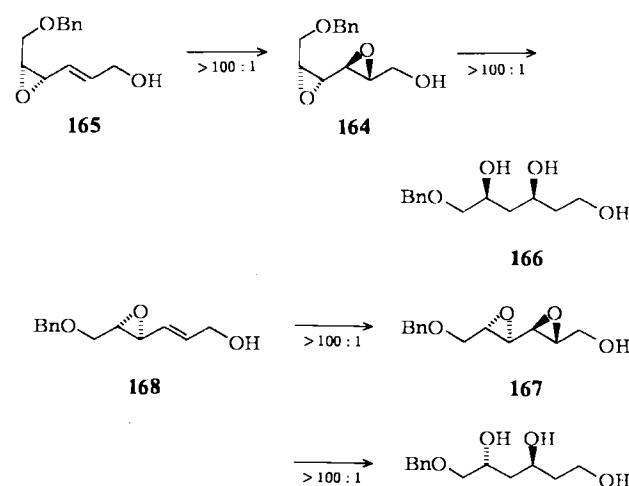
und 1,2-Epoxyalkolen vom Typ **149** bzw. **150** genutzt werden, um ein subtiles Reaktivitätsmuster herauszuarbeiten. Es ist auch möglich, den nucleophilen Angriff auf C2 oder C3 zu lenken. So liefert **153** bei der Umsetzung mit Azid das 2-Azidodiol **161** als Hauptprodukt^[67b]. Hochinteressant ist auch die Reduktion an Position C2 durch Metallhydride, insbesondere durch Natrium-bis(methoxyethoxy)dihydridoaluminat (Red-Al®). Die Regiospezifität dieser Reaktion spielte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Reaktionssequenz (3a), die der Addition einer Acetateinheit an einen Aldehyd entspricht (siehe Abschnitt 4). In Tabelle 6 sind zwei Beispiele stellvertretend für viele andere aufgeführt, in denen die Reduktion mit Red-Al glatt unter milden Bedingungen verläuft und als einziges Produkt ein 1,3-Diol liefert^[71]. Die Regioselektivität in diesen Reaktionen ist durchweg hoch, und in vielen Fällen findet man nicht einmal Spuren des 1,2-Diols.

Tabelle 6. Zwei Beispiele für die Reduktion von Epoxiden mit $\text{Na}[\text{Al}(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}_2]$ (Red-Al) bei 0°C .

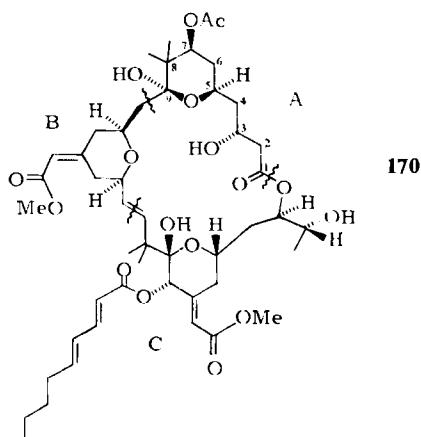
Epoxyalkohol	162 : 163	Ausb. [%]	Hauptprodukt
152	> 100 : 1	78	162
153	< 1 : 100	82	163

Eine noch eindrucksvollere Demonstration dieser Selektivität bietet die Reduktion von 2,3:4,5-Diepoxyalkoholen mit dem gleichen Reduktionsmittel. Verbindung **164**, die aus **165** durch asymmetrische Epoxidation hergestellt werden kann, liefert bei der glatten doppelten Ringöffnung ein einziges Produkt, das 1,3,5-Triol **166** (Schema 38). Analog reagiert **167** (aus **168**) ausschließlich zu **169**. Diese Ergebnisse, insbesondere die Erzeugung zweier neuer hydroxylierter Chiralitätszentren in 1,3-Stellung zueinander, sind wichtig und wurden beim Aufbau des C1–C9-Fragmentes von Bryostatin 1 **170** angewendet^[72].

Die Reaktionssequenz (4) (siehe Schema 34) zielt auf die stereoselektive, systematische Synthese von Monosacchari-

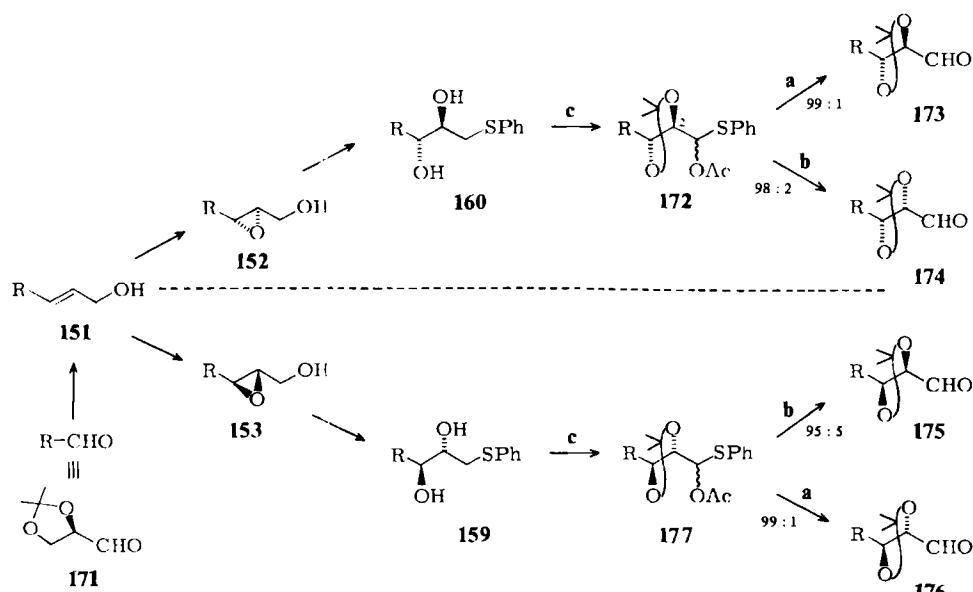


Schema 38. Bn = Benzyl.



den und deren Analoga. Eine leistungsfähige Methode zur Ausführung dieser Bishomologisierung ist von *Kishi et al.*^[73] und uns^[74] zur Synthese der Pentosen entwickelt wor-

sowohl zu den *erythro*- als auch zu den *threo*-2,3-Dihydroxyaldehyden führt. Es ist offensichtlich, daß der Erfolg dieses Plans in hohem Maße von der Titan-katalysierten Epoxidation mit (+)- oder (-)-Weinsäureestern und der konventionellen, aber kritischen Epimerisierung abhängt. Diese Schritte sind die beiden Elemente der stereochemischen Kontrolle; sie sind notwendige und hinreichende Bedingung für die selektive Erzeugung zweier neuer Chiralitätszentren. Man beachte, daß durch diese Reaktionssequenz ein einziger chiraler Aldehyd in die vier stereochemisch möglichen bishomologen Aldehyde übergeführt werden ist, von denen jeder für eine weitere Verlängerung um zwei Kohlenstoffatome geeignet ist. In der Tat sind durch zweimalige Anwendung dieser Reaktionssequenz alle möglichen Hexosen synthetisiert worden (Schema 40)^[75]. Die oberste Zeile des Schemas gibt den ersten Reaktionszyklus dieser Hexosen-Synthese wieder, der von 4-Benzhydryloxy-(*E*)-2-but-en-1-ol 178 als einzigm Baustein



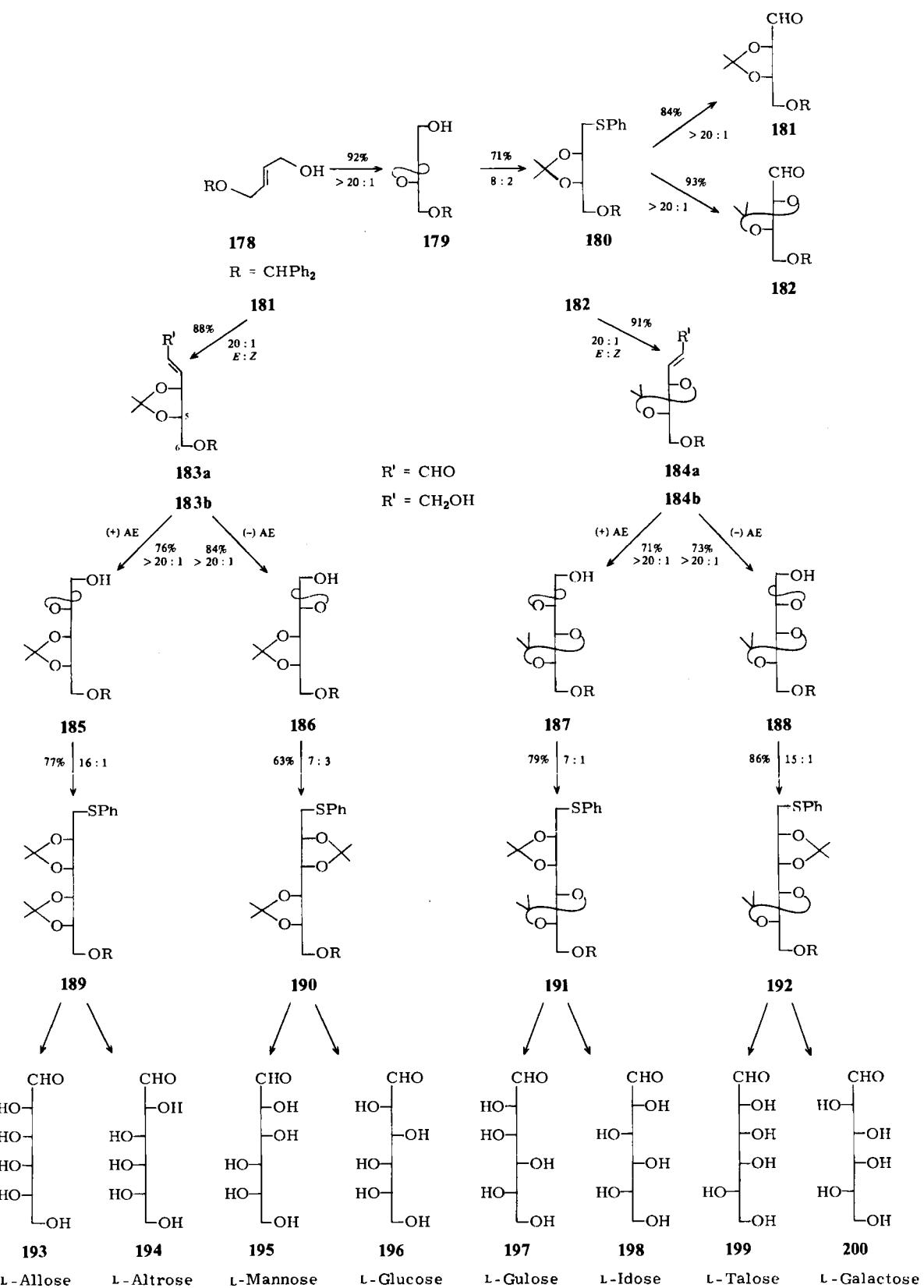
Schema 39. a: Diisobutylaluminiumhydrid; b: K_2CO_3 , MeOH ; c: 2-Methoxypropen, *m*-Chlorperbenzoësäure, Ac_2O .

den. Schema 39 skizziert unsere Version. Dabei wird der Epoxyalkohol 152 unter Ringöffnung zum Diol 160 umgesetzt, das unter kinetischer Kontrolle in das Acetonid 172 übergeführt und anschließend oxidiert und acetyliert wird. Die Reaktion von 172 mit Diisobutylaluminiumhydrid liefert ohne nachweisbare Epimerisierung ein Produkt 173 mit Ribose-Konfiguration. Verbindung 172 kann auch in das C2-Epimer von 173 übergeführt werden: Behandeln von 172 mit Kaliumcarbonat in Methanol bewirkt Hydrolyse der Acetalgruppe und Epimerisierung an C2 zu einem 98:2-Gemisch von 174 und 173. Verbindung 174 hat Arabinose-Konfiguration. Die Acetonide von Xylose und Lyxose (175 bzw. 176) werden analog aus 177 hergestellt. Damit ist ein sehr leistungsfähiger Syntheseweg entwickelt worden, der von einem einzigen Zwischenprodukt 151^[74]

ausgeht. 178 ist leicht aus (*Z*)-2-Buten-1,4-diol zugänglich. Deshalb ist in diesem Beispiel der erste Schritt der Kettenverlängerung ausgelassen. Der erste Reaktionszyklus umfaßt die Umwandlung von 178 in 181 und 182, und im zweiten Reaktionszyklus werden 181 und 182 zu den Verbindungen 193—200 umgesetzt. Für jede Stufe sind Selektivität und Ausbeute angegeben. Alle Schritte mit Ausnahme von 179→180 und 186→190 verlaufen mit bemerkenswerter Regio- und Stereoselektivität. Da das Enantiomer jeder Verbindung durch einfachen Wechsel des chiralen Liganden – des Weinsäureesters – bei der asymmetrischen Epoxidation erhalten wird, ist damit auch eine formale Synthese der D-Hexosen erreicht. Diese Leistung beweist hinlänglich, daß das Konzept der gleichsinnigen und ungleichsinnigen Paare auch für die asymmetrische Epoxidation gültig ist.

