

Neue Wege zur Nutzung von Aminosäuren als chirale Bausteine in der organischen Synthese

Von Manfred T. Reetz *

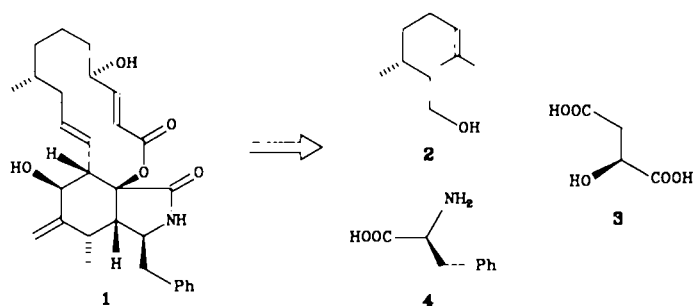
Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Am Stickstoff recht unterschiedlich geschützte α -Aminosäuren lassen sich in die entsprechenden α -Aminoaldehyde racemisierungsfrei überführen. Wählt man die richtigen Schutzgruppen, z. B. zwei Benzylreste am Stickstoffatom, so sind Grignard-artige Reaktionen, Aldol- und Me_3SiCN -Additionen sowie Hetero-Diels-Alder-Reaktionen erstmals unter hoher Nicht-Chelat-Kontrolle möglich. Fällt die Diastereoselektivität gering aus, so bieten sich z. B. Titan-Reagentien an. Die Umkehrung der Diastereoselektivität gelingt durch gezielte Variation von Schutzgruppe und Reagens. Auch im Falle von α -Aminoaldehyden sind „Schutzgruppen-Tuning“, „Metall-Tuning“ und „Liganden-Tuning“ sehr nützlich. Durch Wittig-Reaktion können die α -Aminoaldehyde in elektronenarme γ -Aminoolefine umgewandelt werden, die ihrerseits stereoselektive Cuprat-, Michael- und Cycloadditionen eingehen.

Neue synthetische
Methoden (85)

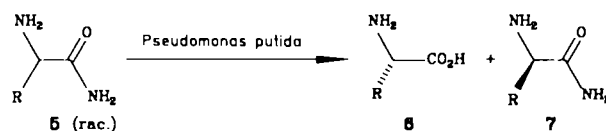
1. Einführung und Zielsetzung

Schon lange nutzt man chirale, nicht-racemische Naturstoffe als Bausteine in der organischen Synthese, so auch Aminosäuren^[1]. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die von Stork et al.^[2] beschriebene Synthese von Cytochalasin B **1**, in der



gleich drei Naturstoffe, nämlich L-Phenylalanin **4**, L-Äpfelsäure **3** und (+)-Citronellol **2** im Produkt eingebaut werden.

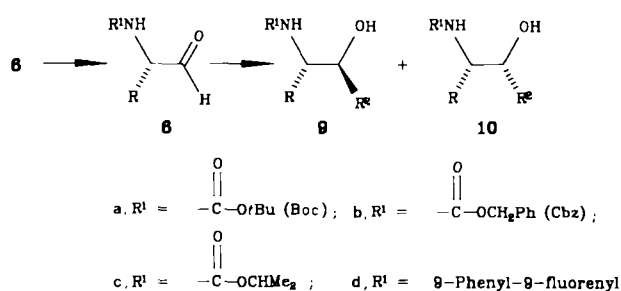
Nahezu alle gängigen L-Aminosäuren wurden schon bei Synthesen, allerdings in jeweils recht unterschiedlicher Weise, verwertet^[1]. Diese Strategie ist um so interessanter geworden, als die Anzahl nicht-racemischer Aminosäuren durch effiziente enzymatische Verfahren, asymmetrische Synthesen und Trennverfahren deutlich erweitert wurde^[3]. Heute stehen dem Synthetiker nicht nur viele natürliche und synthetische L-Aminosäuren zur Verfügung, sondern auch die enantiomeren D-Formen. Als Beispiel für ein besonders effizientes enzymatisches „Trennverfahren“ sei die Hydrolyse von Aminosäureamiden durch die Amino-peptidase *Pseudomonas putida* erwähnt^[4]. Danach wird ein racemisches Gemisch von Aminosäureamiden **5** in die leicht trennbaren L-Aminosäuren **6** und D-Aminosäureamide **7** überführt, und zwar mit nahezu



[*] Prof. Dr. M. T. Reetz
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, W-3550 Marburg
Neue Anschrift:
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, W-4330 Mülheim a. d. Ruhr

100% Stereoselektivität bei ungewöhnlich großer Substratvariation.

