

## Stereoselektive Synthese von Bausteinen mit drei aufeinanderfolgenden stereogenen Zentren, wichtigen Vorstufen für polyketide Naturstoffe

**Neue synthetische  
Methoden (68)**

Von Reinhard W. Hoffmann\*

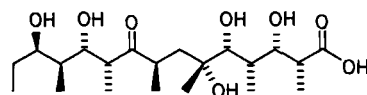
Sequenzen unmittelbar benachbarter stereogener Zentren entdeckten die Chemiker zunächst bei den Monosacchariden, die damit das erste Betätigungsfeld für die stereoselektive Synthese wurden. Die in den letzten Jahren aufgeklärten Strukturen vieler Naturstoffe polyketiden Ursprungs enthalten oft noch längere Sequenzen stereogener Zentren, in denen hydroxysubstituierte sekundäre Kohlenstoffatome mit tertiären Kohlenstoffatomen abwechseln. Dies war der Anlaß für die Entwicklung von Methoden, die den spezifischen Aufbau von zunächst zwei, dann – wichtiger – drei benachbarten stereogenen Zentren ermöglichen. An diesen auf breiter Front erarbeiteten Methoden kann man gemeinsame Prinzipien erkennen und die Vielseitigkeit des Vorgehens bei der stereoselektiven Synthese verdeutlichen.

### 1. Einleitung

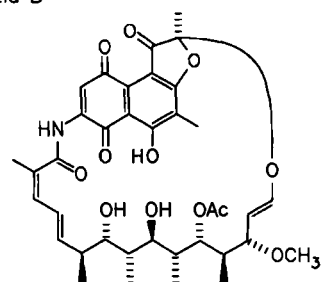
Jede Periode der präparativen Organischen Chemie hat ihre eigenen Zielmoleküle. In den achtziger Jahren gehören dazu die Naturstoffe polyketiden Ursprungs, z. B. Erythronolid oder Rifamycin (Schema 1). Die Herausforderung an den Synthetiker liegt dabei in der Vielzahl unmittelbar benachbarter stereogener Zentren (im folgenden wird für den Begriff „stereogenes Zentrum“ die Kurzform „Stereozentrum“ verwendet).

Obwohl sich das Augenmerk der Synthetiker schon lange<sup>[1]</sup> auf diese Stoffklasse gerichtet hatte, war wegen der vielen Stereoisomere, die bei einer Synthese entstehen können, eine sinnvolle Bearbeitung erst möglich, als man die Stereoisomere getrennt nachweisen sowie individuell charakterisieren und identifizieren konnte. Diese Voraussetzungen waren Ende der siebziger Jahre durch die Entwicklung der Hochfeld-<sup>1</sup>H- und -<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie und der neueren HPLC-Techniken gegeben. Folgerichtig wurden dann in beeindruckenden Pionierleistungen erste an-

spruchsvolle polyketide Naturstoffe synthetisiert<sup>[2]</sup>. Inzwischen wurden viele Erfahrungen in der Synthese polyketider Naturstoffe gesammelt<sup>[3]</sup>. Das zunehmende Interesse an dieser Stoffklasse führte bald zur Suche nach verallgemeinerbaren Syntheseprinzipien zum Aufbau derartiger Verbindungen. Limitierend ist dabei der Entwicklungs-



Seco-Säure des Erythronolid B



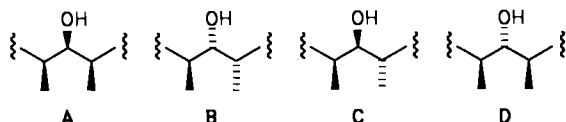
Rifamycin S

Schema 1.

[\*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

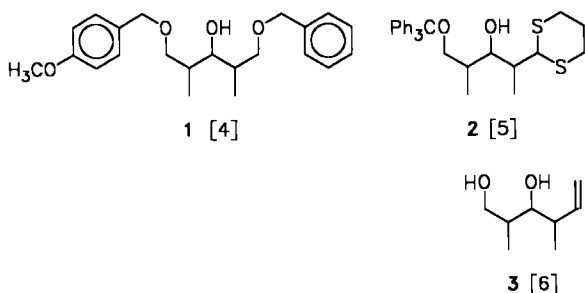
stand der Methoden für den gezielten Aufbau von Stereozentren in offenkettigen Systemen („acyclic stereocontrol“). Die neue Blüte der stereoselektiven Synthese initiierte daher auch hier in den letzten Jahren eine schnelle Weiterentwicklung. Mir scheint der Zeitpunkt nun gekommen, Bilanz zu ziehen und das Erreichte kritisch zu beleuchten.

Es hat sich als nützlich erwiesen, die langen Sequenzen von Stereozentren in Untereinheiten von jeweils drei Stereozentren zu betrachten. Diese lassen sich in vier Triaden von stereogenen Zentren – hinfort kurz Stereotriaden genannt – einteilen (A bis D). Dabei wird zunächst nur die



Schema 2.

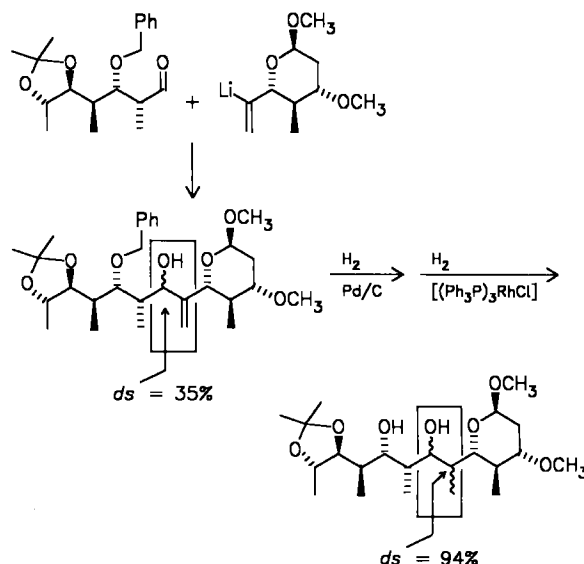
relative und nicht die absolute Konfiguration betrachtet (d.h. zu jeder der Stereotriaden existiert bei ungleichen Endgruppen ein Enantiomer). Eine der Strategien zur Synthese polyketider Naturstoffe besteht nun darin, Bausteine mit den Stereotriaden A–D darzustellen, um sie als Blöcke in das Zielmolekül einzubauen. So wurden z. B. von den Strukturen **1**<sup>[4]</sup> und **2**<sup>[5]</sup> alle vier möglichen Diastereomere sowie von **3**<sup>[6]</sup> drei der vier möglichen enantiomerenrein, z. B. aus D-Glucose oder D-Mannit, gewonnen.



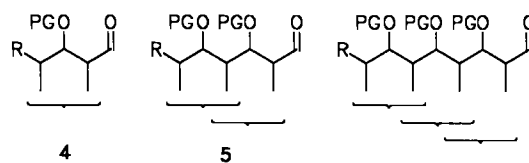
Schema 3.

Die Achillesferse dieser Strategie zeigt sich jedoch, wenn man die Blöcke zu größeren Sequenzen unmittelbar benachbarter Stereozentren verknüpfen will. Dabei müssen die Stereozentren in der Verknüpfungsregion mit der richtigen Konfiguration aufgebaut werden, ohne daß bei der C-C-Verknüpfung eine externe Steuerung möglich ist, da die Chiralität *beider* Reaktionspartner vom Synthesziel vorgegeben ist. Ein Ausschnitt aus der Synthese von Rifamycin S durch *Kinoshita* et al.<sup>[7]</sup> macht dies beispielhaft deutlich (Schema 4).

Das bewährte Prinzip einer konvergenten Synthesestrategie stößt also bei dieser Stoffklasse auf inhärente Schwierigkeiten, für die sich keine allgemeingültigen Lösungen abzeichnen, so daß man sich linearen Synthesestrategien zuwandte. Dazu zählen iterative Kettenverlängerungen, bei denen eine neue, beliebige Stereotriade durch Anbau zweier Stereozentren (z. B. zu **5**) an eine vorgegebene Stereotriade (z. B. **4**) aufgebaut wird.

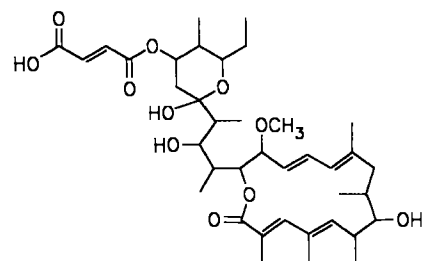


Schema 4. Rifamycin-S-Synthese nach *Kinoshita* et al. [7]. Die stereochemisch problematische Verknüpfungsregion ist gekennzeichnet.



Schema 5. PG = Schutzgruppe.

Wenn diese Transformationen in wenigen Stufen mit hoher Ausbeute und hoher Stereoselektivität gelingen, kann man alle denkbaren Sequenzen von Stereozentren mit der gewünschten Flexibilität aufbauen. Dies gewinnt dadurch an Bedeutung, daß von etlichen polyketiden Naturstoffen die genaue Konfiguration der Stereozentren nicht hinreichend sicher oder, wie im Fall des Hygrolidins (Schema 6)<sup>[8]</sup>, nur teilweise bekannt ist. In solchen Fällen bleibt derzeit oft nichts anderes übrig, als alle Stereoisomere zu synthetisieren<sup>[8]</sup>, um die Konfiguration des Naturstoffs zu sichern.



Schema 6. Hygrolidin.

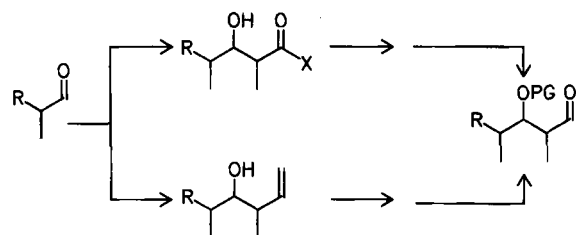
Als weiterer Grund für diese zunächst überraschende Hinwendung zu linearen Synthesestrategien kann gesehen werden, daß derartige Verfahren prinzipiell iterativ und damit automatisiert durchführbar sein sollten. Nach der Entwicklung von „Syntheseautomaten“ für Oligonucleotide und Oligopeptide scheint eine automatisierte, hoch stereoselektive Synthese polyketider Naturstoffe nicht mehr utopisch. Dazu bedarf es allerdings zuverlässiger Verfahren zum gezielten Aufbau der Stereotriaden A bis

D. Der gegenwärtige Stand bei der Entwicklung solcher Verfahren ist Inhalt dieses Beitrags.

Die Kettenverlängerung von **4** nach **5** erfordert mindestens einen C-C-verknüpfenden Schritt zum Gerüstaufbau und die Bildung zweier neuer Stereozentren. Zunächst erscheinen die Verfahren am günstigsten, bei denen die neuen Stereozentren in einem Schritt festgelegt werden. Besonders effizient wären Verfahren, bei denen dies gleichzeitig mit der C-C-Verknüpfung gelänge. Auf diese Weise könnte man im Idealfall zu einer einstufigen, wiederholbaren Kettenverlängerung gelangen. Eine größere Stufenzahl als eins in der Realität wäre dann nur noch durch bisher unvermeidbare Umfunktionalisierungsschritte bedingt.

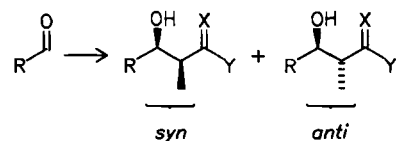
## 2. C-C-Verknüpfung und Aufbau beider Stereozentren in einem Schritt

Dem oben postulierten Idealverfahren für eine iterative Kettenverlängerung kommen die Aldoladditionen<sup>[9]</sup> und zu ihnen analoge C-C-Verknüpfungsreaktionen<sup>[10]</sup> bereits sehr nahe (Schema 7). Dabei sind zwei stereochemische



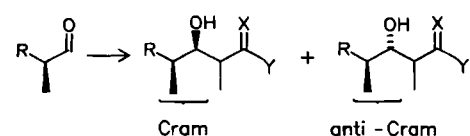
Schema 7. X = H, in H überführbarer Substituent.