Schließlich soll noch die monumentale Leistung von *Kishi et al.* erwähnt werden, die es ihnen ermöglicht hat, die gesamte Stereochemie von Palytoxin 201^[76], dem Produkt eines marinen Organismus, vorzuschlagen. 201 mit seinen 64 Asymmetriezentren war in den Gruppen von *Hi-*

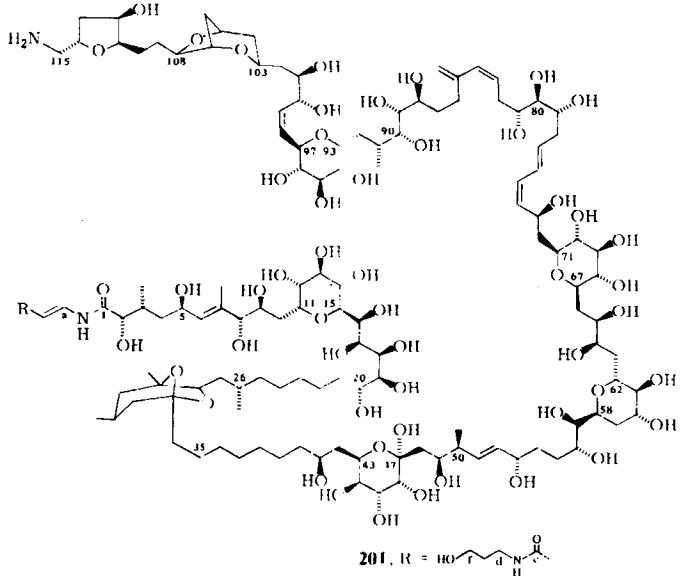
[*] Die Epoxidation der entsprechenden Z-Allylalkohole in Gegenwart von (+)- oder (-)-Diethyltartrat ist für eine praktische Anwendung zu langsam [70]. Der Leser wird feststellen, daß ein Element der stereochemischen Kontrolle, nämlich die Olefineometrie, nicht wie ursprünglich geplant genutzt werden konnte, und daß die Pentosen 174 und 175 durch Epimerisierung erhalten wurden.



Schema 40. (+)-AE und (-)-AE bedeuten asymmetrische Epoxidation in Gegenwart von (+)- bzw. (-)-Diethyltartrat.

rata et al.^[77] und *Moore* et al.^[78] in wohldurchdachter Weise in zahlreiche Fragmente zerlegt worden. Diese Fragmente enthalten alle chiralen Kohlenstoffatome von **201**, und es wurde bestimmt, wie die Fragmente miteinander verknüpft sind. *Kishi* et al. haben jedes dieser Fragmente synthetisiert und dabei Reaktionen mit vorhersagbarem

stereochemischem Ergebnis angewendet, wann immer neue Chiralitätszentren erzeugt wurden. Die Reaktionssequenzen, die *Kishi* dafür entwickelt und mehrfach in dieser Arbeit angewendet hat, entsprechen im Konzept den in Schema 39 wiedergegebenen Sequenzen. Es ist offensichtlich, daß diese Arbeit ohne eine solche Strategie nicht



möglich gewesen wäre. Somit ist die näherungsweise Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten eine stillschweigend bereits anerkannte Regel, die bei allen bisher untersuchten asymmetrischen Epoxidationen von E-Allylalkoholen gültig ist.

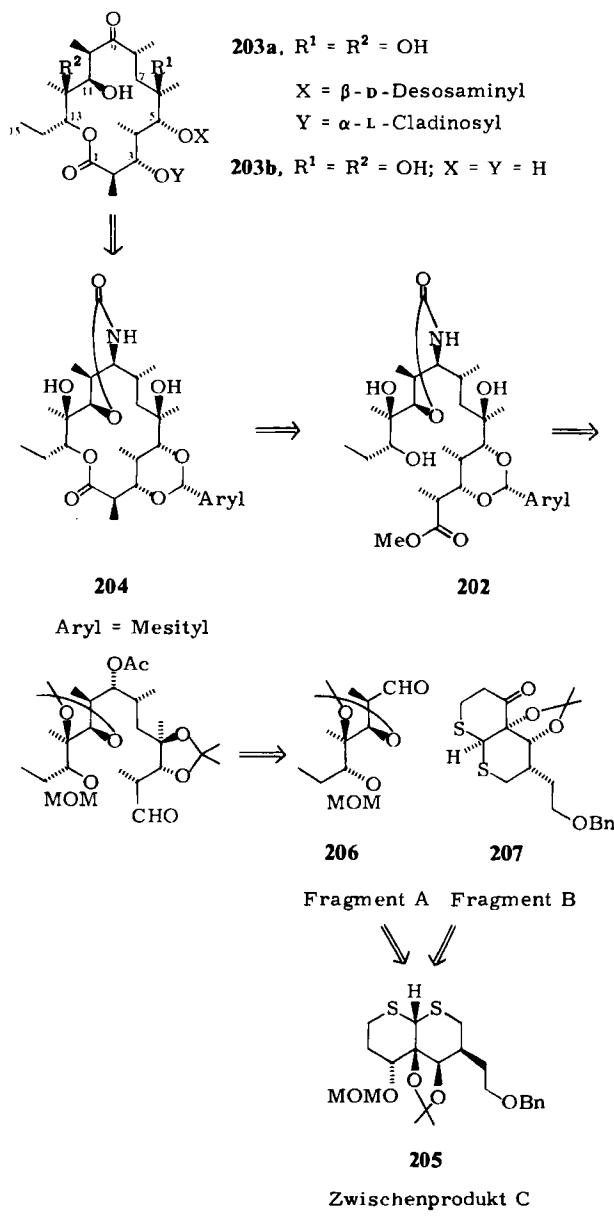
8. Vorzüge der neuen Synthesestrategie bei der Naturstoffsynthese

Zahlreiche Reaktionen, die in den vorangegangenen Abschnitten besprochen wurden, haben die Multiplikativität der diastereofacialen Selektivitäten als eine innerhalb definierter Grenzen gültige Regel bestätigt. Wenigstens vier bedeutende Reaktionen^{[79][*]} können unter Verwendung chiraler Reagentien oder Katalysatoren mit hoher Diastereoselektivität durchgeführt werden. In diesem Abschnitt werden zwei Merkmale von Naturstoffsynthesen nach dieser neuen Strategie hervorgehoben: 1) Die Zielmoleküle werden zwangsläufig in optisch reiner Form synthetisiert, da alle Substrate von Reaktionen mit doppelter Stereodifferenzierung homochiral sind, und – noch viel wichtiger – 2) die retrosynthetische Analyse vieler stereochemisch komplizierter Moleküle und die Durchführung des Syntheseplans werden wesentlich vereinfacht. In einigen Fällen wird die Retrosynthese dadurch ausgesprochen geradlinig und liefert einen leistungsfähigen Syntheseplan (siehe das Beispiel 6-Desoxyerythronolid B 48 in Abschnitt 4). Selbst für Naturstoffe wie Bryostatin 1 170 und Palytoxin 201, die um ein Vielfaches komplizierter sind als die berühmten Erythromycine^{[80][**]}, können praktikable Synthesepläne nun verhältnismäßig leicht aufgestellt werden. Naturstoffe,

insbesondere vom Polyketid-Typ, bestehen sehr häufig aus einer begrenzten Anzahl von Bausteinen. Deshalb kann hier das wohlüberlegte mehrfache Durchlaufen einiger Reaktionsfolgen, wie dies in den Abschnitten 4–7 dargestellt ist, zum Zielmolekül führen.

Im folgenden werden wir diese neue Strategie, die zur stereochemischen Kontrolle homochirale Reagentien verwendet (Reagens-Kontrolle), kritisch mit der traditionellen Strategie verglichen, die sich zum gleichen Zweck chiraler Substrate bedient (Substrat-Kontrolle). Dazu werden einige neuere Beispiele aus der Macrolidsynthese herangezogen, bei denen beide Strategien zur Synthese des gleichen oder nahe verwandter Macrolid-Antibiotika angewendet worden sind^[3c].

Eine der drei wichtigsten Anforderungen an die Synthese, die diese Klasse von Antibiotica stellt, ist der Aufbau der Secosäuren (z. B. 202, H statt Me), die eine „hoffnungslos komplexe“^[80] Anordnung von Chiralitätszentren aufweisen. Mehrere Arbeitsgruppen haben diese Herausforderung angenommen^[3c]. So berichteten zum Beispiel Woodward et al. Mitte 1981 über die Synthese des Antibiotikums Erythromycin A 203a, die im bekannten Wood-



Schema 41.

[*] Über die einfache asymmetrische Alkylierung existieren bereits Übersichten von Evans [79b], Meyers et al. [79c] und Enders [79d]. Da Beispiele für doppelt stereodifferenzierende Alkylierungen selten sind, werden sie hier nicht besprochen.

[**] Woodward machte 1956 die später häufig zitierte Bemerkung: „Erythromycin with all our advantage, looks at present quite hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers ...“ [80].

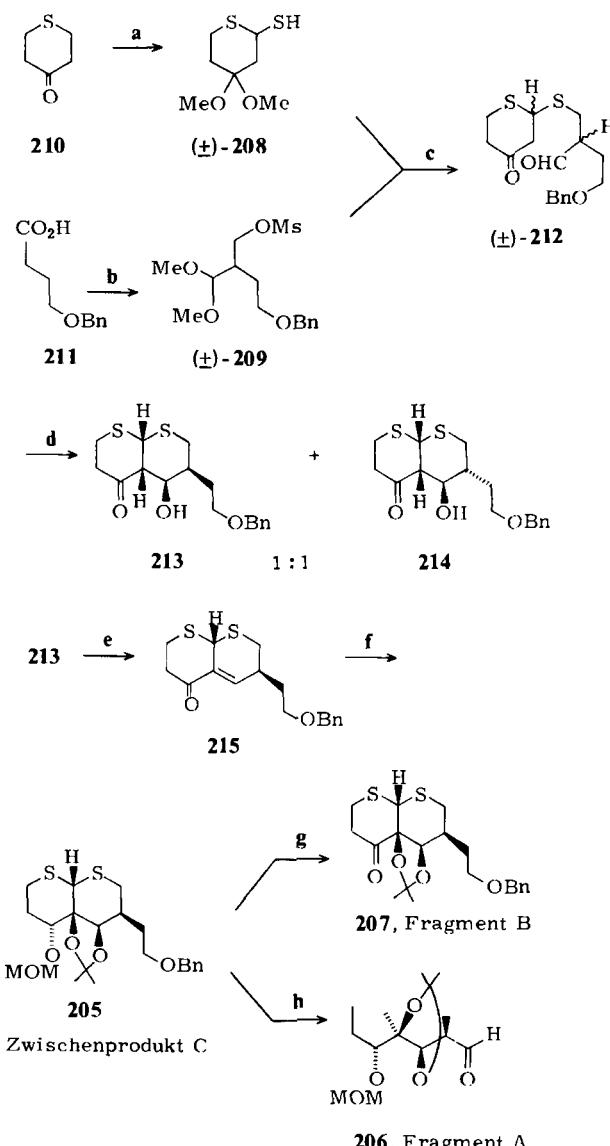
wardschen Stil (Substrat-Kontrolle) brilliant durchgeführt worden war^[81]. Acyclische Substanzen haben normalerweise nur unbedeutende diastereofaciale Selektivitäten (Abschnitt 3). Ohne wirksame chirale Reagentien muß die notwendige stereochemische Kontrolle durch cyclische Systeme angestrebt werden, die so aufgebaut werden können, daß sie eine große D.S. haben. Sind Substituenten in ein solches cyclisches System einmal mit festgelegter *cis*- oder *trans*-Beziehung eingeführt, so transferiert eine Ringspaltung diese Stereochemie in das acyclische System. Dieser „cyclic approach“ verlangt im allgemeinen ein geniales Design und eine auf jedes einzelne stereochemische Problem zugeschnittene Lösung, und in der Tat hat *Woodwards* Gruppe jahrelang daran gearbeitet, das Erythronolidgerüst nach diesem Verfahren aufzubauen. Im folgenden wird am Beispiel der Synthese von **204**, einem Derivat von Erythronolid A^[*], eine kurze Zusammenfassung ihrer Leistungen dargestellt, um daran die Vorteile der traditionellen und der neuen Methoden zu erläutern, obwohl sich diese Beschreibung ein wenig vom Hauptthema dieser Übersicht entfernt.