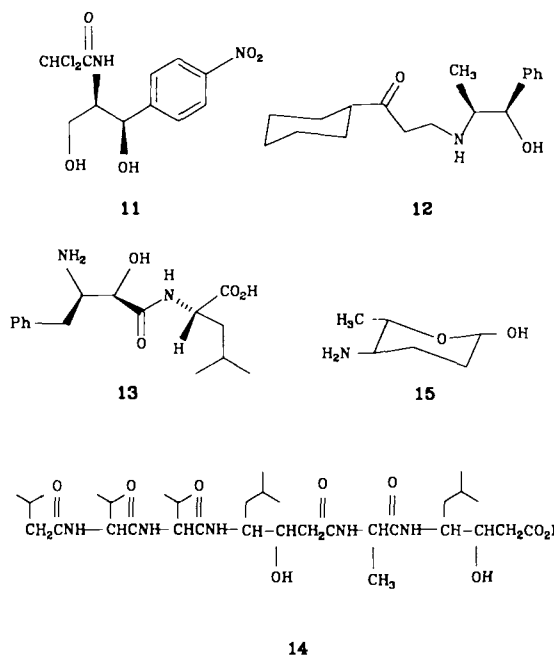
Neben der Darstellung von Wirk- und Naturstoffen aus Aminosäuren ist in den letzten Jahren eine weitere Zielsetzung deutlich geworden: Die Entwicklung von stereoselektiven Synthesemethoden zur Umwandlung von Aminosäuren in für Synthesen attraktive Substanzklassen. Die bisherigen Bemühungen galten insbesondere der Darstellung von β -Aminoalkoholen **9/10** aus geschützten α -Aminoaldehyden **8**, die ihrerseits aus den entsprechenden Aminosäuren zugänglich sind^[5]. Trotz einzelner Erfolge^[5] konnten jedoch keine allgemein anwendbaren Methoden erarbeitet werden. So addieren beispielsweise Grignard-Reagentien sowie Lithiumenolate an α -Aminoaldehyde **8** mit *tert*-Butoxycarbonyl- (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Cbz)-Schutzgruppen in der Regel unter Bildung von 1:1- oder 2:1-Diastereomergemischen **9/10**^[5]. Erfreuliche Ausnahmen bilden Additionen an spezielle α -Aminoaldehyde **8**, z. B. aus Serin (siehe Abschnitt 3), oder Reaktionen von einzelnen α -Aminoaldehyden mit speziellen Agentien zur Darstellung bestimmter Naturstoffe^[5].



Erschwerend kommt hinzu, daß viele derart geschützte α -Aminoaldehyde zur Racemisierung neigen, so daß sie in kalten Lösungsmitteln gehandhabt und rasch nach ihrer Darstellung umgesetzt werden müssen^[5]. Die sehr sperrige 9-Phenyl-9-fluorenyl-Schutzgruppe verleiht zwar den Aldehyden **8d** Konfigurationsstabilität bei Raumtemperatur, Grignard- und Aldol-Additionen verlaufen jedoch unter Bildung von 2:1-Gemischen der Diastereomere **9d/10d**^[6].

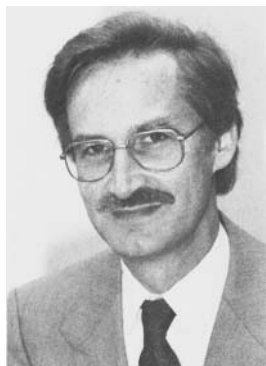
Das Fehlen von stereoselektiven Methoden ist bedauerlich, denn β -Aminoalkohole sind eine pharmazeutisch und biologisch interessante Verbindungsklasse. Häufig weisen sie selbst eine bestimmte Aktivität auf, so z. B. das Antibiotikum Chloramphenicol **11**^[7], in anderen Fällen kommen sie als Bestandteil von Wirk- und/oder Naturstoffen vor, z. B. im

Herzmittel Alifedrin **12**^[8], im Amino-peptidase-B-Inhibitor Bestatin **13**^[9], im blutdrucksenkenden Renin-Inhibitor Pepstatin **14** und in synthetischen Analoga^[10], in Aminosukern^[11], z. B. Tolyposamin **15**, sowie in Sphingolipiden^[11] und Alkaloiden^[12].

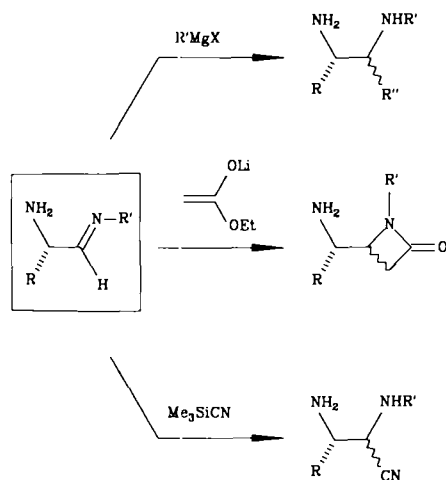


Im ersten Teil dieses Fortschrittsberichts werden Methoden beschrieben, wonach α -Aminoaldehyde (und α -Aminoketone) wahlweise in die eine oder andere diastereomere Form von β -Aminoalkoholen überführt werden können. Dabei werden sowohl Grignard- und Aldol-Additionen, als auch Cyanhydrin- und Epoxid-bildende Reaktionen von Me_3SiCN bzw. Schwefel-Yliden sowie Hetero-Diels-Alder-Reaktionen berücksichtigt. Der Schwerpunkt liegt auf neueren eigenen Arbeiten. Über die Arbeiten zu diesem Thema bis 1988 wurde erst kürzlich zusammenfassend berichtet^[5].

Eine weitere, ebenfalls aus α -Aminoaldehyden oder Aminosäuren potentiell zugängliche Substanzklasse sind die vicinalen Diamine. Im Gegensatz zu den vielen bekannten Reaktionen von α -Aminoaldehyden wurden die analogen, in Schema 1 skizzierten C-C-Verknüpfungen mit α -Aminoaldehyden erst vor kurzem erprobt. Die ersten Ergebnisse werden im Abschnitt 5 zusammengefaßt.