Probleme zu lösen: das der „einfachen“ Diastereoselektivität<sup>[9, 10]</sup>, das die relative Konfiguration an den beiden neu entstehenden Stereozentren betrifft (Schema 8),



Schema 8. Relative Konfiguration der neuen Stereozentren. X, Y = Substituenten, aus denen eine Aldehydgruppe erzeugt werden kann.

und das der 1,2-asymmetrischen Induktion, der Cram/anti-Cram-Selektivität, die die Konfiguration an den neuen Stereozentren relativ zu dem mit dem Aldehyd eingebrachten Stereozentrum beeinflusst (Schema 9)<sup>[11]</sup>.



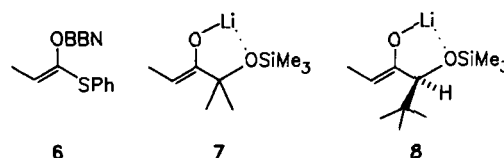
Schema 9. Relative Konfiguration zwischen neuen und alten Stereozentren. X und Y siehe Schema 8.

Während die Probleme der einfachen Diastereoselektivität schon Anfang der achtziger Jahre im wesentlichen gelöst werden konnten, bedurfte und bedarf es zur Bewältigung der Cram/anti-Cram-Problematik großer Anstren-

gungen. Erst die Lösung beider Probleme eröffnet einen gezielten Zugang zu jeder der gesuchten Stereotriaden.

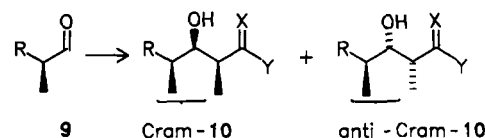
### 2.1. Aldoladditionen

Um die Reaktionsfolge repetitiv machen zu können (vgl. Schema 5), werden häufig Enolate von Säure-Derivaten, z.B. **6**, eingesetzt, weil dann nach der C-C-Verknüpfung eine neue Aldehyd-Funktion erzeugt werden kann. Alternativ können Enolate **7** von ( $\alpha$ -Siloxy)ketonen eingesetzt werden. Hier kann nach der C-C-Verknüpfung eine neue Aldehyd-Funktion letztlich durch oxidative Glykolspaltung erhalten werden.



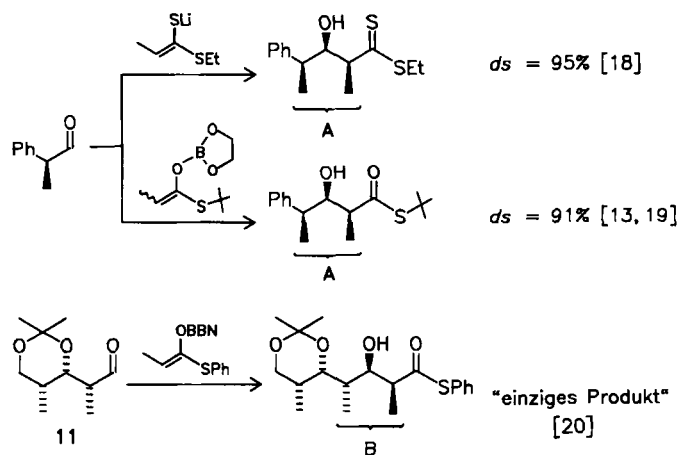
Schema 10. BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]non-9-yl.

Die Enolate werden bei der Deprotonierung der entsprechenden Carbonylverbindungen mit Z-Konfiguration der Doppelbindung erhalten. Sie addieren sich an Aldehyde unter sehr hoher einfacher Diastereoselektivität zu den syn-Aldolen. Die Cram/anti-Cram-Selektivität bei der Addition an chirale Aldehyde streut jedoch über einen weiten Bereich<sup>[12, 13]</sup>. So zeigte eine umfangreiche Studie von S. Masamune<sup>[14]</sup>, daß je nach eingesetztem Aldehyd **9** (Raumerfüllung des Restes R, An- oder Abwesenheit weiterer funktioneller Gruppen und Chiralitätszentren in R, die gegebenenfalls eine Chelat-Kontrolle<sup>[11]</sup> ermöglichen)



Schema 11. X und Y siehe Schema 8.

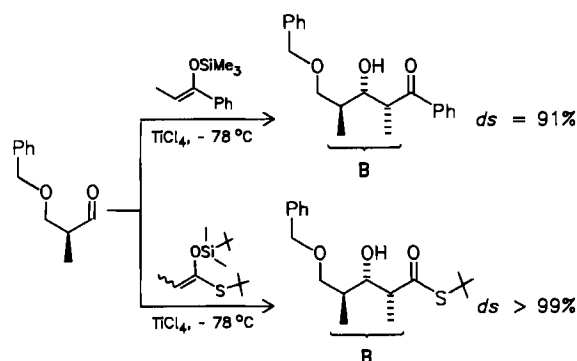
die Selektivität Cram-10:anti-Cram-10 von 15:1<sup>[9]</sup> bis 1:27<sup>[14]</sup> streut<sup>[15]</sup>. Dabei verhielten sich das Borenolat (Enolborinat) **6** und das Lithiumenolat **7** jeweils gleichartig. Aus diesen Befunden folgt, daß die Aldoladdition so nur in einigen Glücksfällen (Schema 12) mit hoher Selekti-



Schema 12.

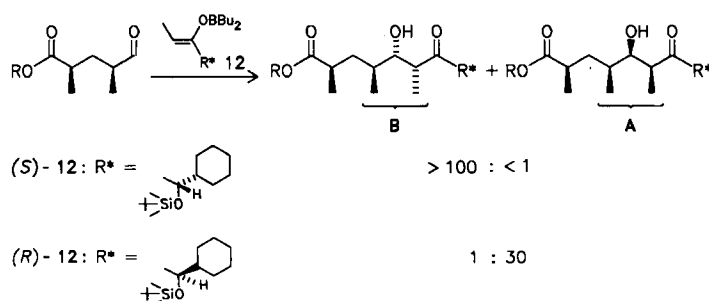
vität zu einem einzigen Diastereomer mit der Stereotriade A oder B führt.

Auch die Mukaiyama-Variante der Aldoladdition, die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion von Aldehyden mit Silylenolaten, zeigt gute Selektivitäten zugunsten des Cram-Diastereomers<sup>[21]</sup>. Dies gilt natürlich auch, wenn ein alkoxysubstituierter Aldehyd wegen einer Chelat-Kontrolle eine hohe Diastereoseitendifferenzierung aufweist (Schema 13)<sup>[11, 19]</sup>.



Schema 13.

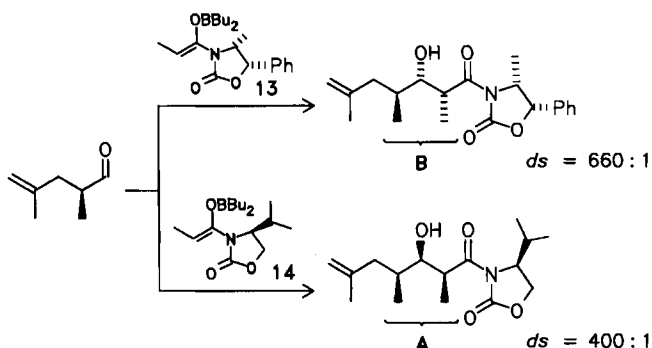
Angesichts der Zufälligkeiten, die Ausmaß und Richtung der Diastereoselektivität bei der Aldoladdition bestimmen, ist ein sicherer Zugang zu den Stereotriaden A oder B (für C und D siehe letzte Absätze dieses Abschnitts) so nicht gewährleistet. Deshalb wurden chirale Enolate, z. B. **8** (Schema 10), entwickelt, so daß eine vom Reagens gesteuerte asymmetrische Induktion eine mangelnde Induktion durch den Aldehyd verstärken kann (doppelte Stereodifferenzierung)<sup>[22]</sup>. Die konsequente Weiterentwicklung waren dann chirale Enolate mit einer so großen asymmetrischen Induktion, daß sie die asymmetrische Induktion durch den Aldehyd überkompensieren können. Hier spricht man von „reagenskontrollierter Stereoselektivität“<sup>[23]</sup>. Dieses Prinzip wird durch die Reaktionen von Schema 14 verdeutlicht<sup>[23]</sup>: Um die Stereotriade A oder B zu erhalten, muß man (R)-**12** bzw. (S)-**12** einsetzen.



Schema 14.

Alternativ können auch stereochemisch komplementäre Reagentien (z. B. **13** und **14**) verwendet werden<sup>[24]</sup>. **13** und **14** sind besonders vielseitige Reagentien, da die zugrundeliegenden chiralen Verbindungen Norephedrin bzw. Valin leicht zugänglich sind und sich die Acyloxazolidinon-Einheit der Produkte sehr einfach in Ester, Carbonsäuren oder primäre Alkohole überführen läßt.

Mit Enolborinaten wie **6** (oder auch mit Zirconium-<sup>[25]</sup> und Zinnenolaten<sup>[26]</sup>) wurden größere asymmetrische In-

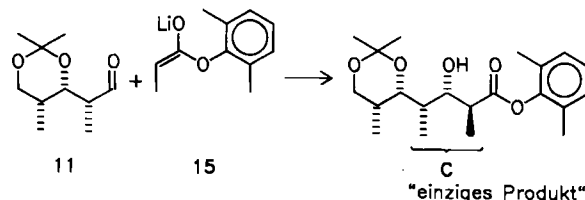


Schema 15.

duktionen erzielt als mit Lithiumenolaten. Vermutlich sind in den erstgenannten Fällen die Übergangszustände kompakter<sup>[27]</sup>, so daß die für die asymmetrische Induktion maßgeblichen sterischen Wechselwirkungen ausgeprägter sind.

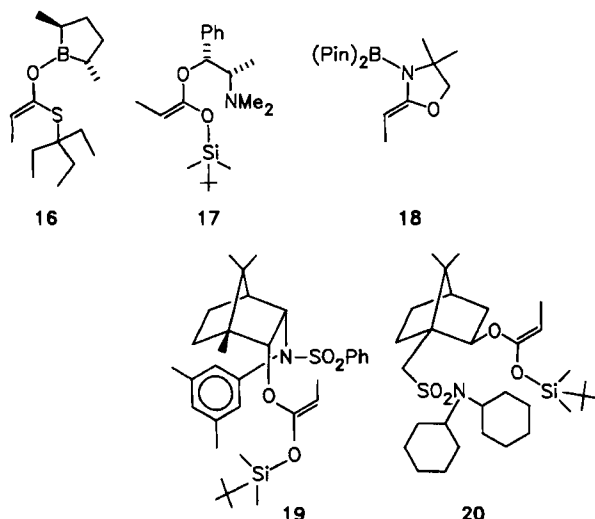
Um die von einem chiralen Aldehyd ausgehende 1,2-Induktion zu überkompensieren, sollte die diastereofaciale Selektivität des Reagens größer 100 : 1 sein. Dies trifft auf die Reagentien **12**–**14** zu. Ein weiterer wichtiger Punkt sei jedoch hervorgehoben: Eine Kontrolle der Stereoselektivität durch das Reagens läßt sich nur dann auf einen chiralen Aldehyd anwenden, wenn dieser enantiomerenrein ist. Es können keine Racemate benutzt werden! Da ja die Konfiguration der neuen Stereozentren durch das Reagens festgelegt wird, würde man ausgehend von einem racemischen Substrat zwei Diastereomere im Verhältnis 1 : 1 erhalten. Zweifellos wird man eine Kontrolle der Stereoselektivität durch das Reagens auch nur dann einsetzen, wenn die Reaktion mit achiralen Reagentien nicht gelingt.