Woodwards Synthese berücksichtigt eine „verborgene Symmetrie“^[20a] im Aglycon **203b** (vgl. die Stereochemie des Fragments C4–C6 mit derjenigen von C10–C12) und verwendet deshalb das gemeinsame Zwischenprodukt C **205** zum Aufbau der beiden Fragmente A **206** und B **207** (Schema 41). Der überwiegende Teil der Stereochemie des Erythronolids wird am starren Dithiadecalin-Ringsystem aufgebaut, aus dem danach die Schwefelatome entfernt werden.

Die Synthese des gemeinsamen Zwischenprodukts C **205** geht aus Schema 42 hervor. Die racemischen Verbindungen **208** und **209** werden aus **210** bzw. **211** durch eine Folge von Routineumformungen erhalten. Kupplung von **208** mit **209** führt zu **212**, einem Gemisch zweier Diastereomere, von denen jedes wiederum ein racemisches Gemisch ist. Eine intramolekulare, durch D-Prolin katalysierte Aldolreaktion von **212** führt zu einem 1 : 1-Gemisch der Diastereomere **213** und **214**, von denen jedes das als Formel dargestellte Enantiomer mit 36% *ee* enthält. Das Keton **213** wird vom Diastereomer **214** abgetrennt und zum Enon **215** dehydratisiert, das durch Umkristallisieren in die Enantiomere getrennt werden kann. So ließ sich optisch reines **215** in 10–12% Ausbeute aus den racemischen Ausgangsmaterialien **208** und **209** erhalten. Reduktion der Ketofunktion von **215**, Schutz der dabei gebildeten Hydroxygruppe, *cis*-Hydroxylierung mit Osmiumtetraoxid und anschließende Bildung des Acetonids wandeln **215** in **205** (Zwischenstufe C) um. Man beachte, daß die Stereochemie der Hydroxylierung vollständig durch die starre Konformation des Dithiadecalinsystems kontrolliert wird.

Das Zwischenprodukt C **205** dient zur Herstellung der Fragmente A **206** und B **207**. Durch Hydrolyse der Methoxymethylgruppe von **205** und anschließende Oxidation erhält man **207**. Reduktive Entschwefelung und Debenzylierung von **205** führen zu einem Alkohol, der über ein Selenid, Selenoxid und schließlich Olefin in den Aldehyd **206** umgewandelt wird.

In Schema 43 ist die Kupplung der Fragmente A **206** und B **207** sowie die Cyclisierung einer Erythronolid-Se-

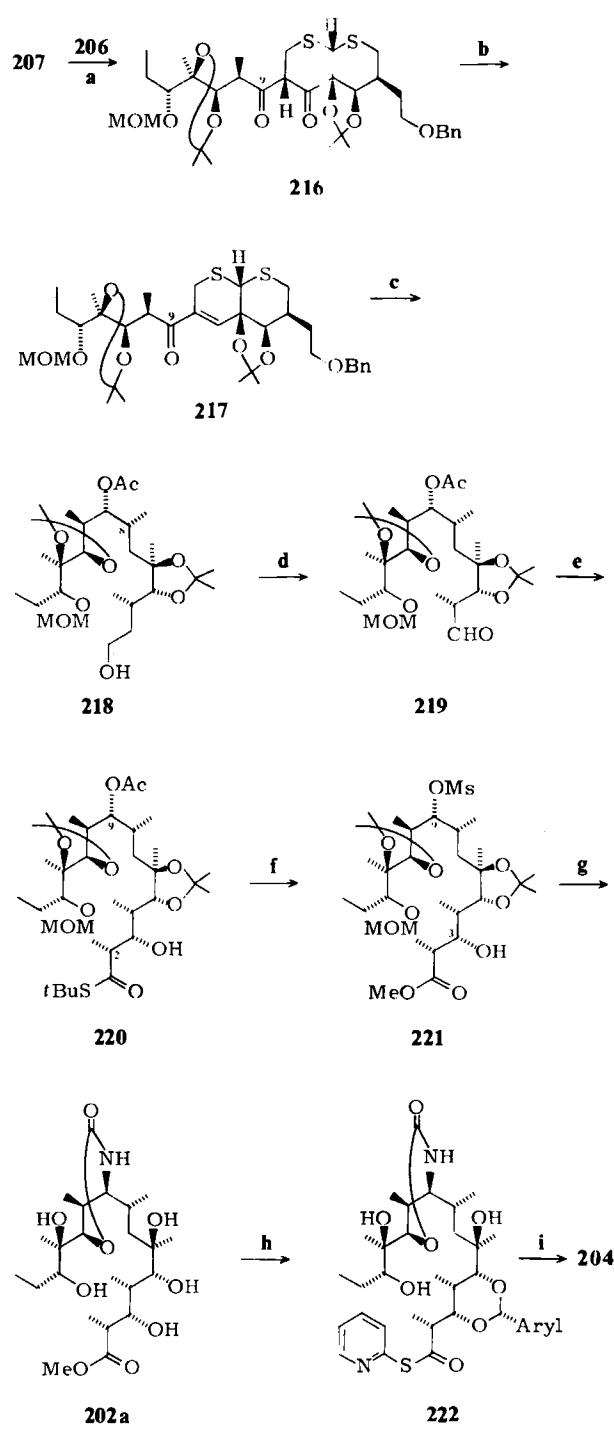


Schema 42. Synthese des Zwischenprodukts C **205** und der Fragmente A **206** und B **207**. a: 1) $(\text{CH}_3\text{OH})_2$, H^+ , 2) *N*-Chlorsuccinimid, 3) Thiobarnstoff, 4) NaOH , 5) HCl ; b: 1) $(\text{MeO})_2\text{CH}$, Toluolsulfonsäure, MeOH , 65% Ausbeute; c: 1) NaH , 2) AcOH ; d: Katalysator D-Prolin; e: 1) Methansulfonylchlorid, Pyridin, 2) Al_2O_3 , 3) Umkristallisieren; Ausbeute an optisch reinem (+)-**215** 10 bis 12% bezogen auf (\pm)-**208** und (\pm)-**209**; f: 1) NaBH_4 , 2) MeOCH_2I , KH , 3) OsO_4 , 4) $\text{Me}_2\text{C}(\text{Me})_2$, Toluolsulfonsäure, 74% Ausbeute; g: 1) Trifluoressigsäure, 2) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Dimethylsulfoxid, Et_3N , 85% Ausbeute; h: 1) H_2 , Raney-Nickel W-2, 2) $\text{o-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, PBu_3 , 3) H_2O_2 , 4) O_3 ; Me_2S , NaHCO_3 , 80% Ausbeute. – Ms = Mesyl.

cosäure (**202a**, H statt Me) dargestellt. Aldolreaktion des Lithiumenolats von **207** mit dem Aldehyd **206** und anschließende Oxidation ergibt **216**, das über das C9-Enolacetat in das Enon **217** übergeführt wird. Durch konjugate Addition von Phenylmethanithiolat an **217** entsteht ein einziges Keton, das durch Hydridreduktion, Schutz der Hydroxygruppe und Hydrierung mit Raney-Nickel das Produkt **218** liefert. Die Stereochemie an C8 von **218** ergibt sich aus der kinetisch kontrollierten Protonierung von der konkavischen Seite des Dithiadecalinsystems bei der konjugaten Addition. Die anschließende Hydridreduktion der C9-Ketogruppe erfolgt unter Chelatbildung mit dem Ethersauerstoff an C11 und liefert eine einzige Hydroxygruppe. Durch die gleiche Reaktionssequenz wie bei der Umset-

[*] Erythronolid A **203b** ist das Aglycon von Erythromycin A.

zung 205 → 206 wird 218 in den um ein Kohlenstoffatom ärmeren Aldehyd 219 umgewandelt. Aldolreaktion von 219 mit dem Lithiumenolat des Thiopropionsäure-*tert*-butylesters, gefolgt von einer kinetisch kontrollierten Protionierung des vermutlich als Zwischenstufe auftretenden Tri-



Schema 43. Synthese des Erythronolid-A-Derivats 204. a: 1) Mesyllithium, 2) $(CF_3CO)_2O$, Dimethylsulfoxid, $Et(iPr)_2N$, 76% Ausbeute; b: 1) KH , 2) $AcCl$, 3) $NaBH_4$, 4) Methansulfonylchlorid, 5) 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, $MeOH$; c: 1) $PhCH_2SLi$, 2) $LiAlH_4$, 3) Ac_2O , 4) H_2 , Raney-Nickel W-2; d: 1) $o-O_2NC_6H_4SeCN$, PBu_3 , 2) H_2O , 3) O_3 , Me_2S , 50% Ausbeute bezogen auf 216; e: 1) $EtCOSiBu$, $LiN(iPr)_2$, 2) $tBuLi$, Tetramethylethylenediamin, 3) $AcOH$, 77% Ausbeute, 11:1 an C2; f: 1) Na_2CO_3 , $MeOH$, 2) $(PhOCH_2CO)_2O$, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, 3) Methansulfonylchlorid, Pyridin, 4) $LiOH$, H_2O_2 , 75% Ausbeute; g: 1) LiN_3 , 2) H_2 , PtO_2 , 3) $p-O_2NC_6H_4OCOCl$, 4) $NH_2OH \cdot HCl$, KH_2PO_4 , 5) Et_3N , 53% Ausbeute; h: 1) Mesitylaldehyd-dimethylacetat, Trifluoressigsäure, 85% Ausbeute, 2) Et_3SiLi , Hexamethylphosphorsäuretriamid, 3) 2-Pyridyl-S-COCl, Et_3N ; i: Toluol, Rückfluß, 70% Ausbeute. – Aryl = Mesyl.

anions^[*] des Aldolproduktes, ergibt den Thiolester 220 mit der erwarteten Stereochemie an C2^{[82][**]}.

Nachdem alle Chiralitätszentren von Erythronolid A eingeführt waren, mußten noch die Schutzgruppen in 220 modifiziert werden, um einen wirksamen Ringschluß des Makrocyclus zu ermöglichen^[***]. Nach umfangreichen Arbeiten fand man das folgende Verfahren: 1) Hydrolyse der Acetatgruppe an C9 unter gleichzeitiger Umwandlung der *tert*-Butylthio- in die Methoxygruppe; 2) selektive Acylierung der 3-Hydroxygruppe; 3) Mesylierung der 9-Hydroxygruppe und schließlich 4) Freisetzen der 3-Hydroxygruppe. Verdrängung des Mesylats in 221 durch Lithiumazid und anschließende Reduktion ergibt eine Aminogruppe an C9 mit invertierter Konfiguration, die in das Carbamat übergeführt wird. Nach Abspaltung des Acetonds und der damit verbundenen Spaltung der Methoxymethyl-Schutzgruppe führt der Ringschluß zum cyclischen Carbamat 202a. Durch selektiven Schutz der 3,5-Dihydroxyfunktion als Acetal und Umwandlung in einen aktivierten Ester 222 wird die Makrocyclisierung vorbereitet, die dann in sehr hoher Ausbeute zu 204 führt (siehe Schema 41). Durch Abspaltung von Schutzgruppen und Glycosidierung erhält man Erythromycin A aus 204. Allein diese letzte Umwandlung ist – auch wenn wir sie hier nicht diskutieren – eine großartige Leistung.