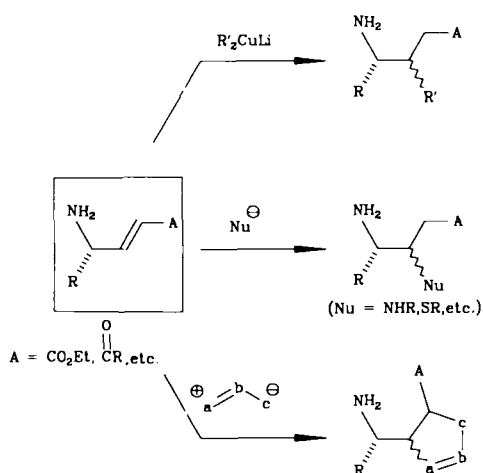


Manfred T. Reetz, geboren 1943 in Hirschberg/Schlesien, studierte Chemie in den USA (Washington University/St. Louis und University of Michigan) und promovierte 1969 bei U. Schöllkopf an der Universität Göttingen. Nach einer Postdoc-Zeit in Marburg bei R. W. Hoffmann habilitierte er sich dort 1974 mit einer Arbeit über dyotrope Umlagerungen. Von 1978 bis 1980 war er C3-Professor in Bonn und von 1980 bis 1991 C4-Professor an der Universität Marburg. Seit Sommer 1991 ist er Direktor am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Zu den Schwerpunkten seiner Forschung zählt die Entwicklung neuer Synthesemethoden in der Organischen Chemie, insbesondere die Darstellung neuer metallorganischer Reagentien zur chemo- und stereoselektiven C-C-Verknüpfung. Weitere Forschungsinteressen gelten der Peptidchemie, der molekularen Erkennung und der Polymerchemie.



Schema 1. Reaktionen von α -Aminoaldehyden (Schutzgruppe weggelassen).

Schließlich werden stereoselektive Reaktionen von elektronenarmen γ -Aminoolefinen erwähnt, die aus den jeweiligen α -Aminoaldehyden durch Wittig-Reaktionen zugänglich sind (Schema 2). Wie in Abschnitt 6 dargestellt, bietet diese Substanzklasse ebenfalls präparativ interessante Möglichkeiten.

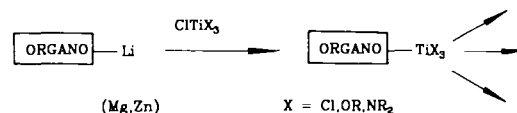


Schema 2. Reaktionen von elektronenarmen γ -Aminoolefinen (Schutzgruppe weggelassen).

2. Methoden

Welche Methoden stehen dem Synthetiker zur Verfügung, um die in der Einleitung skizzierten C-C-Verknüpfungen stereoselektiv und racemisierungsfrei durchführen zu können? Da die meisten hier diskutierten Reaktionen metallorganische Agentien involvieren, ist zunächst die Wahl des Metalls („Metall-Tuning“) und der Liganden („Liganden-Tuning“) zu treffen. So können unselektive klassische „Carbanionen“ ummetalliert werden, z. B. mit Titanierungsagentien CITiX_3 (Schema 3)^[13]. Dabei entstehen neue metallorganische Agentien RTiX_3 , deren elektronische und sterische Eigenschaften von der Natur der Liganden X am Metall abhängen. So sind die Chloride RTiCl_3 besonders Lewis-sauer, eine Eigenschaft, die z. B. bei chelat-kontrollierten Reaktionen von chiralen α - und β -Alkoxyaldehyden ausschlaggebend ist^[14]. Dabei werden intermediäre Chelate gebildet, die

von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen werden^[14]. Dagegen erhöhen Alkoxy- und Aminoliganden die Elektronendichte am Metall sowie die Größe der Agentien mit dem Ergebnis, daß Verbindungen des Typs $\text{RTi}(\text{OiPr})_3$ und $\text{RTi}(\text{NEt}_2)_3$ nicht mehr zur Chelatisierung befähigt sind. In einigen Fällen ist dann das stereochemische Ergebnis die im Rahmen des Felkin-Anh-Modells^[15] verständliche sogenannte Nicht-Chelat-Kontrolle^[14]. Die Methode ist jedoch nicht so allgemein wie die Chelat-Steuerung, denn die Zahl der Freiheitsgrade von freien Aldehyden ist größer als die von komplexierten Formen.



Schema 3. Steuerung der Carbanionen-Selektivität durch Titanierung.

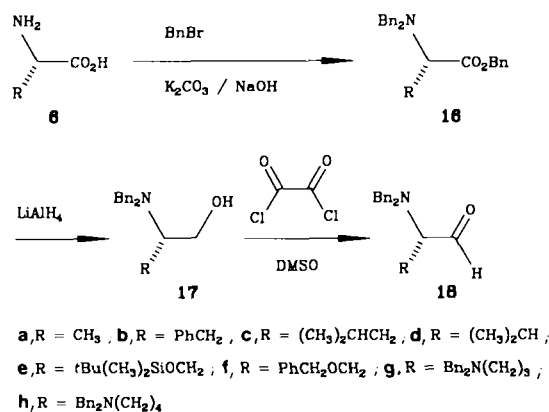
Die bisher sichtbar gewordenen Möglichkeiten und Grenzen der Titanchemie bei diesen und anderen Synthesezielen haben dazu geführt, daß auch andere Metalle in ähnlicher Weise erprobt wurden^[16], obgleich systematische Studien über Ligandeneffekte noch ausstehen. Ein in dieser Hinsicht besonders wertvolles Metall ist das Cer, denn die Ummetallierung von Grignard- und Organolithium-Verbindungen mit CeCl_3 führt zu Agentien des Typs RCeCl_2 , die sich insbesondere bei der chemoselektiven Addition an enolisierbare Ketone bewährt haben^[16].