Während der Zugang zu den Stereotriaden A und B als prinzipiell gelöst und gesichert betrachtet werden kann, war man hinsichtlich der Stereotriaden C und D in Ermangelung allgemeiner *anti*-selektiver Aldoladditionen lange Zeit gezwungen, andere Wege einzuschlagen oder langatmige Umfunktionalisierungen in Kauf zu nehmen<sup>[28, 29]</sup>. Aber auch nachdem eine Reihe *anti*-selektiver Aldoladditionen gefunden worden war<sup>[30, 31]</sup>, zeigte sich, daß z. B. bei der Addition des Lithiumenolats **15** die Cram/-anti-Cram-Selektivität wieder von der Natur des chiralen Aldehyds abhängt<sup>[32]</sup>. In einem günstigen Fall wie dem des Aldehyds **11**, der eine große asymmetrische Induktion aufweist, konnte man zu einem einzigen Diastereomer gelangen<sup>[33]</sup> (weitere Beispiele siehe <sup>[19, 34]</sup>).



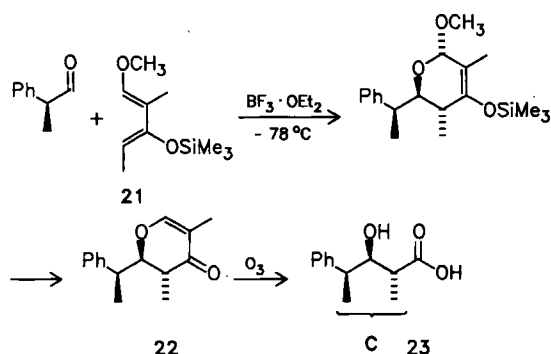
Schema 16.

Jedoch dürfte auch hier nur eine Steuerung der Diastereoselektivität durch das Reagens auf Dauer weiterhelfen. Neue chirale, *anti*-selektive Enol-Derivate, z. B. **16**<sup>[35]</sup>, **17**<sup>[36]</sup>, **18**<sup>[37]</sup>, **19**<sup>[38]</sup> und **20**<sup>[39]</sup>, können als hoffnungsvolle Ansätze gewertet werden.



Schema 17. Neue chirale, *anti*-selektive Enol-Derivate. Pin = Isopinocamphe-nyl.

Vom Ergebnis her entspricht die Cycloaddition von Danishefsky-Dienen wie **21** und Aldehyden einer Aldoladdition. Dabei entstand mit einer normalen Diastereoselektivität von 4.3 : 1 das Cram-Produkt **22**, das nach Umfunktionalisierung die Carbonsäure **23** (Stereotriade C) ergab<sup>[40]</sup>.



Schema 18.

Durch Wechsel des Lösungsmittels konnte mit einer Selektivität von bis zu 10 : 1 eine Struktur mit der Stereotriade A erhalten werden<sup>[41]</sup>. Es bleibt zu klären, ob mit dem Reagens **21** bei der Addition an chirale Aldehyde generell hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden können.

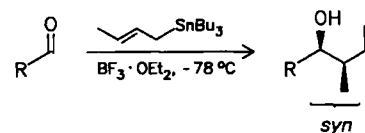
## 2.2. Crotyl-Metall-Verbindungen

Auch bei der Addition von Crotyl-Metall-Verbindungen an Aldehyde kann das Problem der einfachen Diastereoselektivität als gelöst betrachtet werden<sup>[10]</sup>. Problematisch ist wieder die Cram-/anti-Cram-Selektivität bei der Addition an chirale Aldehyde.

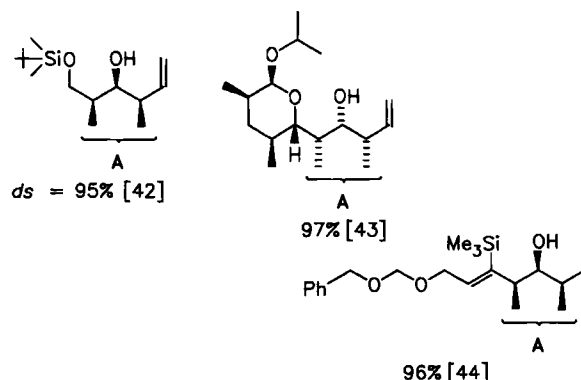
### 2.2.1. Crotyl-Zinn-Verbindungen

Zunächst seien die unter Lewis-Säure-Katalyse ablaufenden Additionen von Tributylcrotylstannan an Aldehyde genannt, die mit guter *syn*-Selektivität gelingen (Schema 19). Bei der Addition an chirale Aldehyde wurde mehrfach

eine hohe Diastereoselektivität zugunsten der Triade A publiziert (Schema 20).

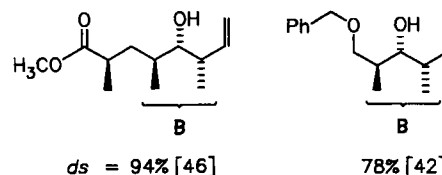


Schema 19.



Schema 20.

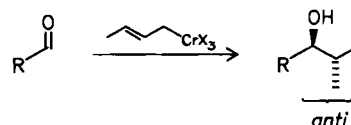
Darüber hinaus legen erste Ergebnisse nahe<sup>[45]</sup>, daß durch einen Wechsel der Lewis-Säure und der Reaktionsführung auch andere Stereotriaden zugänglich werden sollten. In jedem Fall dürfte aber auch hier der Aldehyd das Ausmaß der Diastereoselektivität bestimmen<sup>[46, 47]</sup>. Gelingt es, den Aldehyd durch Chelatisierung mit einer mehrzähligen Lewis-Säure in einer anderen Konformation als seiner bevorzugten zu fixieren, werden auch Produkte mit der Stereotriade B zugänglich (Schema 21).



Schema 21.

### 2.2.2. Crotyl-Chrom-Verbindungen

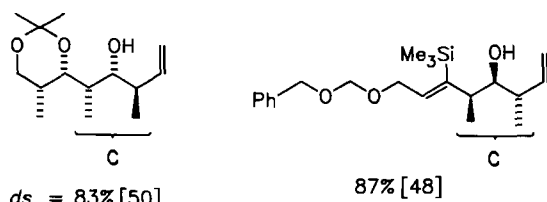
Zahlreiche Ergebnisse liegen zur *anti*-selektiven Addition von Crotyl-Chrom-Verbindungen an Aldehyde vor (Schema 22). Für die Umsetzung mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden



Schema 22.

sollte das Reagens aus  $\text{CrCl}_2$  statt aus  $\text{CrCl}_3 + \text{LiAlH}_4$  bereitet werden, um eine Epimerisierung (Racemisierung) des Aldehyds zu vermeiden<sup>[48]</sup>. Bei der Addition an  $\alpha$ -chirale Aldehyde dominiert das Cram-Diastereomer (Stereotriade C)<sup>[49-51]</sup>. Dabei variiert die Selektivität über einen

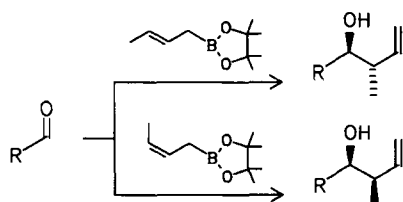
weiten Bereich: Die Beispiele in Schema 23 gehören zu denen mit überdurchschnittlich guter Selektivität.



Schema 23.

### 2.2.3. Crotylboronsäureester

Von den Crotylboronsäureestern sind sowohl die *Z*- als auch die *E*-Isomere zugänglich. Sie addieren sich mit hoher einfacher Diastereoselektivität an Aldehyde (Schema 24)<sup>[10,52,53]</sup>. Bei der Addition an  $\alpha$ -chirale Aldehyde zeigte sich eine – im Vergleich zu den Allylboronsäureestern – erhöhte Cram-Selektivität der *E*-Crotylboronsäureester, während *Z*-Crotylboronsäureester generell bevorzugt das anti-Cram-Diastereomer bildeten<sup>[54]</sup>, wenn auch oft nur in geringem Überschuß. Da Boronsäureester einzähnige Lewis-Säuren sind, ist in keinem Fall die Aldehyd-Konformation durch Chelatisierung vorfixiert.



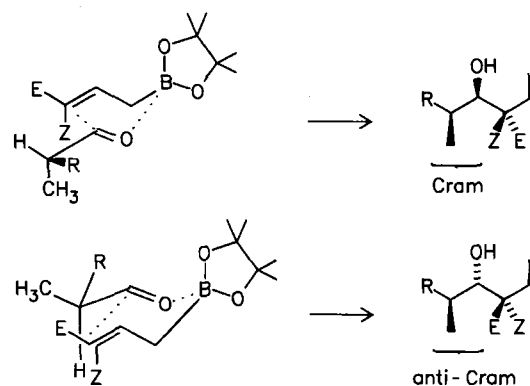
Schema 24.

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse machen zum ersten Mal unzweifelhaft deutlich, daß bei ein und demselben chiralen Aldehyd nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Richtung der asymmetrischen Induktion vom achiralen Reaktionspartner bestimmt werden kann.

Tabelle 1. Cram/anti-Cram-Selektivität bei der Addition von Boronsäureestern an  $\alpha$ -chirale Aldehyde.

Boronsäure- ester	Aldehyd			
		49 : 51	95 : 5	9 : 91
		61 : 39	89 : 11	22 : 78
		79 : 21	98 : 2	40 : 60
		79 : 21	94 : 6	41 : 59
		62 : 38	83 : 17	30 : 70

Dies tritt ein, wenn in einem späten, kompakten Übergangszustand – so bei der Addition der Allylboronsäureester an Aldehyde – sterische Wechselwirkungen über die neu zu knüpfende Bindung hinweg energetisch den für die 1,2-asymmetrische Induktion maßgeblichen sterischen Wechselwirkungen ähnlich werden. Im Prinzip bedeutet dies eine Kontrolle der Stereoselektivität durch *achirale* Reagentien! Diese Daten ermöglichten es erstmals, die für die asymmetrische Induktion maßgebliche Konformation der Aldehyd-Seitenkette im Übergangszustand der Allylboronsäureester-Addition experimentell auszuloten<sup>[54]</sup>. Die günstigsten Übergangszustände sind in Schema 25 wieder gegeben.



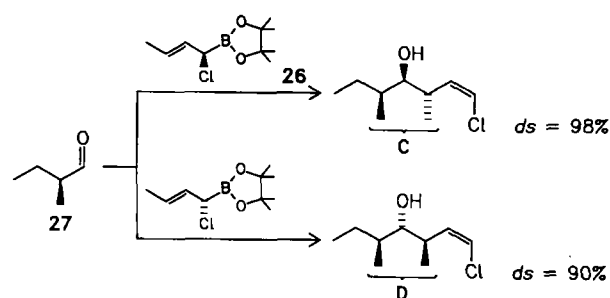
Schema 25. Mit E und Z sind die Substituentenpositionen für eine *E*- bzw. *Z*-konfigurierte Doppelbindung bezeichnet.

Im Hinblick auf die Synthese der Stereotriaden folgt aus diesen Befunden, daß mit *E*-Crotylboronsäureestern häufig gute bis sehr gute Selektivitäten zugunsten von **24** erreicht werden können, während mit den *Z*-Crotylboronsäureestern eine meist nur mäßige Selektivität zugunsten von **25** resultiert. Um also mit dieser Methode nicht nur



Schema 26.

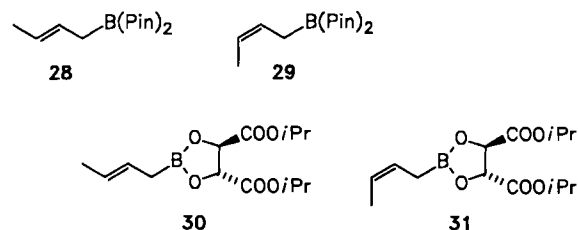
die Stereotriade C, sondern auch die anderen Stereotriaden zu erhalten, sind wie bei der Aldoladdition nach wie vor chirale Reagentien erforderlich. Aus diesem Grund wurden chirale  $\alpha$ -substituierte Crotylboronsäureester wie **26** entwickelt<sup>[55]</sup>. Mit ihnen ließ sich z. B. am Aldehyd **27** das Prinzip der reagenskontrollierten Stereoselektivität er-



Schema 27.