Der Leser hat bis hierher gesehen, welch sorgfältig überlegtes Planen und Experimentieren dieses „Substrat-kontrollierte“ Vorgehen erfordert, um die zehn Chiralitätszentren^[****] in die geschützte langkettige Secosäure 222 einzuführen. Diese monumentale Leistung ist ein Höhepunkt der schöpferischen Phantasie in der Chemie, zeigt aber zugleich die Grenzen dieses weitverbreiteten traditionellen Ansatzes. Man stelle sich ein Analogon des Erythronolids A vor, das noch einige weitere Asymmetriezentren irgendwo im Ringsystem hat oder das an mehreren Chiralitätszentren stereoisomer zu jenem ist. Die Synthese dieses hypothetischen Moleküls würde wahrscheinlich ein völlig neues Projekt sein, das ebenso schwierig wäre wie das soeben beschriebene. Es ist gerade die Erkenntnis dieser Grenzen, die die konzeptionelle Entwicklung der neuen, auf der doppelten Stereodifferenzierung beruhenden Synthesestrategie vorangetrieben hat. 6-Desoxyerythronolid B 48, dessen Synthese Anfang 1981 mitgeteilt wurde^[19], hat ebenso wie Erythronolid A zehn Asymmetriezentren, es fehlen jedoch die Hydroxygruppen an C6 und C12. Deshalb ist ein Vergleich der Synthesen von 6-Desoxyerythronolid B und Erythronolid A nicht ganz korrekt^{[83][*****]}.

[*] Wahrscheinlich sind die Positionen C2, C3-OH und C9-OCOCH₃ unter diesen Bedingungen deprotoniert.

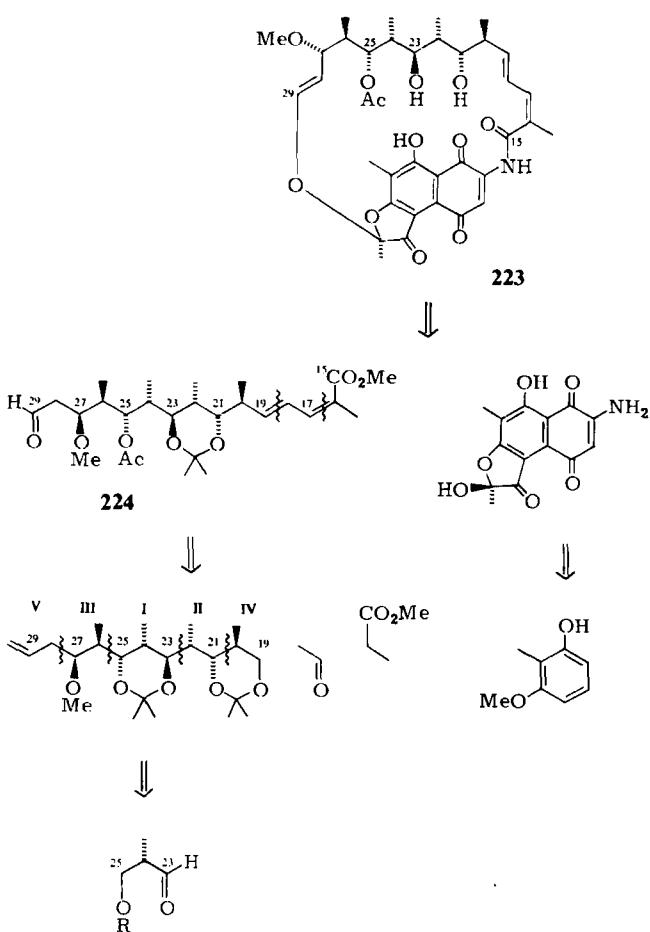
[**] Das Dianion, das aus einem β -Hydroxyester abgeleitet ist, existiert in cyclisierter Form. Kinetisch kontrollierte Protonierung von der weniger gehinderten Seite dieses Ringes würde wahrscheinlich die benötigte Stereochemie an C2 ergeben (siehe [82]).

[***] Die Effizienz der Makrolactonisierung hängt in hohem Maße von der Konformation der Secosäure ab [20a]. Die vielen Derivate der Erythronolid-Secosäuren, die in jener Übersicht diskutiert worden sind, bieten eine ausgezeichnete Illustration dieses Effektes.

[****] Die 9-Aminogruppe in 202 oder 222 wird in einem späteren Stadium in die Ketogruppe umgewandelt.

[*****] Es mag interessant sein, unter Verwendung der Methoden aus den Abschnitten 4–7 und einiger weiterer Informationen aus der neueren Literatur einen Syntheseplan für Erythronolid A zu entwerfen. (Siehe z.B. [83] zur Einführung einer *tertiären* Hydroxygruppe.) Mehrere kurze und wahrscheinlich durchführbare Schemata sind möglich.

Man stellt jedoch auffällige Unterschiede fest, wenn man unsere retrosynthetische Analyse von **48** und die Synthese dieser Verbindung noch einmal betrachtet (Schemata 12 bis 14). Die beiden Hauptfragmente A und B werden im wesentlichen durch eine bzw. zwei Aldolreaktionen aufgebaut, wobei das Enolat reagens **39** mit der jeweils erforderlichen Chiralität benutzt wird. Vervollständigt wird die Synthese durch Vereinigung der beiden Fragmente, wiederum nach der Aldolmethode, und durch anschließende Makrolactonisierung. In Tabelle 7 werden die Synthesen von **48** und **204** hinsichtlich der Gesamtselektivität, der Gesamtausbeute und der Anzahl der benötigten Stufen verglichen. Die Stärke der neuen Strategie ist offensichtlich: Die Retrosynthese ist geradlinig, die sich daraus ergeben

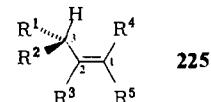


Schema 44. Retrosynthetische Analyse von Rifamycin S **223**. Die Kettenverlängerung um je zwei Kohlenstoffatome findet in der Reihenfolge V → I statt.

benden Synthesepläne sind effizient, und der stereochemische Verlauf einer jeden Reaktion ermöglicht es, praktisch jedes Stereoisomer herzustellen (siehe auch die Synthese der Hexosen in Abschnitt 7).

In den vorangegangenen Erörterungen haben wir die Methode der *Kontrolle durch cyclische Substrate* mit der *Kontrolle durch acyclische Reagentien* verglichen. Diese zweite Methode kann auch mit der *Kontrolle durch acyclische Substrate* verglichen werden, was im folgenden anhand der ersten Synthese von Rifamycin S **223**^[84] illustriert wird. Dieser Synthese ist einer der vielen Marksteine der synthetischen organischen Chemie, die *Kishi* et al. gesetzt haben. Das Antibioticum Rifamycin S ist ein repräsentatives Beispiel für Ansamycine, die durch ein markantes Strukturelement charakterisiert sind: Eine lange „Ansaa“-Kette (*ansa*=Henkel) **224** mit terminaler Carbonylgruppe ist an ein Arylamin (z. B. ein Benzol- oder Naphthalinderivat) in zwei nicht benachbarten Positionen gebunden, so daß ein Macrolactam entsteht. Wir beschränken uns in diesem Abschnitt auf den Aufbau der Ansakette mit ihren zahlreichen Chiralitätszentren (Schema 44).

Die Methode der *Kontrolle durch acyclische Substrate* muß notwendigerweise Eigenschaften von acyclischen Systemen mit signifikanter diastereofacialer Selektivität nutzen, ein Merkmal, das bei acyclischen Systemen selten angetroffen wird. *Kishi* erkannte, daß ein bestimmter Typ von Z-Olefinen ($R^1, R^2, R^4 + H$) **225** eine einzige Konfor-

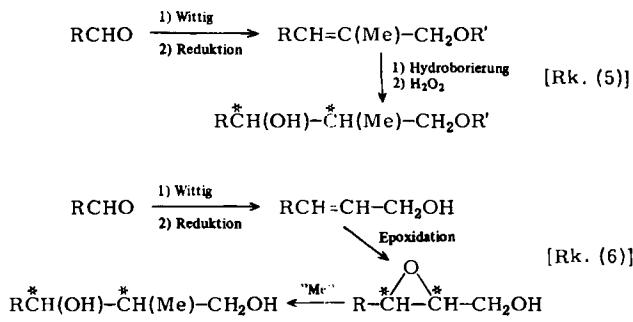


mation bevorzugt, in der C1, C2, C3 und H3 aufgrund von allylischen Wechselwirkungen nahezu coplanar sind. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Konformation in den Übergangszuständen vieler Reaktionen beibehalten wird, und deshalb sind die beiden Seiten der Ebene unterscheidbar. Auf diese Weise können die Hydroborierung in der Reaktionssequenz (5) (Wittig-Reaktion, gefolgt von Hydroborierung) und die Epoxidierung in der Reaktionssequenz (6) (Wittig-Reaktion, Epoxidierung und Öffnung des Epoxidrings durch ein Methyl- oder Vinylanion-Äquivalent) mit mäßiger Diastereoselektivität durchgeführt werden (Schema 45). Diese Reaktionssequenzen, die denen in Abschnitt 7 ähneln, bilden zwei grundlegende Methoden zur C₂-Verlängerung, die bei der Synthese von **224** angewendet wurden. Ausgangsmaterial ist (\pm)-3-Benzylxy-2-methylpropionaldehyd **226**, und die beiden Kettenverlänge-

Tabelle 7. Vergleich einiger Totalsynthesen von Naturstoffen [a].

Zielmolekül	Methode (Kontrolle)	neue Chiralitäts- zentren	Gesamt- stereo- selektivität [%]	Gesamt- ausbeute [%]	Stufen	Ausgangs- material	Lit.
48 , 6-Desoxyerythronolid B	acyclisch (Reagens)	8	85	5.7	23	35	[19]
204 , Erythronolid-A-Derivat	cyclisch (Substrat)	10	46	0.3	49	210	[81]
(\pm)- 236 , Ansakette von Rifamycin S	acyclisch (Substrat)	7	50	0.2	49	(\pm)- 226	[84]
236	acyclisch (Reagens)	7	75	2.1	46	($-$)- 226	[85]
236	acyclisch [b]	8	78	13.8	24	40	[87]

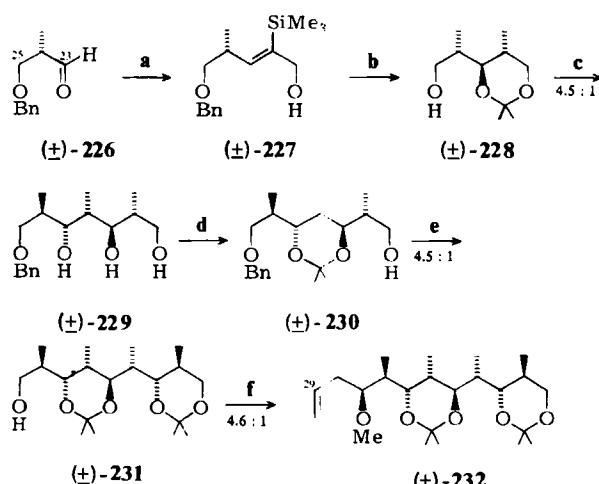
[a] Bei konvergenten Synthesen beziehen sich die Werte auf die längste Reaktionssequenz, die das angegebene Ausgangsmaterial und das Endprodukt miteinander verbindet; die Werte wurden aus den Reaktionsschemata im vorliegenden Beitrag berechnet. Die Ausbeuten in den Schemata beziehen sich auf die Summe aus erwünschtem und unerwünschtem Produkt, wenn nichts anderes vermerkt ist. [b] Die Art der Kontrolle ist nicht exakt definiert.