Eine weitere und bislang vernachlässigte Steuerungsmöglichkeit bietet die Wahl der Schutzgruppe einer umzusetzenden polyfunktionellen Verbindung^[17]. Im folgenden wird gezeigt, daß ein solches „Schutzgruppen-Tuning“ eine dritte und außerordentlich nützliche Methode bei der Optimierung einer stereoselektiven Reaktion sein kann. Entscheidend ist häufig die richtige Kombination von Metall-Liganden und Schutzgruppen.

3. Darstellung und Reaktionen von α -Aminoaldehyden

3.1. Additionen unter Nicht-Chelat-Kontrolle

Beim Versuch, die im vorigen Abschnitt beschriebenen Additionen an die traditionell geschützten α -Aminoaldehyde



Schema 4. Bn = Benzyl, DMSO = Dimethylsulfoxid.

8 durch Verwendung von Organotitan-Agentien diastereoselektiv zu gestalten, wurden nur sporadisch positive Ergebnisse erzielt^[18]. In der Hoffnung auf einen positiven Schutzgruppeneffekt wurden doppelt geschützte Vertreter hergestellt, insbesondere *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18**^[19].

Die leicht zugänglichen Aldehyde **18** sind in Substanz bei Raumtemperatur konfiguratativ stabil und somit leicht handhabbar^[19]. Die eigentliche Überraschung ergab sich bei der Reaktion mit Grignard- und Organolithium-Agentien. In nahezu allen Fällen wurde eine Diastereoselektivität von > 90% zugunsten der nicht-chelat-kontrollierten Addukte **20** beobachtet (Tabelle 1)^[19]. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil keine chelatisierungsbedingte Einschränkung von Freiheitsgraden beteiligt sein kann. Lediglich das sehr reaktive Allylmagnesiumchlorid führt zu 1:3-Diastereomergemischen (vgl. Tabelle 1, Nr. 12). Dieser Schönheitsfehler läßt sich durch Titanierung mit $\text{CITi}(\text{NEt}_2)_3$ beseitigen (Nr. 13, 16). Auch bei Reaktionen von Cupraten und Organocer-Verbindungen gilt Nicht-Chelat-Kontrolle (Nr. 6 bzw. 7), wenngleich die Diastereoselektivität etwas geringer ausfällt. Cyanhydrin-bildende Reaktionen lassen sich mit $\text{Me}_3\text{SiCN}/\text{ZnBr}_2$ allgemein realisieren (vgl. Nr. 8)^[20]. Auch hier erweisen sich die *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18** als Glücksfall, denn Cyanhydrin-bildende Reaktionen von Boc-geschützten Aldehyden **8a** verlaufen völlig unselektiv^[9b, 21]. Die Produkte sind Schlüsselverbindungen beim Aufbau von komplizierteren Verbindungen, z. B. von Bestatin **13**, Epibestatin, Amastatin und Epiamastatin^[9b, 21]. Obwohl die Reaktionsbedingungen entweder recht basisch oder Lewis-sauer sind, verlaufen die in Tabelle 1 angegebenen C-C-Verknüpfungen ohne Racemisierung.

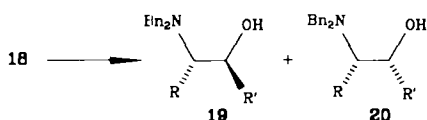
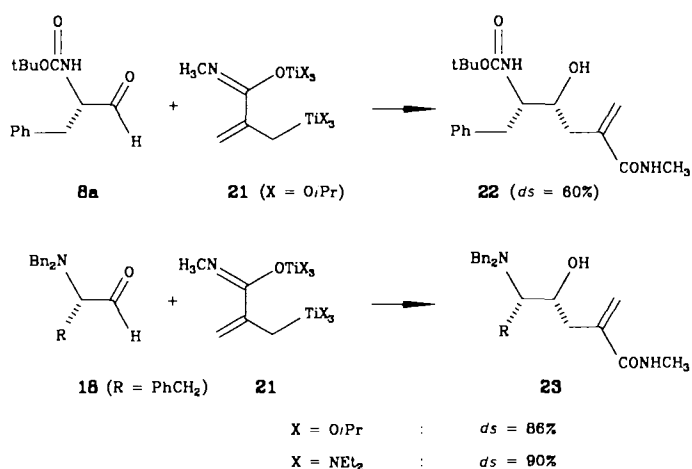


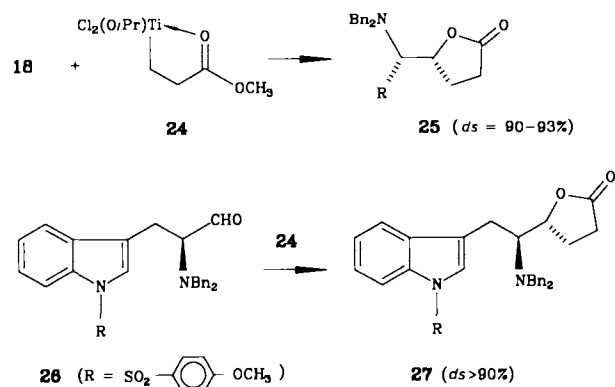
Tabelle 1. Typische Beispiele für nicht-chelat-kontrollierte Additionen an Aldehyde **18** [**18**–**20**, **22**] (C_3H_5 steht für Allyl).