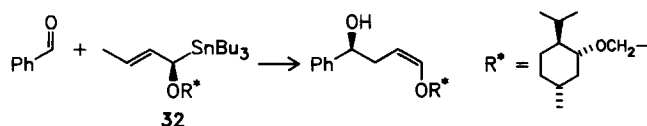
neut demonstrieren, doch erreichte die von **26** ausgehende asymmetrische Induktion mit ca. 30:1 noch nicht den wünschenswerten Bereich von größer 100:1. Deshalb werden derzeit andere  $\alpha$ -chirale *E*-Crotylboronsäureester auf ihre Eignung geprüft.

Weitere Crotyl-Bor-Verbindungen, die vorteilhaft eingesetzt werden können, sind die Crotylborane **28** und **29** von H. C. Brown et al.<sup>[56]</sup> sowie die chiral modifizierten Crotylboronsäureester **30** und **31** von W. R. Roush et al.<sup>[52,53]</sup>,



Schema 28.

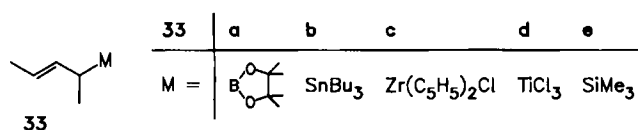
von denen jeweils beide Enantiomere verfügbar sind. Auch hier wird sich noch zeigen müssen, wie nahe diese Reagentien dem wünschenswerten Selektivitätsbereich von größer 100:1 kommen. Die Nützlichkeit  $\alpha$ -chiraler Crotyl-Metall-Reagentien wurde auch an der Zinnverbindung **32** gezeigt, die thermisch bei 130°C mit Benzaldehyd zu einem einheitlichen, *anti*-konfigurierten Produkt reagierte<sup>[57]</sup>.



Schema 29.

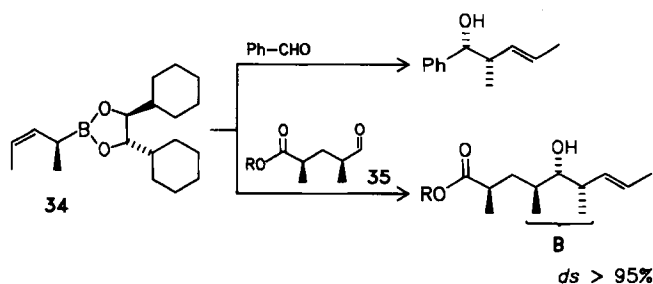
### 2.3. Pentenyl-Metall-Verbindungen

Pentenyl-Metall-Verbindungen **33** haben schon von vornherein ein Chiralitätszentrum in  $\alpha$ -Stellung zum Me-



Schema 30.

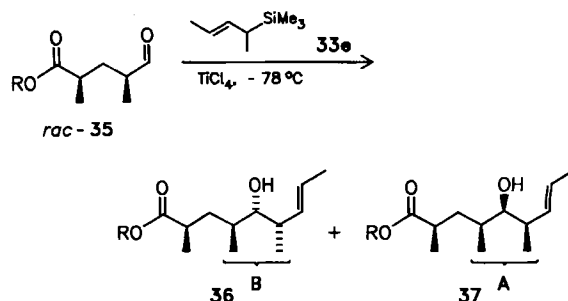
tall, das für eine Steuerung bei der Addition an Aldehyde genutzt werden könnte. Dies gelang uns auch mit dem *Z*-Pentenylboronsäureester **34**, der bei der Addition an Benzaldehyd eine asymmetrische Induktion von 99% *ee* ergab<sup>[58]</sup> und den Aldehyd **35** gezielt in die Verbindung mit der Stereotriade **B** überführte. Leider ist die von dem



Schema 31.

**34** entsprechenden *E*-Pentenylboronsäureester **33a** ausgehende asymmetrische Induktion gering.

Auch bei der Umsetzung von *rac*-**35** mit racemischem **33b-d** unter Lewis-Säure-Katalyse streuten die Diastereoselektivitäten zugunsten einzelner Stereotriaden stark<sup>[59]</sup>. Für die Umsetzung mit racemischem **33e** wurde eine hohe Selektivität zugunsten von **36** (Stereotriade **B**) angegeben<sup>[60]</sup>. Dieselbe Reaktion auf den enantiomerenreinen Aldehyd **35** angewendet, ergab die beiden Stereoisomere **36** und **37** im Verhältnis 1:1<sup>[58]</sup>.

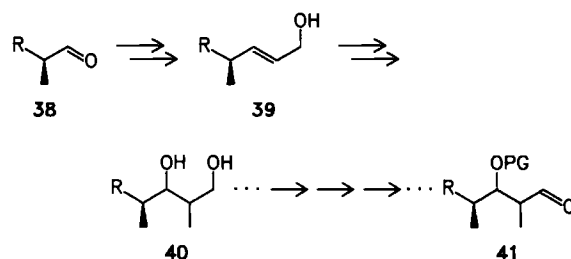


Schema 32.

Dies zeigt, daß jedes Enantiomer von **35** spezifisch zu einem der Produkte führt, die Diastereoselektivität der Reaktion also prinzipiell reagenskontrolliert ist. Dies überrascht aufgrund der Ergebnisse von Umsetzungen anderer  $\alpha$ -chiraler Crotylsilane mit Aldehyden<sup>[61]</sup> nicht.

### 3. Gerüstaufbau und Aufbau der Stereozentren in getrennten Schritten

Als nächstes seien Verfahren besprochen, bei denen zunächst das Kohlenstoffgerüst unter Kettenverlängerung vergrößert wird; dabei wird als prochirale Gruppe eine C=C-Bindung geschaffen. Die diastereotopen Seiten dieser C=C-Bindung werden dann so funktionalisiert, daß eine der gesuchten Stereotriaden resultiert. Auch diese Verfahren sind so angelegt, daß sie im Prinzip repetitiv ausgeführt werden können (Schema 33, **41** könnte wieder als Edukt **38** verwendet werden).

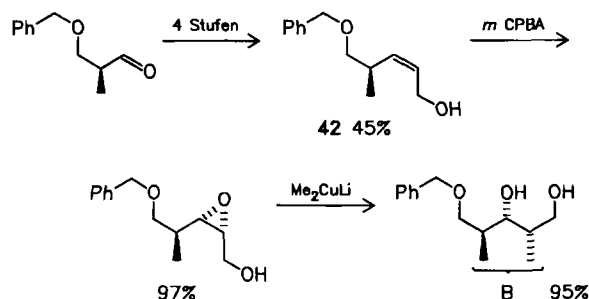


Schema 33. Wichtig für diese Sequenz ist, daß das Olefin ausschließlich *Z*- oder *E*-konfiguriert gebildet wird.

Da aber nunmehr die Kettenverlängerung und der Aufbau der Stereozentren zwei getrennte Schritte sind, resultieren zwangsläufig längere Sequenzen als die Reaktionsfolgen des Abschnitts 2. Im ersten Kettenverlängerungsschritt muß eine Doppelbindung einheitlicher Prochiralität, d. h. nur *E*- oder nur *Z*-konfiguriert aufgebaut werden. Dafür stehen z. B. in der Wittig-Reaktion oder analogen Verfahren leistungsfähige Methoden zur Verfügung<sup>[62,63]</sup>.

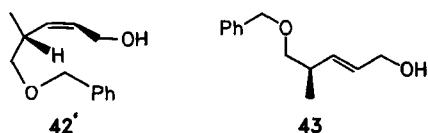
### 3.1. Epoxidierung

Die isomerenreinen Olefine, z. B. **39** aus **38**, können unter Ausnutzung der asymmetrischen Induktion durch das vorhandene Chiralitätszentrum funktionalisiert, z. B. epoxidiert werden. Das Epoxid läßt sich dann regioselektiv durch Cuprate unter Inversion an C-2 zu Verbindungen **40** öffnen. Schema 34 zeigt eine typische Sequenz<sup>[64]</sup>.



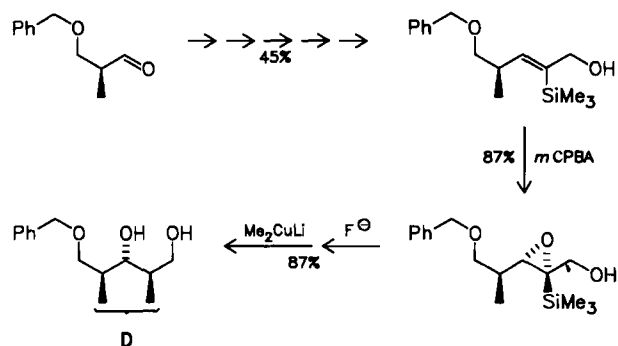
Schema 34. *m*CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure.

Der Schlüssel zur hohen Diastereoselektivität bei der Epoxidierung des Olefins ist die *Z*-Konfiguration der Doppelbindung. Diese ermöglicht praktisch nur die Konformation **42'** für **42**, durch die die Position der Benzyl-oxygruppe auf einer Seite der Doppelbindung festgelegt ist. Da die *m*-Chlorperbenzoesäure über eine Koordination an die Benzyl-oxygruppe herangeführt wird, wird **42** selektiv epoxidiert. Wenn man von den *E*-Allylalkoholen **43** ausgeht, ist die Situation nicht so günstig, da hier keine Vorzugskonformation die Position der Benzyl-oxygruppe relativ zur Doppelbindung festlegt. Daher wird **43** unselektiv epoxidiert<sup>[64]</sup>.



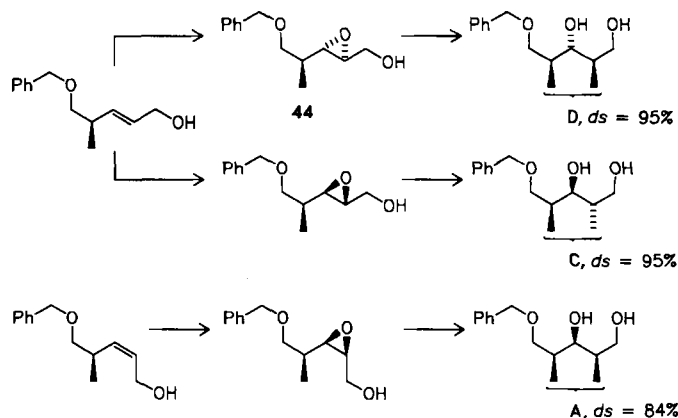
Schema 35.

Diese Situation läßt sich dadurch verbessern, daß man temporär einen Substituenten, z. B.  $\text{Me}_3\text{Si}$ , in die *Z*-Position des Olefins einführt. Jetzt gelingt die Epoxidierung wieder mit hoher Diastereoselektivität (Schema 36)<sup>[65]</sup>. Allerdings wird die Zahl der Reaktionsschritte erhöht.



Schema 36.

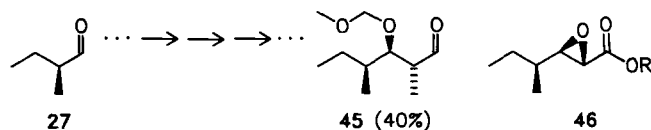
Günstiger ist es daher, die Doppelbindung unter Ausnutzung einer reagenskontrollierten Stereoselektivität, d. h. einer vom Reagens ausgehenden asymmetrischen Induktion, zu epoxidieren (Sharpless-Epoxidierung<sup>[23]</sup>). Auf diese Weise konnten drei (A, C und D) der vier Stereotriaden in Ausbeuten von ca. 80% erhalten werden (Schema 37)<sup>[66]</sup>.



Schema 37.

Die vierte Stereotriade (**B**) ist durch eine vom Edukt ausgehende asymmetrische Induktion (siehe Schema 34) zugänglich. Darüber hinaus wurde eine Methode entwickelt, mit der sich eine Verbindung des Typs **44** dadurch in die Stereotriade **B** umwandeln ließ<sup>[67]</sup>, daß die vorhandene  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe zur Methylgruppe reduziert wurde und die als Cuprat eingeführte  $\text{C}_1$ -Einheit die Oxidationsstufe eines Aldehyds hatte.