Schema 45.

rungsmethoden werden mehrfach in der Reihenfolge wiederholt, die in Schema 44 angegeben ist.

Der Aldehyd (\pm)-226 bildet die C23–C25-Einheit (Rifamycin-Bezifferung) bei der Synthese des racemischen Antibioticums (Schema 46). Nach Umwandlung in ein Si-

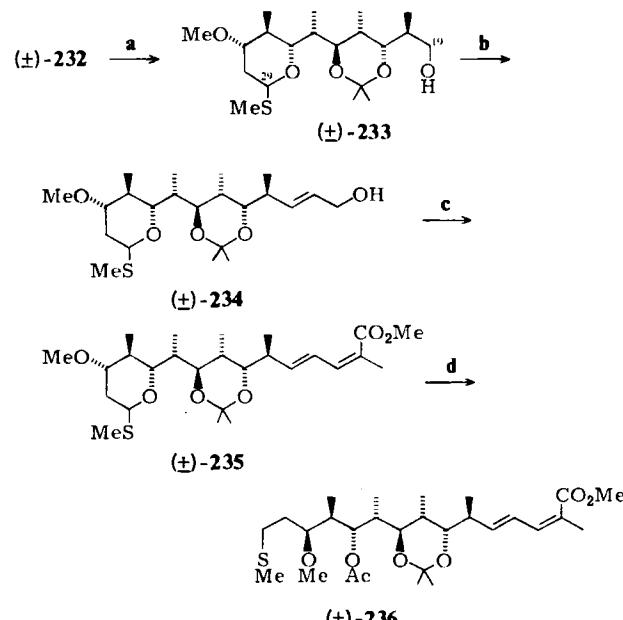


Schema 46. Synthese der Vorstufe (\pm)-232 für *rac.* Rifamycin S (\pm)-223. a: 1) CBr_4 , PPh_3 , 2) $n\text{BuLi}$; Me_2SiCl , 3) Diisobutylaluminiumhydrid; I_2 ; 4) $n\text{BuLi}$, CICO_2Me , 5) Diisobutylaluminiumhydrid, 45% Ausbeute; b: 1) *m*-Chlorperbenzoësäure, 2) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 3) LiCuMe_2 , 4) Me_2CO , Camphersulfonsäure, 5) $\text{Li}, \text{fl. NH}_3$, 70% Ausbeute; c: Dimethylsulfoxid, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, 3) LiAlH_4 , 4) PhCH_2Br , KH , 5) HCl , 6) B_2H_6 ; H_2O_2 , NaOH , 36% Ausbeute; d: 1) $n\text{BuCOCl}$, Pyridin, 2) Me_2CO , Camphersulfonsäure, 3) LiAlH_4 , 90% Ausbeute; e: Schritt 1)–3) wie bei c, 4) HCl , 5) B_2H_6 ; H_2O_2 , NaOH , 6) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Camphersulfonsäure, 7) $\text{Li}, \text{fl. NH}_3$, 34% Ausbeute; f: 1) Dimethylsulfoxid, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) Diallylzink, 3) MeI , KH , 66% Ausbeute. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

lylacetylen ($\text{Me}_2\text{SiC}\equiv\text{C}-$) erhält man durch Hydroaluminierung und Iodierung ein Vinyliodid, das in den Allylalkohol 227 umgewandelt wird (vgl. 225). Die Epoxidation von 227 verläuft stereoselektiv zu einem Epoxid, das durch eine Reihe von Reaktionen (Abspaltung des Silylrestes, Öffnung des Epoxidrings mit Cuprat, Schützen des Diols und Freisetzen der 25-Hydroxygruppe entsprechend Sequenz (6)) 228 liefert. Wittig-Reaktion mit dem von 228 abgeleiteten Aldehyd, gefolgt von einer Reduktion, ergibt einen Allylalkohol, der sich nach Schützen der Hydroxygruppe und Entfernen der Acetonidgruppe stereoselektiv zu 229 hydroborieren lässt (Selektivität 4.5 : 1). Nahezu dieselbe Sequenz wandelt 230 in 231 um, und der durch dessen Oxidation gewonnene Aldehyd reagiert mit Diallylzink zu 232 (Selektivität 4.6 : 1), einem zentralen Zwischenprodukt, das alle acht Chiralitätszentren der Ansakette ent-

hält. Zur weiteren Umwandlung von 232 in die vollständige Ansakette muß die *E,Z*-Dieneinheit addiert werden – eine weitere anspruchsvolle Aufgabe. Da bei dieser Transformation jedoch keine neuen Chiralitätszentren erzeugt werden, wird diese Reaktionssequenz, die über 234 und 235 zum Ansaderivat 236 führt, in Schema 47 zusammengefaßt und nicht weiter diskutiert. Verbindung 236 ist so funktionalisiert, daß es sich für die Kupplung mit dem aromatischen Teil von Rifamycin eignet. Die elegante Lösung einiger schwieriger Probleme, die dabei noch auftreten, vervollständigte die Synthese des Antibiotikums.

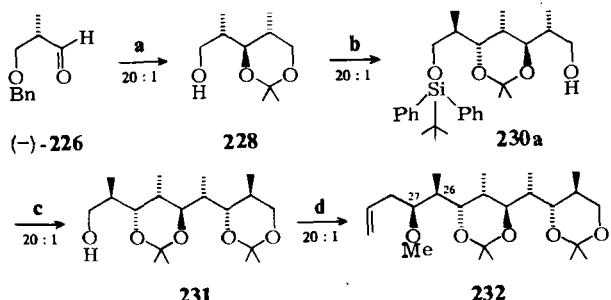
Diese Synthese der racemischen Ansakette kann mit der enantioselektiven Version verglichen werden, die *Kishi* et



Schema 47. Synthese der Vorstufe (\pm)-236 für *rac.* Rifamycin S (\pm)-223. a: 1) HCl , 2) $n\text{BuCOCl}$, Pyridin, 3) OsO_4 , KIO_4 , 4) MeSH , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, 5) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Camphersulfonsäure, 6) LiAlH_4 , 56% Ausbeute; b: 1) Pyridiniumdichromat, 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, 3) Diisobutylaluminiumhydrid; c: 1) Pyridiniumdichromat, 2) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{CN}$, KOtBu , 3) Diisobutylaluminiumhydrid, 4) NaCN , MnO_2 , MeOH , 45% Ausbeute bezogen auf (\pm)-233; d: 1) HgCl_2 , CaCO_3 , 2) NaBH_4 , 3) $n\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, 4) Ac_2O , Pyridin, 5) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 6) Methansulfonylchlorid, Et_3N , 7) MeCSNa , 69% Ausbeute. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

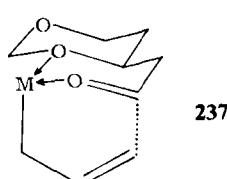
al. ein Jahr später veröffentlichten^[85]. Diese Methode (Kontrolle durch acyclisches Reagens) beruht auf dem Konzept der doppelten Stereodifferenzierung, das bereits zuvor bei der Synthese von 6-Desoxyerythronolid B 48 demonstriert worden ist. Das gesamte Schema zeigt hinsichtlich der Enantioselektivität über alle Stufen deutliche Verbesserungen, was hauptsächlich auf der Verwendung der asymmetrischen Katsuki-Sharpless-Epoxidation (Abschnitt 7) beruht. So wendet die Synthese, die vom enantiomerenreinen Aldehyd 226^{[86]l*} ausgeht, diese asymmetrische Epoxidation dreimal an (Schema 48). Der Aufbau trisubstituierter Z-Olefine vom Typ 225 zur Substrat-Kontrolle ist nun nicht mehr notwendig (siehe oben). Reaktion von ($-$)-226 mit einem stabilisierten Wittig-Reagens (Horner-Wadsworth-Emmons-Variante), gefolgt von einer Reduktion, ergibt einen Allylalkohol, den man zur Erlangung

* In sechs Stufen aus (*S*)-3-Hydroxy-3-methylpropionsäure hergestellt; siehe [86].



Schema 48. Synthese der Vorstufe 232 für natürliches Rifamycin S 223. **a:** 1) $(i\text{PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{KO}(\text{Bu})$, 2) Diisobutylaluminiumhydrid, 3) (+)-Diethyltartrat, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, $i\text{BuO}_2\text{H}$, 4) LiCuMe_2 , 5) Me_2CO , Camphersulfonsäure, 6) Li, fl. NH_3 , 57% Ausbeute; **b:** 1) Dimethylsulfoxid, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , Schritt 2)-5) wie bei **a**, Schritt 1)-4); 6) $i\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, 7) AcOH , 8) $i\text{BuCOCl}$, Pyridin, 9) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Camphersulfonsäure, 10) LiAlH_4 , 63% Ausbeute; **c:** Schritt 1)-5) wie bei **b**, jedoch mit (-)-Diethyltartrat, 6) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Camphersulfonsäure, 7) $i\text{Bu}_4\text{NF}$, 68% Ausbeute; **d:** 1) Dimethylsulfoxid, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$, SnCl_2 , 3) MeI , KH , 65% Ausbeute. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

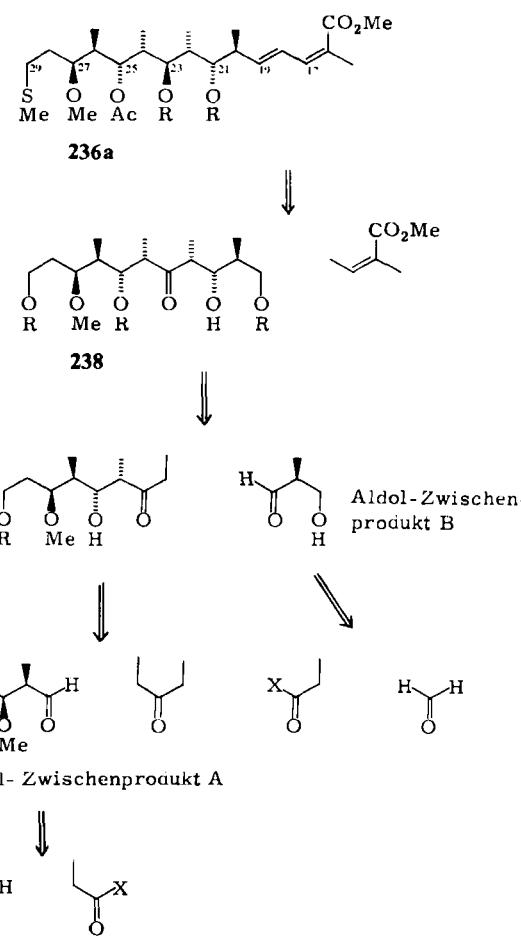
der notwendigen Stereochemie asymmetrisch epoxidiert; regioselektive Öffnung des entstandenen Epoxidrings mit einem Cuprat schließt sich an. Standardumformungen der Schutzgruppen führen zu 228. Die Stereoselektivität dieses gesamten Prozesses beträgt 20 : 1. Die folgenden Schritte, also die Umwandlung von 228 in 230a und von 230a in 231, sind im wesentlichen eine Wiederholung der vorstehenden Reaktionssequenz. Als letztes Chiralitätszentrum wird C27 eingeführt. Die Addition einer Allylzinngruppe an den von 231 abgeleiteten Aldehyd verläuft mit hoher Stereoselektivität und liefert das chirale aliphatische Segment 232. Zur Erklärung dieser Stereoselektivität wurde der *trans*-Decalin-artige Übergangszustand 237 vorgeschlagen. Die Synthese wird nun wie in der racemischen Serie (Schema 47) fortgesetzt.