Nr.	Aldehyd	Reagens	Ausb. [%]	19:20
1	18a	CH_3MgI	87	5:95
2	18a	$\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OiPr})_3$	78	3:97
3	18a	PhMgBr	85	3:97
4	18a	EtMgBr	85	5:95
5	18a	$t\text{BuLi}$	88	< 3: > 97
6	18a	$(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$	80	25:75
7	18a	CH_3CeCl_2	70	10:90
8	18a	$\text{Me}_3\text{SiCN} \cdot \text{ZnBr}_2$	74	5:95
9	18b	CH_3MgI	85	8:92
10	18b	PhMgBr	84	3:97
11	18b	$\text{PhC}\equiv\text{CLi}$	72	< 4: > 96
12	18b	$\text{C}_3\text{H}_5\text{MgCl}$	82	28:72
13	18b	$\text{C}_3\text{H}_5\text{Ti}(\text{NEt}_2)_3$	81	7:93
14	18c	CH_3MgI	85	10:90
15	18c	PhMgBr	84	3:97
16	18c	$\text{C}_3\text{H}_5\text{Ti}(\text{NEt}_2)_3$	81	3:97
17	18d	CH_3MgI	87	5:95
18	18d	PhMgBr	69	9:91
19	18d	2-Thienyl	85	< 5: > 95
20	18d	$\text{Me}_3\text{SiCN} \cdot \text{ZnBr}_2$	81	5:95
21	18e	$n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{MgBr}$	77	6:94
22	18f	PhMgBr	78	7:93
23	18f	$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{MgBr}$	79	< 5: > 95
24	18g	CH_3MgI	62	6:94
25	18g	EtMgBr	70	8:92
26	18h	CH_3MgI	76	4:96

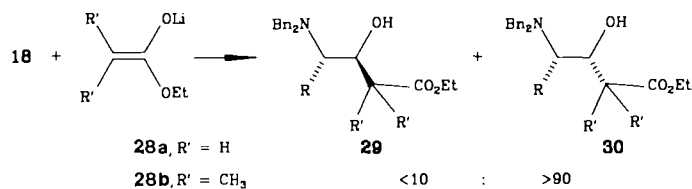
Während man das billige, in der Natur vorkommende Norephedrin bei der Darstellung des Alifedrins **12** sicherlich nicht durch synthetisches Material ersetzen würde, besteht doch die Möglichkeit, mit der hier beschriebenen Methode substituierte Aryl- oder Heteroaryl-Analoga stereoselektiv herzustellen (vgl. Tabelle 1, Nr. 19)^[22]. Ein weiteres Beispiel für das richtige Zusammenspiel von Metall, Liganden und Schutzgruppe bezieht sich auf die Synthese des Aminoalkohols **22**, der in modifizierter Form in Peptidketten als isostere Komponente eingebaut werden kann. Während das Organotitan-Agens **21** ($\text{X} = \text{OiPr}$) mit dem Boc-geschützten Aldehyd **8a** ein 60:40-Diastereomergemisch liefert^[23], ist die gleiche Reaktion mit dem doppelt geschützten Analogon **18** ($\text{R} = \text{PhCH}_2$) wesentlich stereoselektiver (86:14-Gemisch)^[24]. Eine weitere Steigerung der Diastereoselektivität auf 90% läßt sich durch Verwendung von Aminoliganden ($\text{X} = \text{NEt}_2$) am Titan erreichen^[24].



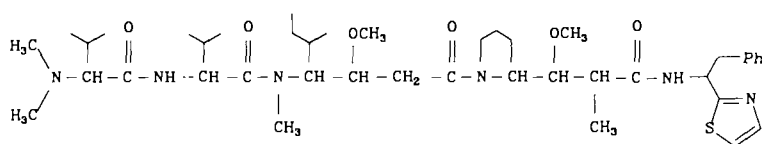
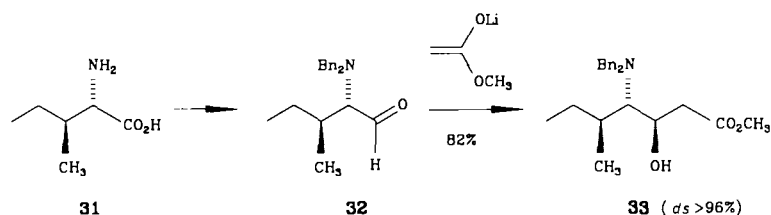
Obwohl etliche weitere Agentien für Homo-Aldol-Additionen bekannt sind^[25], wurde bislang nur das Homoenolat **24** mit den Aldehyden **18** umgesetzt^[26]. Mit einigen gängigen Aldehyden ($\text{R} = \text{CH}_3$, *i*Bu, PhCH_2) wurde eine Nicht-Chelat-Kontrolle von 90–93% erzielt (Ausbeuten 45–65%). Ähnlich reagiert der aus Tryptophan abgeleitete Aldehyd **26**^[26].