Die repetitive Kettenverlängerung **38** → **41** ermöglicht die Synthese aller vier Stereotriaden mit hoher Diastereoselektivität und ist damit am flexibelsten, erfordert aber sehr viele Schritte<sup>[68]</sup>. Dies ist auch dadurch bedingt, daß in den Zwischenprodukten **40** die OH-Gruppen an primären und sekundären Kohlenstoffatomen differenziert werden müssen. Bei einer Avermectin-Synthese waren so für die „einfache“ Verlängerung **27**–**45** acht Stufen nötig, die immerhin mit 40% Ausbeute bewältigt werden konnten<sup>[69]</sup>.

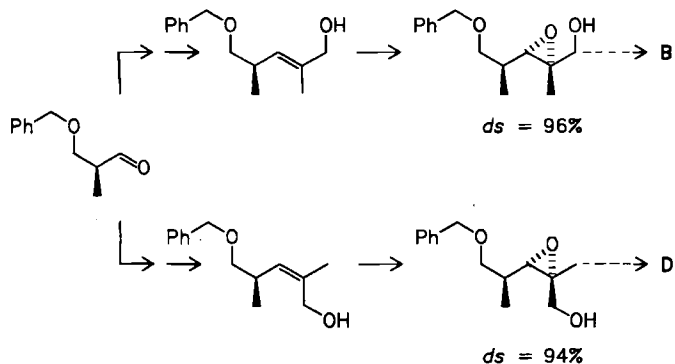


Schema 38.

Die Differenzierung der Hydroxygruppen wäre einfacher, wenn die Epoxidöffnung nicht am Epoxyalkohol, sondern an der Epoxycarbonsäure oder an den Epoxyestern **46** vorgenommen würde<sup>[70]</sup>.

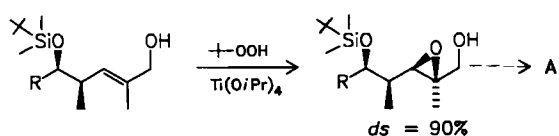
Statt eine Methylgruppe mit Dimethylcuprat einzuführen (siehe Schema 36), kann man alternativ die Methylgruppe auch bei der Kettenverlängerung einbringen (Schema 39)<sup>[65]</sup>. Da nun in jedem Fall ein zum chiralen Rest *Z*-ständiger Substituent an der Doppelbindung existiert, ist die vom vorhandenen Chiralitätszentrum ausgehende asymmetrische Induktion groß, wobei wieder die Benzyl-oxygruppe die Persäure nur von einer Seite an die Doppelbindung heranführt. Nimmt man statt des Benzylrests eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe





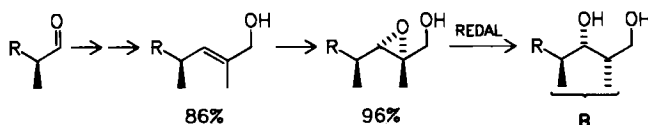
Schema 39.

(*t*BuMe<sub>2</sub>Si), schirmt diese die eine Seite der Doppelbindung ab, so daß bei gleicher Ausgangskonformation – und einem anderen Epoxidierungsagens – nunmehr die andere Seite der Doppelbindung epoxidiert werden kann (Schema 40)<sup>[71]</sup>.



Schema 40.

Um aus den trisubstituierten Epoxiden die Stereotriaden **A**, **B** oder **D** zu erhalten, müssen die Epoxide regioselektiv hydrierend geöffnet werden. Dafür hat sich Natriumhydridbis(2-methoxyethoxy)aluminat (REDAL) bewährt (zur Verwendung von AlH<sub>3</sub> siehe <sup>[72]</sup>). Diese Sequenz (Schema 41) wurde z. B. bei einer Synthese von Protomycinolid angewendet<sup>[73]</sup>, bei der die Regioselektivität der Epoxidspaltung 9 : 1 betrug.



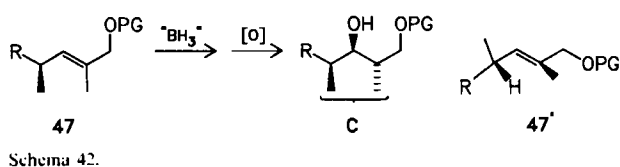
Schema 41.

Fazit: Synthesen über die Epoxidierung von C=C-Bindungen sind hinsichtlich der stereochemischen Steuerung zuverlässig und vielseitig, bedingen aber eine hohe Stufenzahl.

### 3.2. Hydroborierung oder Hydrosilylierung

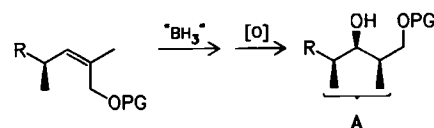
Die Epoxidierung einer Doppelbindung und anschließende Reduktion mit REDAL ist aber nur eine Möglichkeit der regioselektiven Addition von Wasser an eine C=C-Bindung. Die Standardmethode für eine anti-Markovnikoff-Addition ist die Hydroborierung. Daher interessierte, ob eine Hydroborierung von Substraten der Art **47** mit ausreichender asymmetrischer Induktion durch das vorhandene Chiralitätszentrum erreicht werden kann.

Es ergab sich, daß allein die unterschiedliche Raumerfüllung der Gruppen R und CH<sub>3</sub> (vgl. **47'**) das Ausmaß der asymmetrischen Induktion bestimmt, die von 3 : 1 bis 8 : 1 variierte<sup>[17, 64, 66, 74]</sup>. Diese von Kishi et al. entwickelte Reaktionsfolge wurde dann von ihm in der Synthese von Rifa-



Schema 42.

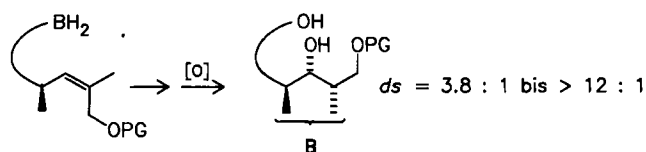
mycin S eingesetzt<sup>[2]</sup>. Bei veränderter Prochiralität – Z-Konfiguration der Doppelbindung – konnte man entsprechend mit Selektivitäten von 2.5 : 1 bis 12 : 1 zur Stereotriade **A** gelangen (Schema 43)<sup>[17, 64]</sup>.



Schema 43.

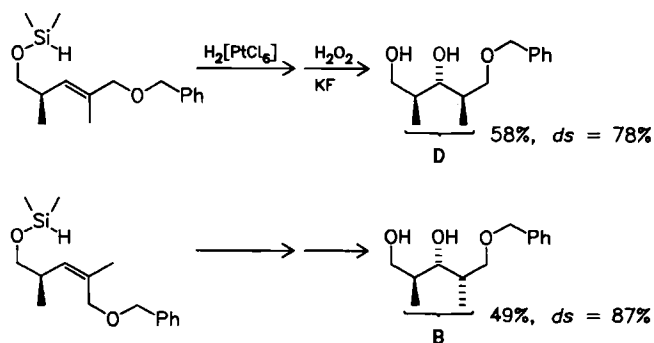
Insgesamt würde man sich in den meisten Fällen eine höhere Diastereoselektivität bei der Hydroborierung wünschen. Es verwundert daher, daß bisher nicht von der Möglichkeit der doppelten Stereodifferenzierung durch Einsatz chiraler Hydroborierungsagentien<sup>[75]</sup> Gebrauch gemacht wurde.

Die Diastereoselektivität der Hydroborierung kann man aber auch dadurch erhöhen, daß man die Reaktion nicht inter-, sondern intramolekular ausführt (Schema 44). Durch das Anknüpfen des Hydroborierungsagens an den Rest R erreicht man weiterhin, daß nunmehr die andere Seite der Doppelbindung angegriffen wird<sup>[76, 77]</sup>.



Schema 44.

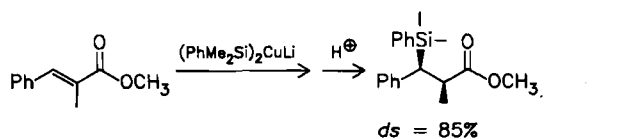
Entsprechendes gilt für die intramolekulare Hydrosilylierung (Schema 45). Dabei werden durch die oxidative Spaltung der C–Si-Bindung je nach Prochiralität der ein-



Schema 45.

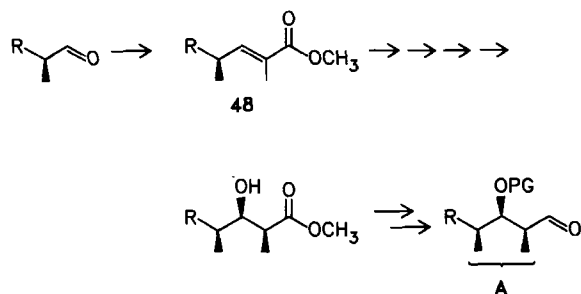
gesetzten Doppelbindung die Stereotriaden **D** oder **B** zugänglich<sup>[78]</sup>. Hier lassen sich gute bis sehr gute (20 : 1)-Selektivitäten erreichen.

Während bei der Hydrosilylierung die C–Si- und die C–H-Bindung in einem Zug gebildet werden, ist es auch möglich, diese beiden Bindungen sequenziell aufzubauen. Die akzeptable Diastereoselektivität der Reaktionsfolge von Schema 46<sup>[79]</sup> könnte als Basis für eine iterative Kettenverlängerung unter Bildung der Stereotriade A dienen.



Schema 46.

Die Stereozentren würden hierbei durch eine Folge von 1,2-asymmetrischen Induktionen aufgebaut, wobei im ersten Schritt wieder der Größenunterschied von R und CH<sub>3</sub> in 48 bei festgelegter Konformation (vgl. 47' in Schema 42) maßgeblich sein sollte.



Schema 47. Die vier Schritte zur Addition von Wasser an die C=C-Bindung von 48 entsprechen denen von Schema 46.

Auch mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Verfahren erfordert der iterative Aufbau von Stereotriaden allerdings wegen der oft notwendigen Schutzgruppenmanipulationen eine erhebliche Stufenzahl.

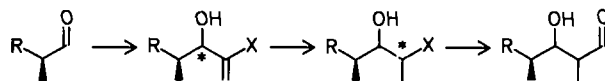
#### 4. Sequenzen zum schrittweisen Aufbau der beiden neuen Stereozentren

Das letzte Beispiel in Abschnitt 3.2 zeigte schon, daß die beiden neu zu bildenden Stereozentren auch schrittweise aufgebaut werden können. Da bei derartigen Verfahren in jedem Einzelschritt die Probleme der asymmetrischen Induktion gelöst werden müssen, erscheint dieses Vorgehen zunächst ungünstiger. Die folgenden Beispiele zeigen jedoch, daß das nicht notwendigerweise sein muß, ja daß sich vergleichsweise kurze Reaktionsfolgen zum iterativen Aufbau der Stereotriaden finden ließen.

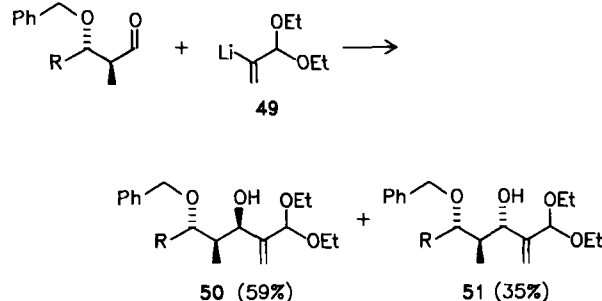
##### 4.1. Vinylierung/Hydrierung

Wenn man sich für diese schrittweise Synthese entscheidet, liegt es nahe, die jeweils benachbarten Stereozentren unter 1,2-asymmetrischer Induktion aufzubauen (Schema

48). Dieser Weg wurde bisher mit 49<sup>[80]</sup> als Acrolein-d<sup>2</sup>-Syntheseäquivalent mehrmals realisiert<sup>[81]</sup>.