Die Vorzüge der Kontrolle durch acyclische Reagenzien (dargestellt am Beispiel von *Kishis* enantioselektiver Synthese von 236) gegenüber der durch acyclische Substrate (siehe *Kishis* erste Synthese von (\pm)-236) sind offenkundig. Interessanterweise können die Reaktionssequenzen zur Einführung der beiden C_2 -Einheiten durch eine einzige Aldolreaktion ersetzt werden, die insgesamt sogar noch effizienter ist. Diese Aldolreaktion (Abschnitt 4) erzeugt in einem Schritt zwei neue Asymmetriezentren; sie ist auch zur Synthese der Ansakette 236 angewendet worden (vgl. Schema 51)^[87].

Unsere retrosynthetische Analyse zeigt, daß sieben der acht Chiralitätszentren in der Kette 236a durch eine konvergente Serie von vier asymmetrischen Kreuzkondensationen vom Aldoltyp erzeugt werden können (Schema 49). Die beiden Aldolzwischenstufen A und B sind bereits früher im Zusammenhang mit der Entwicklung der chiralen

Borreagentien (Schema 11) hergestellt worden. Das verbleibende Chiralitätszentrum C23 wird durch stereoselektive Reduktion des Ketons 238 erzeugt. Zum Schluß führt

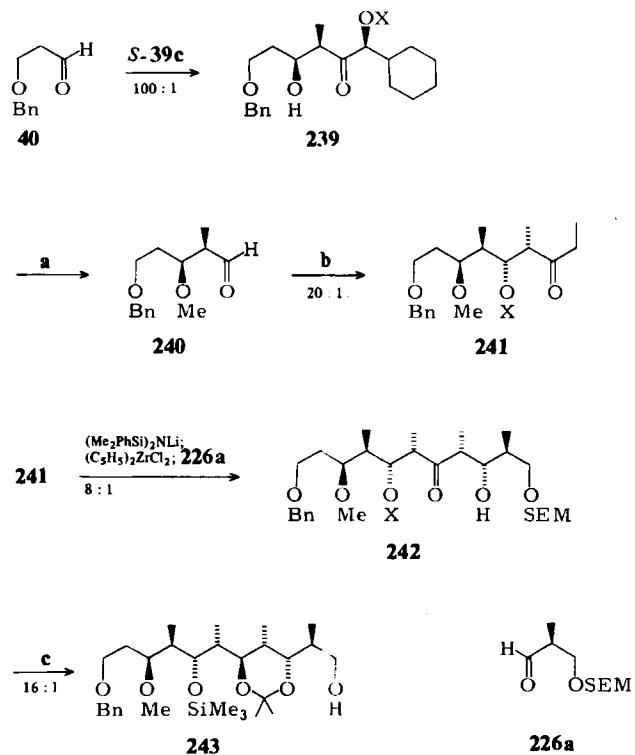


Schema 49. Retrosynthetische Analyse von 236a.

der Aufbau des *E,Z*-Diencarbonsäureesterteils (C15–C19) zu 236a. Schema 50 zeigt die nach diesem Plan durchgeführte Synthese.

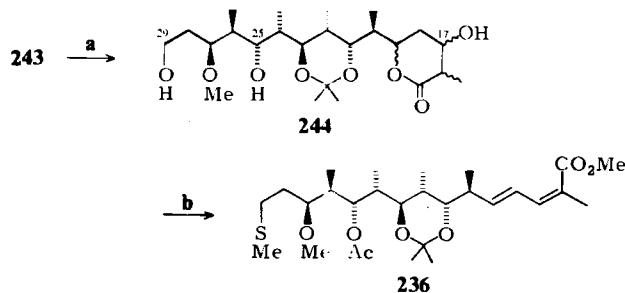
Die Reaktion des Aldehyds 40 mit dem Borenolat S-39c liefert nahezu ausschließlich das Aldol 239, das durch Abspalten der chiralen Hilfsgruppe, Einführung der Schutzgruppe und Berichtigung der Oxidationsstufe in den Aldehyd übergeführt wird (Abschnitt 4)^[117]. Der Aldehyd 240 wird mit dem Z-Enolat von 3-Pentanon, das mit Lithium-1,1,3,3-tetramethyl-1,3-diphenyldisilazid selektiv erzeugt werden kann^[21], umgesetzt, und das Produkt wird zu 241 silyliert. Erwähnenswert ist, daß das Kation bei dieser Aldolreaktion Lithium ist und daß die Methoxygruppe in β -Position von 240 eine wichtige Rolle beim Zustandekommen dieses stereochemischen Ergebnisses spielt.

Die Kupplung von 241 mit 226a gelingt durch Zirconium-assistierte Aldolreaktion (Abschnitt 4) mit dem Z-Enolat von 241; sie liefert das Keton 242, das nach stereoselektiver Reduktion und nachfolgenden Operationen an den Schutzgruppen in den Alkohol 243 umgewandelt wird. Addition der C15–C19-Einheit (des *E,Z*-Diencarbonsäureesterteils) ergab über die Zwischenstufe 244 das



Schema 50. Synthese von 243, einer Vorstufe von 236. Der erste Schritt verläuft mit 75, der vierte mit 70% Ausbeute. a: 1) HF, CH₃CN, 2) NaIO₄, 3) CH₂N₂, HBF₄, 4) LiAlH₄, 5) Pyridiniumchlorochromat, 75% Ausbeute; b: 1) Et₂CO, (Me₂PhSi)₂NLi, 2) tBuMe₂SiOSO₂CF₃, 90% Ausbeute; c: 1) Diisobutylaluminiumhydrid, 2) Me₂C(OMe)₂, H₂SO₄, 3) nBu₄NF, 4) Me₃SiCl, wäßrige Aufarbeitung, 85% Ausbeute. – X=tBuMe₂Si, SEM=Me₂SiCH₂CH₂OCH₂. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

gleiche Derivat 236 der Ansakette, das auch in *Kishi*'s Synthese verwendet wurde (Schema 51). Die Einzelheiten dieser letzten Transformation werden hier nicht diskutiert (siehe oben).

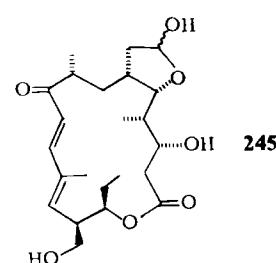


Schema 51. Umwandlung von 243 in 236. 1) CrO₃(py)₂, 2) Benzyl-2-methylacetacet, 2LiN(iPr)₂, 3) NaBH₄, 4) H₂, Pd/C, 5) Toluol, Rückfluß, 85% Ausbeute; b: 1) (CF₃CO)₂O, Et₃N, 2) Hydrolyse, 3) Toluolsulfonylchlorid, Pyridin, 4) Me₃SnA, 5) CH₂N₂, 6) Ac₂O, Pyridin, 68% Ausbeute. – Unter den Pfeilen ist die Stereoselektivität angegeben.

Der Leser mag sich fragen, ob die soeben beschriebene, auf Aldolreaktionen beruhende Synthese von 236 Reagens-kontrolliert ist. Dies trifft in der Tat nicht genau zu. Bei zwei der Aldolreaktionen (40→239 und Formaldehyd→226a) dient das chirale Reagens nur zur einfachen asymmetrischen Induktion, und bei den beiden anderen (240→241 und 241→242) wird die Chelatbildung mit Metall-Ionen genutzt, um die gewünschten Stereoisomere zu erhalten. Selbst die letzte Reaktion (241→242), obwohl eine doppelte Stereodifferenzierung vorliegt, ist nicht *kontrolliert* in dem Sinne, wie wir diesen Begriff hier verstehen. Wir haben diese Synthese auf der Grundlage von Aldolreaktionen trotzdem in diesen Abschnitt aufgenommen, weil hier wie in den beiden früher besprochenen Beispielen (58+60 sowie der von 231 abgeleitete Aldehyd+Di-allylzinn) die Bildung eines Metallchelats zur hochselektiven Synthese eines Diastereomers ausgenutzt wird, dessen Stereochemie vorhersagbar ist. Das Interesse an dieser Metallchelat-Methode, welche die diastereofaciale Selektivität eines Reaktanten auf ein für Synthesen akzeptables Maß anhebt, ist in den vergangenen Jahren wieder aufgelebt; die Bedeutung dieser Methode rechtfertigt ihre Erwähnung.

Nachdem wir mehrere Totalsynthesen diskutiert haben, lohnt es sich, einmal tabellarisch die folgenden Daten festzuhalten: 1) Stereoselektivität über alle Stufen; 2) Gesamtausbeute, und 3) Anzahl der Stufen. Da die letzten beiden Kriterien von der willkürlichen Wahl des Ausgangsmaterials abhängen, ist in der letzten Spalte von Tabelle 7 das Ausgangsmaterial angegeben, auf das sich diese Zahlen beziehen. Dabei wird deutlich, daß die Reagens-kontrollierten Synthesen gegenüber den Substrat-kontrollierten in praktisch allen Punkten, die hier verglichen werden, im Vorteil sind.

Bis jetzt sind nur wenige Naturstoffsynthesen bekannt, bei denen die Mehrzahl der Chiralitätszentren durch Reagens-kontrollierte Reaktionen aufgebaut wird. Als Prototyp diente die Synthese von 6-Desoxyerythronolid B 48; die Synthesen von Tylonolid 245 (Aglycon des Antibiotikums Tylosin^[5,88]) und der Pentosen und Hexosen folgten. Alle diese Synthesen gelangen am Massachusetts Institute of Technology^[7]. Die anderen drei Beispiele sind die Synthesen von Enkephalin S (Abschnitt 6) durch *Ojima* et al. sowie die Synthesen der Pentosen und des Rifamycins S durch *Kishi* et al. Es ist zu hoffen, daß die neue Strategie von den synthetisch arbeitenden Organikern stärker beachtet werden wird, nachdem die Vorteile dieser Methode hier geschildert wurden.



Abschließend sei noch die Verfügbarkeit homochiraler Substrate kommentiert, die für die doppelte Stereodifferenzierung verwendet werden^[**]. Solche Substanzen werden aus achiralen Verbindungen entweder durch einfache

[*] Unsere Synthese der Ansakette von Rifamycin S 223 ist in dieser Aufstellung nicht enthalten.

[**] Es ist schon ein wenig ironisch, daß viele Synthesen racemischer Verbindungen nun schwieriger zu planen und durchzuführen sind als die entsprechenden enantioselektiven Synthesen. Siehe dazu auch die Fußnote am Ende von Abschnitt 2.

asymmetrische Synthese (wie oben mehrfach gezeigt) oder durch Umwandlung der reichlich vorkommenden homochiralen Naturstoffe wie Glucose, Äpfelsäure, Weinsäure und Terpene erhalten. Die Umwandlung von Naturstoffen in andere Verbindungen von zum Teil völlig anderer Struktur ist schon recht oft angewendet worden; ein bemerkenswertes und sehr elegantes Beispiel ist die Umwandlung von (+)- und (-)-Campher in Vitamin-B₁₂-Fragmente^[89]. Auch auf dem Gebiet der Macrolidsynthese demonstrieren zahlreiche Beispiele die recht wirksame Zerlegung solcher Naturstoffe in kleine Fragmente mit mehreren Asymmetriezentren. Zu dieser Entwicklung existieren neuere Übersichten^[3c, 90]. Wir nehmen an, daß die neue Strategie, verbunden mit der sorgfältigen Auswahl homochiraler Substrate, eine Standardmethode bei der Planung der Synthesen vieler Naturstoffe vom Polyketid-Typ werden wird.

9. Schlußbemerkungen

Horeau, Kagan und Vigneron verwendeten 1968 als erste den Begriff „Synthèses asymétriques par double induction“^[4a]. Seither sind stereochemische Ergebnisse dieses Prozesses sporadisch beschrieben worden, z.B. *Glasers* Versuche zur katalytischen Hydrierung (1976, Abschnitt 6), *Ojimas* Hydrosilylierung^[91] und *Aratanis* Cyclopropanierung^[92] (1977), *Heathcocks* Aldolreaktion^[93] und *Noyoris* Aluminiumhydridreduktion^[94] (1979) sowie *R. W. Hoffmanns* Addition von Allylboronaten an Carbonylverbindungen^[95] (1980). Alle diese Arbeiten haben konzeptionell zu den ersten Beispielen Reagens-kontrollierter organisch-chemischer Reaktionen beigetragen, die 1980 veröffentlicht wurden^[8, 11].