Überraschend stereoselektiv und ebenfalls racemisierungsfrei addieren gängige Lithiumenolate **28** an die *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18** (**29:30** < 10:90)^[19].



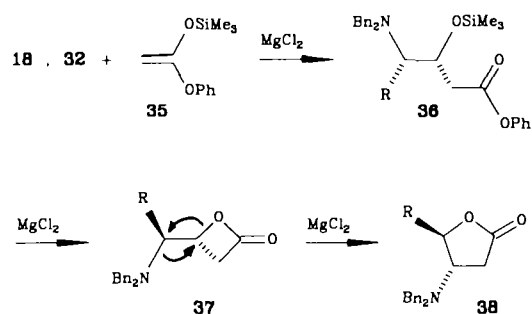
Ein Beispiel für die Anwendung dieser nicht-chelat-kontrollierten Aldol-Addition ist die von Isoleucin **31** ausgehende Synthese des ungewöhnlichen Aminosäureesters **33** mit der (3*R*,4*S*,5*S*)-Konfiguration^[27]. Es handelt sich um einen Baustein für die Darstellung des von *Pettit* et al. kürzlich aus dem Seehasen *Dolabella auricularia* isolierten Dolastatin 10 **34**^[28]. Das Peptid soll die stärkste antineoplastische Wirkung entfalten, die je bei einer natürlichen oder synthetischen Substanz gemessen worden ist. Deshalb sind wirksame Synthesemethoden für die Darstellung von **33** und von Analoga für die Krebsforschung bedeutsam. Die Aldol-Addition an den Aldehyd **32** liefert praktisch als einziges Produkt **33** mit der gewünschten absoluten und relativen Konfiguration^[27]. Die konventionelle Synthese aus einem Cbz-



geschützten Isoleucinal ergibt bei einer unselektiven Lithiumenolat-Addition ein 3:2-Diastereomengemisch (33% Ausb.)^[28]. Die stereoselektive Synthese von ähnlichen, in den Peptiden Didemnin A und B^[29] vorkommenden Komponenten ist ebenfalls problemlos^[18].

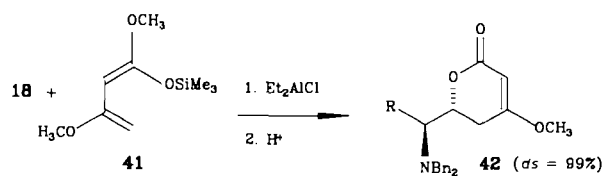
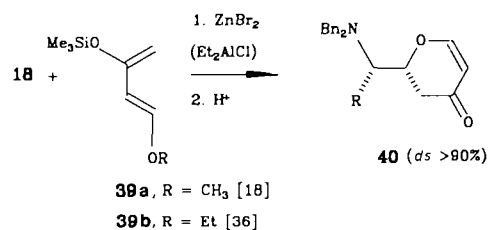
Beim Versuch, das *O*-Phenyl-*O*-silylketenketal **35** an die Aldehyde **18** und **32** zu addieren, wurden nicht die Aldol-Addukte **36** isoliert, sondern die β -Amino- γ -lactone **38** in diastereo- und enantiomerenreiner Form^[30]. Dieser unerwartete Befund ist die Folge von drei aufeinanderfolgenden $MgCl_2$ -katalysierten Reaktionen: Nicht-chelat-kontrollierte Aldol-Addition unter Bildung von **36**, gefolgt von Lactonisierung (\rightarrow **37**) und dyotroper Umlagerung^[31] (\rightarrow **38**). β -Amino- γ -lactone sind von Interesse bei der Synthese ungewöhnlicher Aminosäuren^[32] und Aminosucker (vgl. Ristosamin)^[33]. Die $EtAlCl_2$ -induzierte Addition von *O*-Alkyl-*O*-silylketenketalen an die Aldehyde **18** verläuft erwartungsgemäß unter Nicht-Chelat-Kontrolle (94–99%), die Aldol-Addukte **30** gehen jedoch unter den Reaktionsbedingungen keine weitere Reaktion ein^[34]. Solche *O*-Silylketen-

ketale reagieren auch mit den Aldehyden **18** unter Nicht-Chelat-Kontrolle, wenn *katalytische* Mengen von Europiumsalzen wie $Eu(fod)_3$ zugesetzt werden^[18].

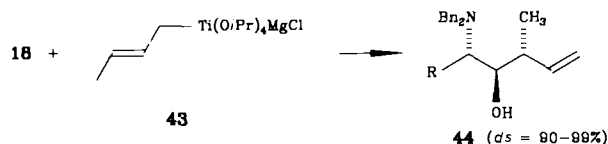


Gleich drei Arbeitsgruppen haben den Wert von *N,N*-Dibenzylaminoaldehyden **18** bei (formalen) Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von elektronenreichen Siloxydienen erkannt^[18, 35, 36]. Sowohl das Danishefsky-Dien **39**^[18, 36] als auch das Brassard-Dien **41**^[35] reagiert ausschließlich unter