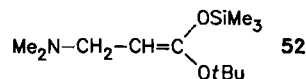


Schema 48. X = latente Aldehydgruppe.



Schema 49.

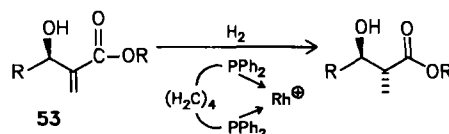
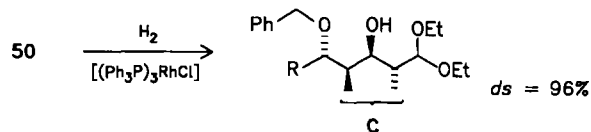
Allerdings ist die Cram-Selektivität im ersten Schritt wenig befriedigend. Da aber ein breites Spektrum an Acrolein- und Acrylsäureester-d<sup>2</sup>-Bausteinen<sup>[82]</sup> zur Verfügung steht, sollten darunter auch solche zu finden sein, die eine hohe Cram/anti-Cram-Selektivität aufweisen (vgl. z. B. <sup>[83]</sup>). Dies könnte auch mit entsprechenden Ketenacetalen wie 52 unter Mukaiyama-Bedingungen erreicht wer-



Schema 50.

den<sup>[84]</sup>. Da die genannten d<sup>2</sup>-Bausteine alle achiral sind, ist die Stereoselektivität allein vom Ausmaß der asymmetrischen Induktion durch den chiralen Aldehyd bestimmt<sup>[11]</sup>.

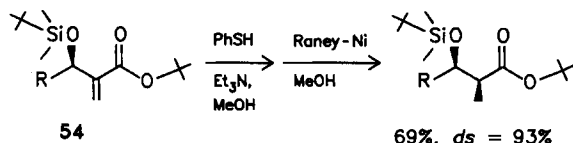
Im zweiten Schritt muß mit der Hydrierung der Doppelbindung (z. B. von 50 oder 51) das letzte Stereozentrum der Stereotriade aufgebaut werden. Hier zeigt sich, daß gerade beim Cram-Diastereomer 50 eine Rhodium-katalysierte Hydrierung hoch *anti*-selektiv verläuft<sup>[81]</sup>, während beim anti-Cram-Diastereomer 51 die Stereoselektivität streute<sup>[85]</sup>. Auch die Rhodium-katalysierte Hydrierung von



Schema 51.

Acrylaten des Typs 53 ist im allgemeinen hoch *anti*-selektiv. Die Selektivität läßt sich notfalls durch chirale Kataly-

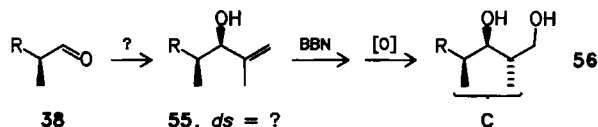
satoren oder durch den Einsatz der Menthylester steigern<sup>[86]</sup>. Eine hohe Stereoselektivität im ersten Schritt vorausgesetzt, werden auf diese Weise generell Stereotriaden des Typs C zugänglich. Interessant ist dann die Beobachtung von Scolastico et al.<sup>[83]</sup>, daß die Addition von Thiophenol an Acrylsäureester des Typs 54 und anschließende Entschwefelung gerade das andere Stereoisomer ergab. Dies sollte zusammen mit der in diesem Abschnitt beschriebenen Kettenverlängerung den selektiven Aufbau der Stereotriade A ermöglichen.



Schema 52.

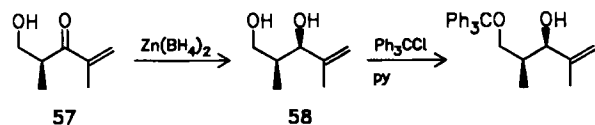
#### 4.2. Vinylierung/Hydroborierung

Eine verwandte Reaktionssequenz bestünde in einer diastereoselektiven Propenylierung<sup>[87]</sup> des chiralen Aldehyds 38 zu 55, wobei über die erzielbare Diastereoselektivität keine direkten Informationen vorliegen. Der zweite Schritt,



Schema 53.

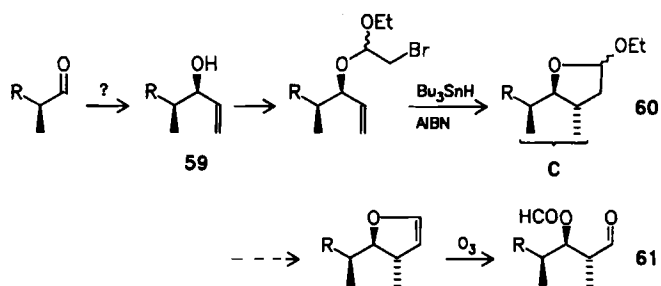
die Hydroborierung zu 56<sup>[88]</sup> ergibt dagegen mit sehr hoher Diastereoselektivität die Stereotriade C<sup>[89,90]</sup>. Ein Schutz der OH-Gruppe in 55 verringert die Diastereoselektivität<sup>[72]</sup>. Auch die anderen Stereotriaden sind – über mehrstufige Sequenzen – aus einer Startverbindung des Typs 55 dargestellt worden<sup>[5]</sup>. Dabei erkannte man in der Reduktion von 57 mit  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  zu 58<sup>[5]</sup> einen weiteren Weg, um von einer  $\alpha$ -chiralen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure letztlich zu Zwischenprodukten des Typs 55 zu gelangen.



Schema 54.

#### 4.3. Vinylierung/Cyclisierung

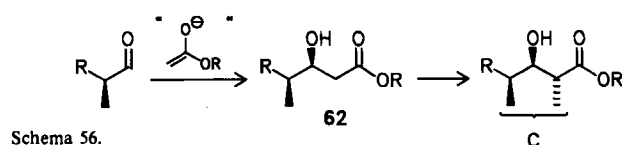
Eine ganz andere Spielart ist die Reaktionssequenz von Schema 55, die bisher noch nicht zum iterativen Aufbau der Stereotriade C eingesetzt wurde. Als erster Schritt müßte eine Cram-selektive Vinylierung<sup>[87,91]</sup> des Ausgangsaldehyds zu 59 realisiert werden. Die weitere Umwandlung in 60 durch radikalische Cyclisierung verläuft mit hoher ( $ds > 95\%$ ) *anti*-Selektivität<sup>[89,92]</sup>. Danach könnten weitere Umfunktionalisierungen den gesuchten Aldehyd 61 mit der Stereotriade C ergeben.



Schema 55. AIBN = Azobisisobutyronitril.

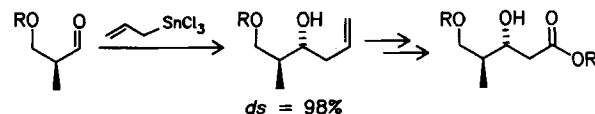
#### 4.4. Acetatenolat-Addition/Frater-Alkylierung

Beim Verfahren von Abschnitt 4.3 war der zweite Schritt eine stereoselektive C-C-Verknüpfung unter Bildung der Hauptkette. Ebenso ist eine C-C-Verknüpfung unter Anfügung der Methylgruppe denkbar (Schema 56).



Schema 56.

Allerdings ist hier der erste Schritt problematisch, da gut steuernde achirale<sup>[18]</sup> oder chirale<sup>[93]</sup> Acetatenolat-Äquivalente rar sind. Der erste Schritt müßte gegebenenfalls anders<sup>[94,95]</sup> verwirklicht werden. Beispielsweise käme eine chelatkontrollierte Allylierung von  $\beta$ -Alkoxyaldehyden in Frage (Schema 57)<sup>[45]</sup> (zur Nicht-Chelat-Kontrolle siehe<sup>[96]</sup>).



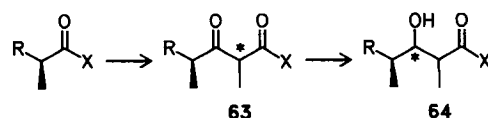
Schema 57.

Der zweite Teil der Reaktionsfolge ist dagegen gut belegt: Die Methylierung des  $\beta$ -Hydroxy-esters 62 gelingt nach Überführung in das Dianion mit guter ( $ds \geq 90\%$ ) *anti*-Selektivität nach Frater et al.<sup>[94,97]</sup>. Eine analoge Sequenz, die hier von Interesse ist, beschrieben Oppolzer et al.<sup>[95]</sup>.

Die in den Abschnitten 4.3 und 4.4 vorgestellten Verfahren sind zwar weitgehend auf die Bildung der Stereotriade C beschränkt, benötigen aber zur iterativen Kettenverlängerung nur vier bis fünf Stufen.

#### 4.5. Acylierung/Reduktion

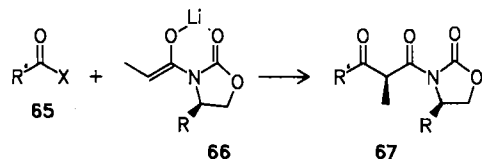
Für den schrittweisen Aufbau der Stereozentren bleibt noch die umgekehrte Folge (Schema 58), bei der im ersten Schritt das entferntere Stereozentrum (\* in 63) festgelegt und erst im zweiten Schritt das nunmehr mittelständige



Schema 58. X z. B. = Oxazolidinon-Rest.

Zentrum (\* in **64**) aufgebaut wird. Dieses Vorgehen erscheint auf den ersten Blick wenig sinnvoll, da im ersten Schritt kaum mit einer großen 1,3-asymmetrischen Induktion durch das im Edukt vorhandene Stereozentrum zu rechnen ist. Gerade dies verlangt aber nach einer Kontrolle der Stereoselektivität durch das Reagens und macht daher möglicherweise alle vier Stereotriaden zugänglich. Da darüber hinaus das markierte Stereozentrum \* in **63** von zwei Carbonylgruppen flankiert ist, erscheint eine rasche Epimerisierung unvermeidlich. Glücklicherweise gibt es Gruppen X, die in **63** aus stereoelektronischen Gründen eine Enolisierung verhindern. Schließlich benutzt auch die Natur bei der Biogenese der polyketiden Naturstoffe eben diese Sequenz, wobei als Gruppe X der S-Coenzym-A-Rest fungiert. Diese iterative Kettenverlängerung wäre kurz und würde überdies auf der Oxidationsstufe von Säure-Derivaten verlaufen (nicht auf der von Aldehyden wie in den bisher besprochenen Verfahren), was zusätzliche Vorteile brächte. Kurzum, beim genaueren Hinsehen könnte das in Schema 58 skizzierte Verfahren ein attraktiver Weg sein, um einfach und gezielt zu den gesuchten Stereotriaden zu gelangen.

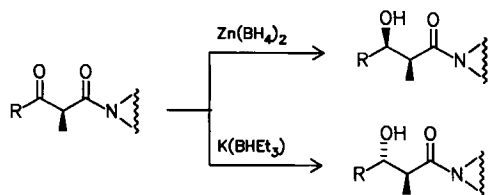
Wie sieht das in der Realität aus? Die Lithiumenolate **66** lassen sich durch Säurechloride (**65**, X=Cl) mit einer asymmetrischen Induktion von ca. 95% sauber zu **67** acylieren<sup>[99]</sup>. Je nach der Konfiguration der steuernden Oxazolidinongruppe in **66** sind damit beide Konfigurationen am



Schema 59. X z. B. = Cl.

neuen Stereozentrum in **63** ansteuerbar. Das spezielle  $\beta$ -Dicarbonylsystem von **67** übersteht schwach basische und schwach saure Bedingungen ohne Epimerisierung<sup>[100]</sup>. Eine Anwendung zur iterativen Kettenverlängerung setzt Acylierungsmittel **65** voraus, bei deren Synthese, Handhabung und Umsetzung das  $\alpha$ -Chiralitätszentrum nicht epimerisiert. Es zeichnet sich ab, daß hierzu unter anderem die von Weinreb et al.<sup>[101]</sup> eingeführten *N*-Methoxyamide **65**, X = N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, geeignet sind<sup>[102]</sup>.