In den Abschnitten 1-3 sind neue Begriffe für einige Vorgänge geprägt worden, die mit der doppelten Stereodifferenzierung verwandt sind. So kann die kinetische Enantiomerentrennung als Folge unterschiedlicher Geschwindigkeiten der „gleichsinnigen“ und der „ungleichsinnigen“ Reaktion verstanden werden. Die Diskussion dieses bedeutenden Prozesses wurde hier jedoch bewußt ausgeklammert, um die Präsentation der neuen Strategie so einfach wie möglich zu gestalten.

Welche Entwicklungen wird es nun in der Organischen Synthese geben? Aus Abschnitt 3 geht hervor, daß das multiplikative Verhalten der diastereofacialen Selektivitäten weder auf die acyclischen Systeme noch auf die vier wichtigen organisch-chemischen Reaktionen beschränkt ist, an denen die Regel in den Abschnitten 4-7 vorgestellt wurde. Somit kann man erwarten, daß weitere hochdiastereoselektive Reagentien und Katalysatoren bekannt werden. Katalytische Prozesse sind offensichtlich vorteilhafter als solche mit chiralen Reagentien, und deshalb wird wahrscheinlich das Hauptgewicht auf die Entwicklung chiraler Katalysatoren gelegt werden. Mit geeigneten chiralen Reagentien und Katalysatoren kann die Syntheseplanung für viele natürliche (und unnatürliche) Verbindungen sehr geradlinig werden; als Folge davon könnten wohl einige der ästhetischen Elemente traditioneller organischer Synthesen, die am Beispiel der Synthese des Erythronolid-A-Derivats 204 (Abschnitt 7) sichtbar werden, verloren gehen. Für viele Syntheseprobleme, die sich iterativ nicht lösen lassen, wird auch weiterhin *Woodwards* Bemerkung

aus dem Jahre 1956 gelten: „There is excitement, adventure and challenge, and there can be great art, in organic synthesis.“^[80] Die neue Strategie hat heute bereits ermöglicht, was noch vor wenigen Jahren nahezu ausgeschlossen schien. In diesem Sinne hat eine neue Ära begonnen, die durch die Evolution von der Substrat-kontrollierten zur Reagens-kontrollierten Reaktion gekennzeichnet ist^[*].

Um die Wechselwirkungen zweier Chiralitätszentren besser zu verstehen, sollen zwei Aspekte der diastereofacialen Selektivität kurz kommentiert werden: 1) ihre Multiplikativität und 2) ihre Größe und Richtung. Die Multiplikativität hängt von der Gültigkeit der Annahme ab, daß die einfache und doppelt stereodifferenzierenden Reaktionen, die zur Entwicklung der Regel angewendet wurden, sehr ähnliche Übergangszustände durchlaufen. Unter Verwendung von Energietermen kann dieser Sachverhalt eleganter ausgedrückt werden. So repräsentieren $\Delta\Delta G_1^+$ und $\Delta\Delta G_2^+$, die den diastereofacialen Selektivitäten zweier Reaktanten entsprechen, die Energiedifferenzen der beiden diastereomeren Übergangszustände bei der Reaktion, mit der die D.S. jedes Reaktanten bestimmt wurde. Drückt man die Stereoselektivität, die man bei der doppelten Stereodifferenzierung beobachtet, durch ΔG^+ aus, so beschreiben die folgenden Gleichungen die Multiplikativitätsregel für die Reaktion eines gleichsinnigen und eines ungleichsinnigen Paares:

$$\begin{aligned}\Delta G^+ (\text{gleichsinnig}) &= \Delta\Delta G_1^+ + \Delta\Delta G_2^+ + \Delta G_{12}^+ \\ \Delta G^+ (\text{ungleichsinnig}) &= \Delta\Delta G_1^+ - \Delta\Delta G_2^+ + \Delta G_{12}^+\end{aligned}$$

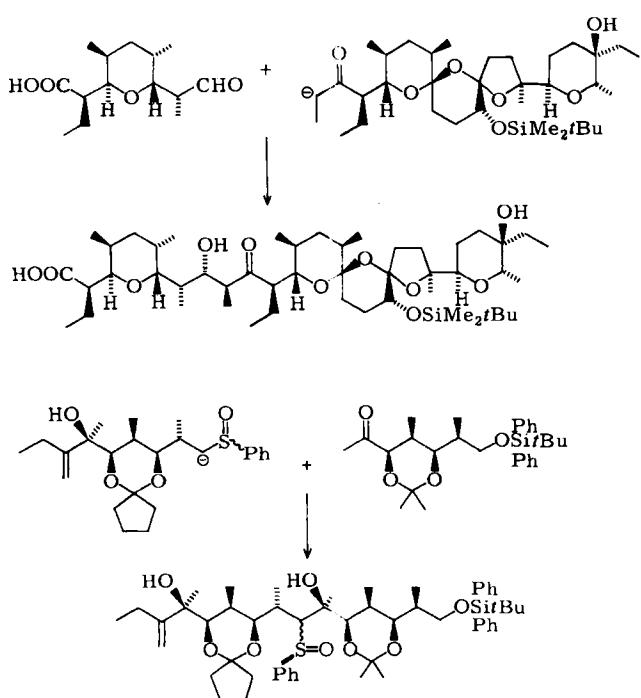
Sowohl ΔG_{12}^+ als auch $\Delta G_{12}'^+$ sind Störterme, die eng mit der (normalerweise kleinen) Konformationsänderung zusammenhängen, durch die sich der Übergangszustand bei der doppelten Stereodifferenzierung und die Übergangszustände der (bei der Bestimmung der D.S.) als Modell dienenden einfach asymmetrischen Reaktionen unterscheiden. Es ist schwierig, die Größe dieser Terme a priori abzuschätzen; hier liegen die Grenzen der Regel. Viele Beispiele in diesem Aufsatz zeigen, daß die Terme im Vergleich mit $\Delta\Delta G_1^+$ und $\Delta\Delta G_2^+$ klein sind, vorausgesetzt, daß die achirale Modellverbindung richtig gewählt wurde.

Größe und Richtung der D.S. einer acyclischen Verbindung entsprechen definitionsgemäß dem Verhältnis von Cram- und *anti*-Cram-Produkten, das in der jüngeren Literatur häufig gebraucht wird. Welches Stereoisomer bei der Reaktion eines acyclischen Substrats mit einem achiralen Reagens überwiegt (d.h. die Richtung der D.S.), sollte aufgrund des *acyclischen Cram*-Modells^[96] oder dessen späterer Version, des *Felkin*-Modells^[97], vorhergesagt werden können. Leider haben sich viele Vorhersagen als falsch herausgestellt. Der Leser wird gesehen haben, daß die Aldolreaktionen von 24, 35 und 69 überwiegend die *anti*-Cram-Produkte liefern^[**]. Außerdem übersteigt das Verhältnis von Cram- und *anti*-Cram-Produkten normalerweise nicht den Wert 5:1 oder 1:5 (Abschnitt 3) – eine

[*] Die Autoren implizieren mit dem Begriff der „Evolution“, daß die neuen die traditionellen Methoden in vielem ergänzen.

[**] Bei der Ableitung seiner Regel hat *Cram* häufig Phenyl-substituierte Substrate verwendet. Dieser Substituent übt einen starken elektronischen Effekt aus, der andere Effekte überdecken kann. Deshalb gilt die Regel nicht zwangsläufig auch für aliphatische Substrate.

Stereoselektivität, die die heutigen Anforderungen nicht ganz erfüllt und die entweder verstärkt oder überkompenziert werden sollte. Anders als das *acyclische* Modell ist Cram's *cyclisches* Metallchelat-Modell^[98] äußerst nützlich, um das stereochemische Ergebnis vieler Reaktionen vorherzusagen. Die richtige Wahl eines oder beider Reaktanten bewirkt die Bildung eines starren Gerüstes, wodurch zwei gut unterscheidbare diastereotope Seiten entstehen und die Stereoselektivität der Reaktion in einigen Fällen bis auf 100:1 steigt^[99]. So erhöht die Bildung eines Metallchelates wirkungsvoll die normalerweise kleine D. S. acyclischer Reaktanten in vorhersagbarer Richtung. Beispiele aus diesem Aufsatz sind die beiden Aldolreaktionen 58 + 60 (Schema 14) und 241 + 226a (Schema 50). Zwei weitere wichtige Beispiele von vielen zeigt Schema 52^[100, 101].



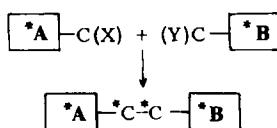
Schema 52. Die Narasin-Synthese (oben) von Kishi et al. [100] verläuft stereospezifisch; bei der Synthese der Erythronolid-A-Secosäure (unten) von Stork et al. [101] beträgt die Selektivität 5:1.

Diese vier Beispiele sind bewußt ausgewählt worden, weil sie einen wichtigen Syntheseprozeß verdeutlichen: Zwei vorgefertigte homochirale Segmente [*A-C(X), *B-C(Y)] werden unter Bildung eines oder mehrerer neuer Chiralitätszentren vereint (Schema 53). Dieser Prozeß muß vom Hauptthema dieses Aufsatzes, das in Schema 6 formuliert ist, klar unterschieden werden. Man beachte, daß weder *A-C(X) noch *B-C(Y) als chirales Reagens dient; somit sind diese Verknüpfungen auch nicht kontrolliert (im Sinne der hier benutzten Definition) hergestellt worden. Man muß deshalb bei der Retrosynthese

darauf vertrauen, daß die Verknüpfung der beiden Segmente, die normalerweise in einem späteren Stadium der Synthese stattfindet, in der gewünschten Weise abläuft. Können wir diese Stereochemie kontrollieren? Die Antwort darauf lautet – wenigstens im Augenblick – nein. Eine allgemeine Lösung dieses äußerst anspruchsvollen, grundlegenden Problems scheint eine dritte chirale Komponente – einen Katalysator – zu erfordern.

Zum Abschluß dieses Aufsatzes möchten wir unsere persönliche Meinung zum Problem der asymmetrischen Synthese äußern. Als wir uns über die stereochemische Komplexität von 6-Desoxyerythronolid B den Kopf zerbrachen, dachten wir an enzymatische Prozesse, so wie wir es auch taten, als wir durch Verwendung eines Thioesters die Makrolactonisierung der Methynolid-Secosäure erreichen konnten^[102]. Wie erzeugt ein Enzym Chiralitätszentren? Da ein Substrat fest an ein Enzym mit seinen zahlreichen Asymmetriezentren bindet, ist in Wahrheit nur eine Seite der reagierenden prochiralen Gruppe einem Angriff von außen ausgesetzt. Es gelang uns, eine kleine chirale Umgebung in der Nähe des Reaktionsortes zu schaffen, die das aktive Zentrum des Enzyms imitiert. Obwohl ihm die katalytischen Eigenschaften eines Enzyms und dessen Substratspezifität fehlen, hat unser Reagens doch einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem Enzym, da wir die gleichsinnige *und* die ungleichsinnige Reaktion gezielt einsetzen können; mit einem Enzym gelingt nur die gleichsinnige Reaktion. Wieder einmal haben wir von der Natur gelernt, nur zu fragen, was sie uns als nächstes lehren wird^[*].

Mit großer Freude danken wir den zahlreichen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitaten erscheinen. Sie haben experimentell und gedanklich zur Entwicklung der neuen Strategie, die in diesem Aufsatz vorgestellt wurde, beigetragen. Auch die Zusammenarbeit mit Professor Sharpless bei der Anwendung seines Reagens, die in der Synthese der Hexosen gipfelte, war eine denkwürdige und erfreuliche Erfahrung. Der vorliegende Beitrag ist aus vorläufigen Veröffentlichungen^[3a-c] des Seniorautors hervorgegangen, von denen eine von Peter McCarthy mitverfaßt ist. Seine sorgfältige und präzise Übersicht über das ständig wachsende Gebiet der Macrolidsynthese hat uns sehr bei der Abfassung des Abschnitts 8 geholfen. Wir möchten außerdem die nützlichen kritischen Anmerkungen von Rick Danheiser, Samuel Danielsky, Iwao Ojima, Bill Roush und Barry Sharpless anerkennen. Viele Verbesserungen sind das direkte Ergebnis ihrer Bemühungen; die Verantwortung für Irrtümer liegt jedoch bei uns. Wir sollten außerdem hinzufügen, daß uns Professor Kagan auf frühe Arbeiten über doppelt asymmetrische Synthesen aufmerksam gemacht hat. Unsere Arbeiten und die Abfassung dieses Aufsatzes wurden von den National Institutes of Health, von der National Science Foundation (USA) und von der Kao Corporation (Japan) unterstützt. J. S. P. ist ein National-Cancer-Institute-Trainee (NCI-5-T-32-CA-09112) des Public Health Service (USA).