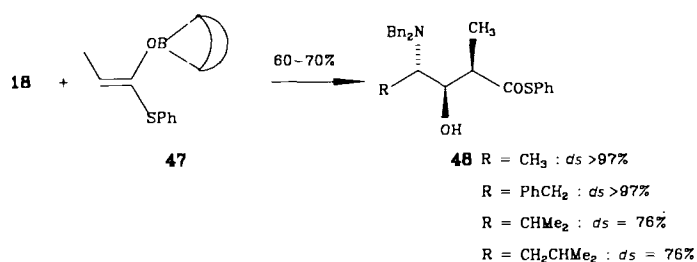
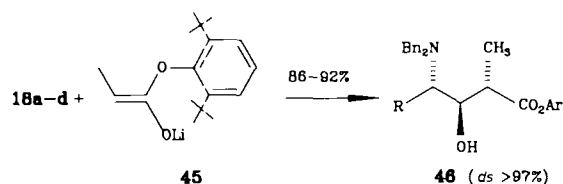
Nicht-Chelat-Kontrolle. Möglicherweise handelt es sich um die üblichen Aldol-Additionen gefolgt von Cyclisierung zu den Pyranen **40** bzw. **42**. Die ersten Beispiele für Hetero-Diels-Alder-Reaktionen der Aldehyde **18** unter hohem Druck (5 kbar) wurden kürzlich beschrieben^[37].



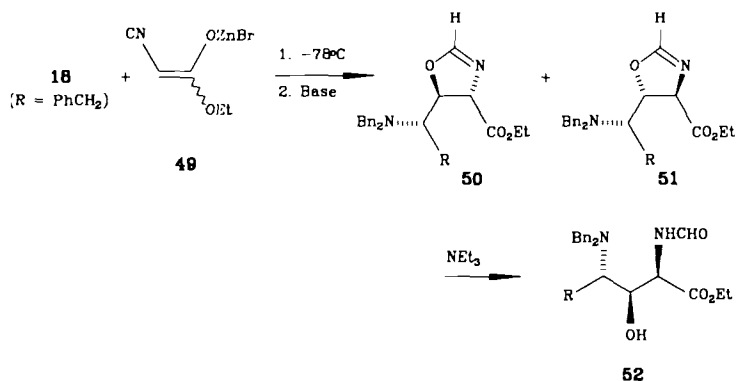
Sind die Agentien prochiral, so ist neben der bisher diskutierten diastereofacialen Selektivität auch die sogenannte einfache Diastereoselektivität relevant, so daß vier diastereomere Produkte entstehen können. Mit dem aus Crotylmagnesiumchlorid und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ leicht zugänglichen Titan-Agens **43**^[38] wird jeweils praktisch nur ein Diastereomer **44** gebildet^[27, 39]. Dies bedeutet die übliche Nicht-Chelat-Kontrolle sowie die zu erwartende hohe einfache Diastereoselektivität (*anti*-Selektivität). Die Titanierung ist unerläßlich, denn das Grignard-Agens verhält sich völlig unselektiv.



Mit vollständiger Stereoselektivität reagiert auch das *anti*-selektive Heathcock-Enolat **45**^[18, 27]. Die Umkehrung der einfachen Diastereoselektivität läßt sich mit dem *syn*-selektiven Masamune-Agens **47** erreichen, obgleich ein zweites, nicht weiter charakterisiertes Diastereomer im Falle der sperrigen Aldehyde **18** ($\text{R} = \text{CHMe}_2$, CH_2CHMe_2) entsteht^[118].

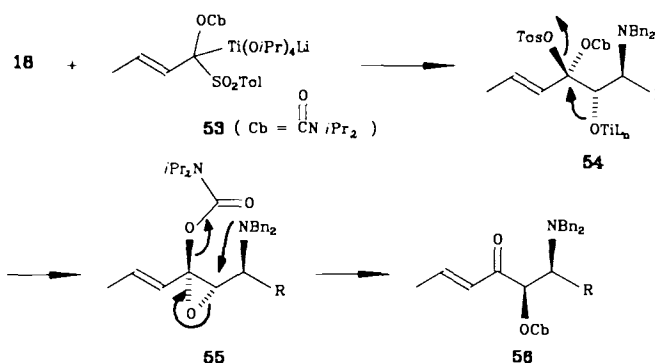


Auch das Zinkenolat **49** aus Isocyanessigester addiert sich stereoselektiv an **18** unter Bildung der Addukte **50/51**, die nach Ringöffnung zu der ungewöhnlichen Klasse von α,γ -Diaminosäuren **52** führen^[40]. Das Rohprodukt besteht aus

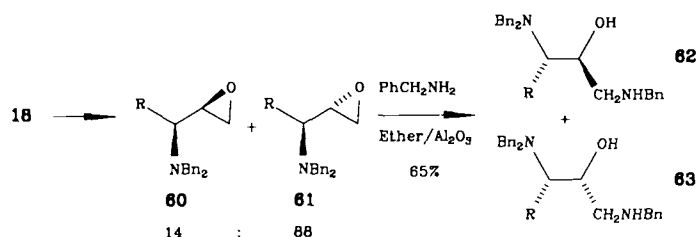
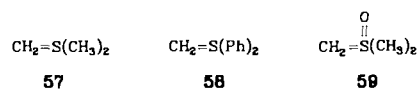


einem 10:90-Gemisch von **50** und **51**. Nach einmaliger Umkristallisation erhält man den diastereo- und enantiomerenreinen Ester **51** (81 % isoliert), der sich nach *Schöllkopf* und *Hoppe*^[41] quantitativ in den Diaminosäureester **52** überführen läßt.