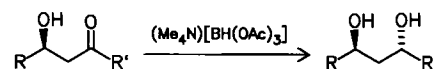
Die so erhaltenen  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -oxocarbonsäure-Derivate **63** lassen sich dann im zweiten Schritt der Reaktionsfolge mit Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> stereoselektiv reduzieren (Schema 60)<sup>[103]</sup>. Dabei werden unter Chelat-Kontrolle *syn*-konfigurierte  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylcarbonsäure-Derivate erhalten. Dies führt ausgehend von den Zwischenprodukten **63** gerade zu den Stereotriaden A und B, die auch durch Aldoladdition



Schema 60.

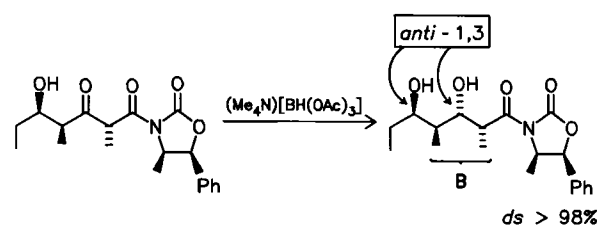
(siehe Abschnitt 2.1) unter Kontrolle der Stereoselektivität durch das Reagens zugänglich sind. Insofern wäre eine *anti*-selektive Reduktion von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -oxoestern viel wertvoller. Diese wurde kürzlich mit Kalium-triethylhydridoborat erreicht<sup>[104]</sup>. Damit sollte auch der Aufbau der Stereotriaden C und D auf diesem Weg möglich werden.

Eine andere Art der Steuerung basiert auf der Beobachtung, daß bei der Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen eine 1,3-Induktion durch das die Hydroxygruppe tragende Stereozentrum möglich ist. So entstehen bei der Reduktion mit Triacetoxyhydridoborat *anti*-1,3-Diole (Schema 61)<sup>[105]</sup>.



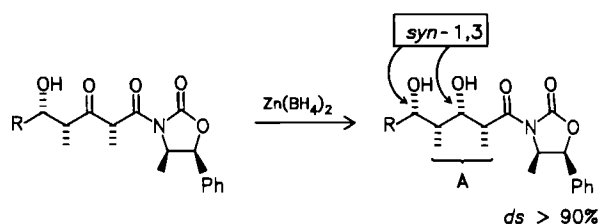
Schema 61.

Eine  $\delta$ -ständige Hydroxygruppe an einem  $\beta$ -Dicarbonylsystem kann damit die stereochemische Steuerung bei der Reduktion übernehmen (Schema 62)<sup>[105, 106]</sup>.



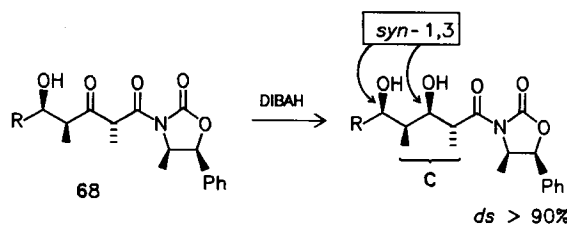
Schema 62.

Dagegen sollten Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)<sup>[107]</sup> bei der Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketonen zu *syn*-1,3-Diolen führen. Das Beispiel von Schema 63<sup>[100]</sup> läßt offen, ob die Steuerung von der  $\beta$ -Hydroxycar-



Schema 63.

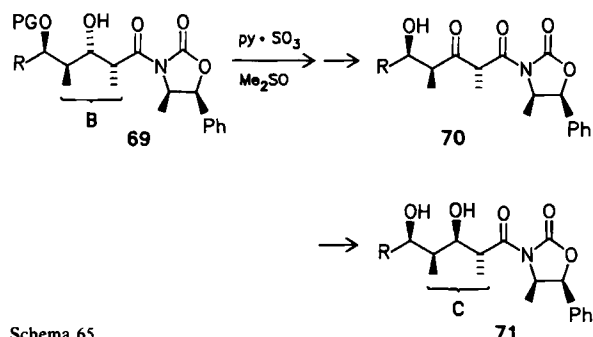
bonylgruppe oder von der Methylgruppe der  $\beta$ -Dicarbonyl-Einheit ausgeht. Daß die erstgenannte Steuerung über die zweitgenannte gewinnt, zeigt die Reduktion von **68** mit DIBAH (Schema 64)<sup>[100]</sup>. Daraus läßt sich folgern, daß unter Ausnutzung der 1,3-Induktion durch eine  $\delta$ -ständige Hydroxygruppe nicht nur die Stereotriade C, sondern wahrscheinlich auch die Stereotriade D aufbaubar sein sollte.



Schema 64.

## 5. Interkonversion von Stereotriaden

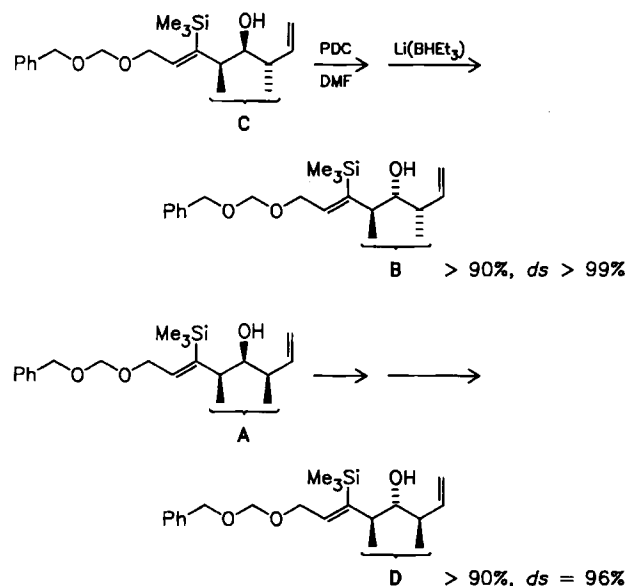
Die Reduktion von **68** mit DIBALH eröffnet die Möglichkeit, z. B. von dem durch direkte Aldoladdition zugänglichen (siehe Abschnitt 2.1) **69** mit der Stereotriade **B** durch Oxidation zu **70** zu gelangen, aus dem dann **71** mit der Stereotriade **C** erhalten werden könnte. In der Tat ge-



Schema 65.

lingt die Oxidation solcher ( $\beta$ -Hydroxyacyl)oxazolidinone zu den entsprechenden  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen ohne Epimerisierung am mittelständigen Stereozentrum<sup>[98]</sup>.

In einem anderen Fall wurde eine Umwandlung der Stereotriaden **C** in **B** sowie **A** in **D** durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz erreicht (Schema 66)<sup>[44]</sup>. Für die hohe



Schema 66. PDC = Pyridiniumdichromat, DMF = Dimethylformamid.

Diastereoselektivität bei der Reduktion ist die Anwesenheit der raumerfüllenden (entfernbarer<sup>[48, 108]</sup>) Me<sub>3</sub>Si-Gruppe sicherlich günstig<sup>[109, 110]</sup>, aber nicht unbedingt nötig<sup>[109]</sup>. Während die bisher genannten Interkonversionen nur in einer Richtung durchführbar sind, ermöglicht die Mitsunobu-Reaktion<sup>[111]</sup> prinzipiell die beiderseitige Interkonversion<sup>[112]</sup> der Stereotriaden **C** und **B** sowie **A** und **D**. Davon ist aber meines Wissens noch nicht Gebrauch gemacht worden. Auf diese Möglichkeit kann man dann angewiesen sein, wenn z. B. bei der Aldoladdition ein Aldehyd mit großer asymmetrischer Induktion eingesetzt wird und diese mit der Kontrolle der Stereoselektivität durch das Reagens überkompensiert werden soll. In dieser Situation wird die Aldoladdition zwangsläufig sehr langsam, so daß Nebenreaktionen dominieren können. Daher dürfte es

in einem solchen Fall günstiger sein, eine an der OH-Gruppe epimere Stereotriade unter Ausnutzung der großen asymmetrischen Induktion des Aldehyds aufzubauen und in einem zweiten Schritt die Konfiguration an dem die OH-Gruppe tragenden Kohlenstoffatom zu invertieren.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

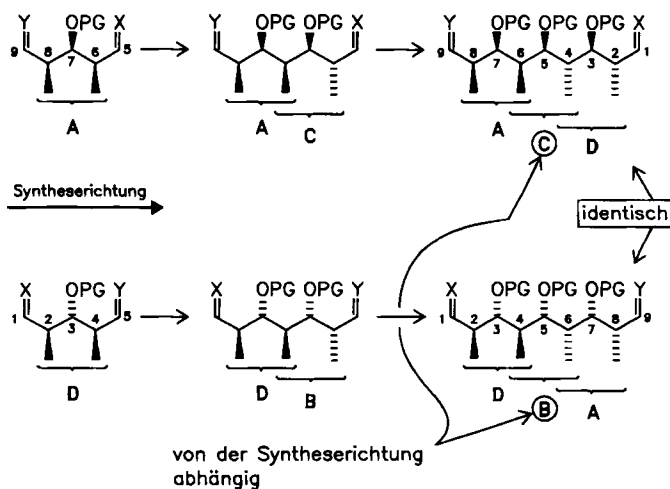
Der Umfang der geschilderten Ergebnisse macht deutlich, daß dieses Gebiet der stereoselektiven Synthese in nur wenigen Jahren weitgehend entwickelt worden ist, so daß dem Chemiker, der die Synthese polyketider Naturstoffe angehen will, nunmehr ein ausreichendes Methodenarsenal zur Verfügung steht. Die Zusammenfassung in Tabelle 2 zeigt aber auch, daß nicht alle Stereotriaden gleichermaßen gut zugänglich sind.

Tabelle 2. Übersicht über die Methoden zur Herstellung der Stereotriaden A-D.

Methode	A	B	C	D
2.1	+	+	[a]	
2.2.1	+	[a]		
2.2.2			+	
2.2.3		[a]	+	[a]
2.3	[a]	+		
3.1	+	+	+	+
3.2	+	[b]	+	[b]
4.1	[a]		+	
4.2, 4.3, 4.4			+	
4.5	+	+	+	
5		+	[a]	[a]

[a] Wenige Beispiele oder oft geringe Diastereoselektivität. [b] Nur bei bestimmten strukturellen Gegebenheiten im Substrat.

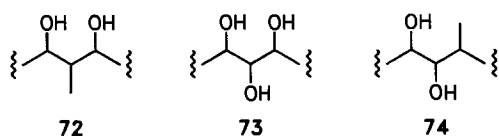
Daher ist es wichtig zu wissen, daß bei der Synthese polyketider Naturstoffe über derartige repetitive Verfahren die entstehenden Stereotriaden auch von der Syntheserichtung abhängen können (Schema 67): Zwar ergeben sich die symmetrischen Stereotriaden **A** und **D** unabhängig davon, ob man die Kette von links nach rechts oder umgekehrt aufbaut. Dagegen sind die Stereotriaden **B** und **C** von der Aufbaurichtung des Moleküls abhängig.



Schema 67. HC=X, HC=Y = reale oder latente Aldehydgruppe.

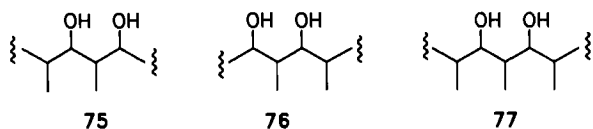
Die größere Zahl an Methoden zum Aufbau der Triade C könnte also für die Wahl der Syntheserichtung ausschlaggebend sein. Die vorgestellten Methoden sind sicherlich nicht gleichwertig. Am besten ausgereift sind die in Abschnitt 2.1 beschriebenen Methoden der Aldoladdition mit chiralen Enolaten zur Gewinnung der Stereotriaden A und B. In den anderen Fällen muß man sich zwischen hoher Stereoselektivität und Vielseitigkeit, aber großer Stufenzahl einerseits (Epoxidierung prochiraler Olefine, Abschnitt 3.1) und mäßiger bis guter Stereoselektivität bei niedriger Stufenzahl andererseits entscheiden.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur stereoselektiven Synthese ist noch in vollem Gange, so daß die noch unbefriedigenden Resultate in Tabelle 2 (a) mit der Zeit wahrscheinlich verbessert und die Lücken gefüllt werden. Wichtiger ist jedoch, daß hier Prinzipien verdeutlicht wurden, mit denen man die Synthese von Molekülen mit langen Sequenzen von Stereozentren angehen kann. Das Herausstellen der Stereotriaden A–D erweist sich dann als willkürlich: Genausogut könnte man in einer Übersicht die neu entwickelten Methoden zur Synthese der jeweils vier Diastereomere des Typs **72**<sup>[88, 112–114]</sup>, **73**<sup>[23, 115]</sup> oder **74**<sup>[6, 11, 116]</sup> behandeln.