Schema 53.
Weder A noch B ist ein Reagens.

Eingegangen am 4. September 1984 [A 518]
Übersetzt von Dr. Karl Röser, Hirschberg

[*] Nach Abschluß der Endfassung dieses Textes erschienen weitere Beiträge, die für das Thema wichtig sind [103].

- [1] a) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37 (1904) 1368; b) allgemeine Definition: J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC 1974, S. 4.
- [2] F. A. L. Anet, S. S. Miura, J. Siegel, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1419.
- [3] Kurze Übersichten zu diesem Thema: a) S. Masamune, W. Choy, *Aldrichim. Acta* 15 (1982) 47; b) S. Masamune, *Heterocycles* 21 (1984) 107; c) S. Masamune, P. A. McCarthy in S. Omura: *Macrolide Antibiotics*, Academic Press, New York 1984, Kap. 4.
- [4] Frühere Arbeiten zu diesem Thema siehe a) A. Horeau, H. B. Kagan, J. P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 3795; b) Y. Izumi, A. Tai in: *Stereo-differentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977; theoretische Berechnungen eines Racemats: J. P. Guetté, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1747.
- [5] S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5523.
- [6] H. C. Brown, H. R. Deck, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 5620.
- [7] W. Choy, J. S. Petersen, S. Masamune, unveröffentlicht.
- [8] S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* 92 (1980) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 557.
- [9] B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7595.
- [10] C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8109.
- [11] a) D. Meyer, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, H.-L. Pinto, J.-L. Morgat, P. Fromageot, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4680; b) I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1239.
- [12] a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber in N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen: *Topics in Stereochemistry, Vol. 13*, Wiley-Interscience, New York 1982, Kap. 1; b) C. H. Heathcock in T. Durst, E. Buncel: *Comprehensive Carbanion Chemistry, Vol. 2*, Elsevier, Amsterdam 1983, Kap. 4; c) C. H. Heathcock in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 3*, Academic Press, New York 1984, Kap. 2.
- [13] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1920.
- [14] S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5521.
- [15] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 555.
- [16] a) S. Masamune in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, Pergamon Press, New York 1981, S. 197, zit. Lit.; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3099.
- [17] S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1566.
- [18] S. Masamune, A. J. Pratt, unveröffentlicht; vgl. auch [8].
- [19] S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1568.
- [20] Übersichten siehe a) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* 89 (1977) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 585; b) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* 33 (1977) 683; c) T. G. Back, *ibid.* 33 (1977) 3041; d) siehe auch T. Kaiho, S. Masamune, T. Toyoda, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1612, zit. Lit.
- [21] Siehe z. B. S. Masamune, J. W. Ellingboe, W. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5526.
- [22] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2127.
- [23] D. A. Evans, J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 807.
- [24] D. A. Evans, Vortrag bei der Robert A. Welch Foundation Conference on Chemical Research, XXVI. Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry; Houston, TX, 7.-9. Nov. 1983.
- [25] D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2876.
- [26] D. Boschelli, J. W. Ellingboe, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3395.
- [27] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* 40 (1984) 1381, zit. Lit.
- [28] R. Haruta, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7667.
- [29] G. Soltadié, F. M. Moghadam, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 91.
- [30] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2092.
- [31] V. J. Jephcott, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 800.
- [32] a) Y. Mori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 40 (1982) 321; b) L. A. Paquette in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 3*, Academic Press, New York 1984.
- [33] G. Helmchen, R. Schmieder, *Angew. Chem.* 93 (1981) 208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 205.
- [34] a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908; b) W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffatt, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2802; c) W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, F. Moffatt, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2545.
- [35] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. M. Dao, D. Reichlin, T. Godel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4781.
- [36] W. Oppolzer, C. Chapuis, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4665.
- [37] a) S. Masamune, L. A. Reed, III, J. T. Davis, W. Choy, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4441; b) W. Choy, L. A. Reed, III, S. Masamune, *ibid.* 48 (1983) 1137.
- [38] a) O. Ceder, B. Hansson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 31 (1977) 189; b) *ibid.* 24 (1970) 2693; c) R. K. Boeckman, Jr., P. C. Naegly, S. D. Arthur, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 752.
- [39] a) E. E. Smissman, J. T. Suh, M. Oxman, R. Daniels, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 2909; 84 (1962) 1040; b) R. McCrindle, K. H. Overton, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* 1960, 560; c) E. E. Smissman, P. J. Li, *Tetrahedron Lett.* 1968, 4601; d) R. McCrindle, K. H. Overton, R. A. Raphael, *ibid.* 1968, 1847; e) R. K. Hill, G. R. Newkome, *ibid.* 1968, 1851.
- [40] a) L. Overman, P. J. Jessup, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5179; b) W. Oppolzer, E. Flaschkamp, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 204.
- [41] S. Masamune, J. T. Davis, unveröffentlicht.
- [42] A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 183.
- [43] Diese Untersuchungen werden zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. W. Roush am MIT durchgeführt.
- [44] a) S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 437; b) siehe auch M. M. Guseinov, I. M. Akhmedov, E. C. Mamedov, *Azerb. Khim. Zh.* 1976, 46; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 176925z.
- [45] M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6968.
- [46] M. Bednarski, C. Maring, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3451.
- [47] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1711.
- [48] a) N. J. Gallagher, I. D. Jenkins in N. L. Allinger, E. L. Eliel: *Topics in Stereochemistry, Vol. 3*, Wiley, New York 1968, Kap. 1; b) W. E. McEwen in M. Grayson, E. J. Griffith: *Topics in Phosphorus Chemistry, Vol. 2*, Wiley, New York 1965, Kap. 1.
- [49] a) L. Horner, H. Siegel, H. Bushe, *Angew. Chem.* 80 (1968) 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 942; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1968, 1445.
- [50] B. V. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauf, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5946.
- [51] M. B. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6262; 101 (1979) 3043.
- [52] D. P. Riley, R. E. Shumate, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 5187.
- [53] a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 481; b) *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429.
- [54] K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8265.
- [55] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7932.
- [56] a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5952; b) J. Halpern, *Science* 217 (1982) 401; *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 99.
- [57] J. M. Brown, P. A. Chaloner, D. Parker in E. C. Alyea, D. W. Meek: *Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes, Adv. Chem. Ser.* No. 196, American Chemical Society, Washington, DC 1982, S. 355.
- [58] a) D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329; b) V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjic, *ibid.* 1981, 85; c) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 106.
- [59] D. Meyer, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, H.-L. Pinto, J.-L. Morgat, P. Fromageot, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4680.
- [60] a) I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1239; b) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, T. Suzuki, M. Yatabe, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1329.
- [61] D. Sinou, D. Lafont, G. Descotes, A. G. Kent, *J. Organomet. Chem.* 217 (1981) 119.
- [62] I. Ojima in E. L. Eliel, S. Otsuka: *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC 1982, Kap. 8, S. 109.
- [63] a) R. Glaser, S. Geresh, J. Blumenfeld, B. Varinas, M. Twain, *Isr. J. Chem.* 15 (1976/77) 17; b) R. Glaser, B. Varinas, *J. Organomet. Chem.* 121 (1976) 249.
- [64] a) I. Ojima, N. Yoda, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3913; b) I. Ojima, M. Yatabe, *Chem. Lett.* 1982, 1335.
- [65] a) I. Ojima, N. Yoda, M. Yatabe, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3917; b) I. Ojima, N. Yoda, M. Yatabe, T. Tanaka, T. Kogure, *Tetrahedron* 40 (1984) 1255.
- [66] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5974.
- [67] a) R. E. Rossiter in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 5*, Academic Press, New York, im Druck; b) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichim. Acta* 16 (1983) 67; c) K. B. Sharpless, C. H. Behrens, T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martin, M. Takatani, S. M. Viti, F. J. Walker, S. S. Woodard, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 589.
- [68] M. G. Fin, K. B. Sharpless in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 5*, Academic Press, New York, im Druck.
- [69] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 3819.
- [70] T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1373.
- [71] a) P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, J.

- Org. Chem.* 47 (1982) 1378; b) S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4541; c) J. M. Finan, Y. Kishi, *ibid.* 23 (1982) 2719.
- [72] S. Masamune, M. Malamas, unveröffentlicht.
- [73] Siehe auch N. Minami, S. S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1109.
- [74] A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3515.
- [75] S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed, III, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Science* 220 (1983) 949.
- [76] J. K. Cha, W. J. Christ, J. M. Finan, H. Fujioka, Y. Kishi, L. L. Klein, S. S. Ko, J. Leder, W. W. McWhorter, Jr., K.-P. Pfaff, M. Yonaga, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7369 und die drei vorstehenden Mitteilungen.
- [77] D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2781, zit. Lit.
- [78] R. E. Moore, G. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2491, zit. Lit.
- [79] a) J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Vol. 3*, Academic Press, New York 1984; b) D. Evans in [79a], Kap. 1; c) K. A. Lutomski, A. I. Meyers in [79a], Kap. 3; d) D. Enders in [79a], Kap. 4.
- [80] R. B. Woodward in A. Todd: *Perspectives in Organic Chemistry*, Wiley, New York 1956, S. 155–184.
- [81] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uychara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N. C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3210, 3213, 3215.
- [82] a) G. Frater, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2825; b) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4575.
- [83] P. A. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4199.
- [84] a) H. Nagaoaka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7962; b) H. Iio, H. Nagaoaka, Y. Kishi, *ibid.* 102 (1980) 7965.
- [85] H. Nagaoaka, Y. Kishi, *Tetrahedron* 37 (1981) 3873.
- [86] C. T. Goodhue, J. R. Schaeffer, *Biotech. Bioeng.* 13 (1971) 203.
- [87] S. Masamune, B. Imperiali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5528.
- [88] W. P. Jackson, L. D.-L. Lu Chang, B. Imperiali, W. Choy, H. Tobita, S. Masamune in T. Lindberg: *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Academic Press, New York 1984, Kap. 5.
- [89] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 33 (1973) 145; b) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* 196 (1977) 1410.
- [90] a) D. Seebach, E. Hungerbühler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods, 1980*, Salle/Sauerländer, Frankfurt und Aarau 1980; b) S. Hessien: *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, Pergamon Press, New York 1983.
- [91] I. Ojima, T. Kogura, M. Kumagai, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1671.
- [92] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Noyase, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2599.
- [93] a) C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7076; b) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, S. D. Young, J. E. Sohn, *ibid.* 101 (1979) 7077; c) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerwerf, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1296.
- [94] R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5843; Übersicht: R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* 96 (1984) 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 847.
- [95] R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem.* 92 (1980) 218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 218.
- [96] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 5828.
- [97] M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199.
- [98] a) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 2748; b) D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.* 85 (1983) 1245.
- [99] Siehe z. B. W. C. Still, J. A. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1035.
- [100] Y. Kishi, S. Hatakeyama, M. D. Lewis in K. J. Laidler: *Frontiers of Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1982.
- [101] G. Stork, I. Paterson, F. K. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4686.
- [102] a) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georgiou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3512; b) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *ibid.* 97 (1975) 3513; c) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *ibid.* 97 (1975) 3515.
- [103] Beispiele: a) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4261; b) J. Fujiwara, Y. Fukutani, M. Hasewara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *ibid.* 106 (1984) 5004; c) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *ibid.* 106 (1984) 6709, 6717; d) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
- [104] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 876.