Schema 68.

Ja, auch die Beschränkung auf die Synthese von Stereotriaden als Etappen bei der Synthese größerer Moleküle war nur zunächst zweckmäßig; sie ist keineswegs bindend. Hier warten jeweils acht Stereotetraden z.B. der Strukturen **75** und **76** auf die Entwicklung spezifischer Synthesemethoden.



Schema 69.

Für einige wenige wurden bereits eindrucksvolle Zugangswege entwickelt<sup>[117]</sup>. Sogar die Reise auf direkter Route zu einigen der sechzehn Stereopentaden der Struktur **77** hat bereits begonnen<sup>[100, 106, 117, 118]</sup>. Hier wird in diesem Jahrzehnt ein neuer Kontinent der stereoselektiven Synthese erschlossen werden.

Eingegangen am 19. Dezember 1986 [A 622]

- [1] R. B. Woodward in A. Todd (Hrsg.): *Perspectives of Organic Chemistry*, Wiley, New York 1956, S. 155.  
 [2] Methynolid: S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 3513; Erythronolid B: E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *ibid.* **100** (1978) 4620; Erythromycin A: 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. Filiri, 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. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *ibid.* **103** (1981) 3215; Rifamycin S: Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **53** (1981) 1163.  
 [3] Siehe beispielsweise I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **41** (1985) 3569.  
 [4] Y. Oikawa, T. Nishi, H. Itaya, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1987.  
 [5] T. Nakata, M. Fukui, H. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron* **40** (1984) 2225.  
 [6] J. Mulzer, L. Authenrieth-Ansorge (Berlin), persönliche Mitteilung; J. Mulzer, *Vortrag auf der ORCHEM-Konferenz*, Bad Nauheim 1986.  
 [7] M. Nakata, H. Takao, Y. Ikeyama, T. Sakai, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **54** (1981) 1749.  
 [8] H. Seto, H. Akao, K. Furihata, N. Otake, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 2667; vgl. E. J. Corey, J. W. Ponder, *ibid.* **25** (1984) 4325.  
 [9] C. H. Heathcock in J. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, New York 1984, S. 111.  
 [10] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **94** (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 555; Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles* **18** (1982) 357.  
 [11] Vgl. M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **96** (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 556.  
 [12] D. A. Evans, J. V. Nelsen, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1.  
 [13] C. Gennari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, *Tetrahedron* **40** (1984) 4059.  
 [14] S. Masamune in B. M. Trost, C. R. Hutchinson (Hrsg.): *Organic Synthesis, Today and Tomorrow*, Pergamon, Oxford 1981, S. 197.  
 [15] Für weitere Beispiele siehe [16, 17].  
 [16] D. W. Brooks, R. P. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 4991.  
 [17] G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 259.  
 [18] A. I. Meyers, R. D. Walkup, *Tetrahedron* **41** (1985) 5089.  
 [19] C. Gennari, M. G. Beretta, A. Bernardi, G. Moro, C. Scolastico, R. Todeschini, *Tetrahedron* **42** (1986) 893.  
 [20] D. V. Patel, F. VanMiddlesworth, J. Donaubaue, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 4603.  
 [21] C. H. Heathcock, L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1667.  
 [22] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2290.  
 [23] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **97** (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 1.  
 [24] D. A. Evans, J. Bartoli, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 807.  
 [25] D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 2876.  
 [26] Y. Nagao, T. Inoue, K. Hashimoto, Y. Hagiwara, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1419.  
 [27] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartoli, *Pure Appl. Chem.* **53** (1981) 1109.  
 [28] S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5521.  
 [29] D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **15** (1982) 23; R. Baker, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3311.  
 [30] Y. Tamaru, Y. Amino, Y. Furukawa, M. Kagotani, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 4018; S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, P. Warner, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 2125; M. Hiram, S. Masamune, *ibid.* **1979**, 2225; A. I. Meyers, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 2501.  
 [31] T. H. Chan, T. Aida, P. W. K. Lau, V. Gorys, D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4029; C. Gennari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, *ibid.* **26** (1985) 797.  
 [32] M. C. Pirrung, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 1727.  
 [33] T. Tschamber, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 621; siehe auch F. Sato, M. Kusakabe, T. Kato, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1331; Y. Kitano, M. Kusakabe, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.* **1986**, 523.  
 [34] Y. Kobayashi, H. Uchiyama, H. Kanbara, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 5541.  
 [35] S. Masamune, T. Sato, B. M. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 8279.  
 [36] C. Palazzi, L. Colombo, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1735.  
 [37] A. I. Meyers, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **40** (1984) 2309.  
 [38] G. Helmchen, U. Leikauf, I. Tauber-Knöpfl, *Angew. Chem.* **97** (1985) 874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 874.  
 [39] W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1699.  
 [40] S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Askin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1246.

- [41] S. Danishefsky, N. Kato, D. Askin, J. F. Kerwin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 360; S. Danishefsky, K.-H. Chao, G. Schulte, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4650; S. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* 19 (1986) 59.
- [42] G. E. Keck, D. E. Abbott, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1883.
- [43] N. Nakajima, T. Hamada, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4645.
- [44] K. Suzuki, E. Katayama, K. Tomooka, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3707.
- [45] Siehe [42] und G. E. Keck, D. E. Abbott, E. P. Boden, E. J. Enholm, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3927.
- [46] Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama, *Tetrahedron* 40 (1984) 2239.
- [47] J. M. Coxon, S. J. van Eyk, P. J. Steel, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6121.
- [48] K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5221.
- [49] T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 561; C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1685; S. F. Martin, C. Gluchowski, C. L. Campbell, R. C. Chapman, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2512.
- [50] M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2343.
- [51] D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartoli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4957.
- [52] W. R. Roush, R. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 294; W. R. Roush, A. D. Palkowitz, *ibid.* 109 (1987) 953; W. R. Roush, A. D. Palkowitz, M. A. J. Palmer, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 317.
- [53] W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3422.
- [54] R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* 119 (1985) 3966.
- [55] R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Angew. Chem.* 98 (1986) 186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 189.
- [56] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5919; vgl. auch H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 319.
- [57] V. J. Jephcote, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 800; vgl. auch D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* 98 (1986) 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 160.
- [58] K. Ditrich, T. Bube, R. Stürmer, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1016; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1028; K. Ditrich, T. Bube, R. W. Hoffmann, unveröffentlicht.
- [59] Y. Yamamoto, K. Taniguchi, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1429.
- [60] C. Santelli-Rouvier, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4371.
- [61] T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4962.
- [62] J. M. Takacs, M. A. Helle, F. L. Seely, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1257; W. C. Still, C. Gennari, *ibid.* 24 (1983) 4405.
- [63] M. R. Johnson, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4347.
- [64] M. R. Johnson, T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4343.
- [65] I. Hasan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4229, siehe auch H. Tomioka, T. Suzuki, K. Oshima, H. Nozaki, *ibid.* 23 (1982) 3387.
- [66] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* 37 (1981) 3873.
- [67] Vgl. beispielsweise B. H. Lipshutz, H. Kotsuki, W. Lew, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4825.
- [68] D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5239.
- [69] S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dubé, P. J. Hodges, C. André, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2776.
- [70] Vgl. J. M. Chong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4683; J. Mulzer, O. Lammer, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2178.
- [71] M. Isobe, M. Kitamura, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 221.
- [72] Y. Oikawa, T. Nishi, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 7.
- [73] M. Honda, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3857.
- [74] C. H. Heathcock, E. T. Jarvi, T. Rosen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 243.
- [75] H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5074; S. Masamune, B. M. Kim, J. S. Petersen, T. Sato, S. J. Veenstra, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4549.
- [76] D. J. Morgans, Jr., *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3721.
- [77] W. C. Still, K. R. Shaw, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3725.
- [78] K. Tamao, T. Nakajima, R. Sumiya, H. Arai, N. Higuchi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6090.
- [79] W. Bernhard, I. Fleming, D. Waterson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 28; I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *ibid.* 1984, 29; H.-F. Chow, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 397.
- [80] J. Ficini, J. C. Depeyaz, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4797; J. P. Marino, J. S. Farina, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3213.
- [81] M. Nakata, K. Toshima, T. Kai, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 3457 und frühere Arbeiten dieser Gruppe.
- [82] Siehe beispielsweise H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3849, zit. Lit.
- [83] A. Bernardi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4442.
- [84] C. Scolastico in Società di Chimica Italiana (Hrsg.): *Horizons in Selective Organic Synthesis* (Referateband der Ischia Advanced School of Organic Chemistry II, Ischia, Italien) 1986, S. 44.
- [85] M. Nakata, H. Enari, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 3283.
- [86] J. M. Brown, I. Cutting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 578; J. M. Brown, I. Cutting, P. L. Evans, P. J. Maddox, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3307; J. M. Brown, *Angew. Chem.* 99 (1987) 169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 190.
- [87] Vgl. auch K. Mead, T. L. Macdonald, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 422; W. C. Still, J. A. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1035.
- [88] W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2487.
- [89] E. Nakai, E. Kitahara, N. Sayo, Y. Ueno, T. Nakai, *Chem. Lett.* 1985, 1725.
- [90] D. J.-S. Tsai, M. M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3915.
- [91] Siehe beispielsweise M. Tsukamoto, H. Iio, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4471.
- [92] G. Stork, R. Mook, Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3741; Y. Ueno, O. Moriya, K. Chino, M. Watanabe, M. Okawara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 1351, zit. Lit.
- [93] M. Braun, *Angew. Chem.* 99 (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 24; M. Braun, R. Devant, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2191; Y. Nagao, S. Yamada, T. Kumagai, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1418; Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2391.
- [94] M. Hiram, T. Nakamine, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5281.
- [95] W. Oppolzer, R. J. Mills, W. Pachinger, T. Stevenson, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1542.
- [96] M. T. Reetz, K. Kessler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1079; Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6411.
- [97] G. Frater, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2825; G. Frater, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* 40 (1984) 1269.
- [98] D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1155.
- [99] Y. Ito, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 6015.
- [100] D. A. Evans in Società di Chimica Italiana (Hrsg.): *Horizons in Selective Organic Synthesis* (Referateband der Ischia Advanced School of Organic Chemistry II, Ischia, Italien) 1986, S. 48.
- [101] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3815.
- [102] J. A. Turner, W. S. Jacks, *Vortrag beim 192nd Am. Chem. Soc. Meet.* 1986, Abstract No. ORGN 219.
- [103] T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1641; Y. Ito, M. Yamaguchi, *ibid.* 24 (1983) 5385; T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 338.
- [104] Y. Ito, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4643; vgl. M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 8294.
- [105] D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5939.
- [106] D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2476.
- [107] S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3009.
- [108] F. Sato, Y. Tanaka, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 165.
- [109] K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2479.
- [110] F. Sato, M. Kusakabe, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1130; F. Sato, M. Kusakabe, T. Kato, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1331; K. Suzuki, T. Ohkuma, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 861.
- [111] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
- [112] Vgl. G. Stork, S. D. Rychnovsky, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 767.
- [113] Siehe beispielsweise S. Thaisrivongs, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7407.
- [114] D. B. Collum, W. C. Still, F. Mohamadi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2094.
- [115] S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1352.
- [116] G. E. Keck, E. P. Boden, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1879.
- [117] S. Danishefsky, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6647.
- [118] S. J. Danishefsky, D. C. Myles, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 862.