Die stereoselektive nucleophile Acylierung der Aldehyde **18** unter Bildung der Enone **56** ist mit dem Titan-Agens **53** im Eintopfverfahren möglich^[42]. Es handelt sich wieder um eine nicht-chelat-kontrollierte nucleophile Addition, in diesem Fall gefolgt von stereospezifischer Eliminierung und Umlagerung **54** → **55** → **56**. Die Lithium-Vorstufe von **53** reagiert unselektiv^[43].



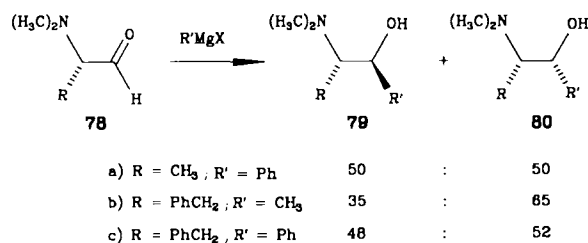
Da chirale Aminoalkyloxirane wertvolle Bausteine bei der Synthese von Dipeptid-Isosteren und anderen pharmakologisch wichtigen Aminoalkoholen sind, hat es nicht an Versuchen gefehlt, geschützte α -Aminoaldehyde stereoselektiv mit Schwefel-Yliden umzusetzen^[44]. In allen Fällen wurden jedoch 1:1-Gemische der beiden Diastereomere mit Gesamtausbeuten von maximal 50 % erhalten^[44]. In der Hoffnung auf den gleichen stereochemischen Verlauf wie bei den bisherigen metallorganischen Additionen setzten wir die *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18** mit den Yliden **57**, **58** und **59** um.



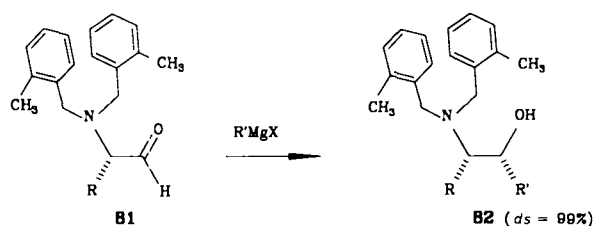
Tatsächlich entstanden als Hauptdiastereomer die erhofften Addukte **61**, das Ausmaß der Stereoselektivität blieb jedoch in allen Fällen unter 90 %^[45]. Auf den möglichen Grund, warum ein sterisch wenig anspruchsvolles Agens wie CH_3MgCl eine deutlich höhere Diastereoselektivität bewirkt als Ylide des Typs $\text{CH}_2=\text{SR}_2$, wird später eingegangen. Lediglich mit dem sperrigen Arsen-Ylide $\text{CH}_2=\text{As}(\text{Ph})_3$ wurden wieder „normale“ Diastereoselektivitäten beobachtet (90–99 %) ^[45]. Während die Oxirane **60/61** nur schwer trennbar sind, können die durch nucleophile Substitution

oder Organolithium-Agentien unter hoher Nicht-Chelat-Kontrolle umgesetzt und die Produkte bei der sauren Aufarbeitung entschützt werden. Die Isolierung der analysereinen Verbindungen **77** gelingt zu 40–60%, was angesichts der drei Stufen durchaus respektabel ist. Dennoch ist die Entwicklung weiterer Schutzgruppen eine lohnende Aufgabe^[55].

Bei den Bemühungen, den Ursprung der unerwarteten Nicht-Chelat-Kontrolle aufzudecken, wurden sowohl kleinere als auch größere Schutzgruppen getestet. Der enorme Einfluß dieses sterischen Parameters wurde insbesondere bei den Reaktionen der *N,N*-Dimethylaminoaldehyde **78** sichtbar^[18]: Keine brauchbare Diastereoselektivität!

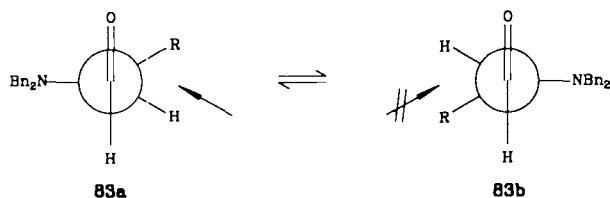


Die Schlußfolgerung, daß Zahl und Größe der Schutzgruppen entscheidend sind, wurde durch Synthese und Reaktionen der *ortho*-Methylbenzyl-geschützten Aldehyde **81** untermauert. Die Stereoselektivität von Grignard-Additionen liegt mit 99% höher als bei den gleichen Additionen an die *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18**^[18]. Der selektivitätssteigernde Effekt ist auch bei der Addition von Schwefel-Yliden wirksam, wenngleich die Nicht-Chelat-Kontrolle nicht über 92% getrieben werden kann^[45].



3.2. Modelle zur Erklärung der Nicht-Chelat-Kontrolle

Die theoretischen Studien zum Ursprung der im vorigen Abschnitt geschilderten Nicht-Chelat-Kontrolle sind zwar noch nicht abgeschlossen, es zeichnen sich jedoch zwei Erklärungsmöglichkeiten ab^[27]. Formal betrachtet stehen die



stereochemischen Ergebnisse mit dem Felkin-Anh-Modell^[15] im Einklang, wonach eine bestimmte Konformation (in diesem Fall **83**) eine maximale Erniedrigung der Energie des LUMOs (π^* -Bindung) und somit ein Höchstmaß an Reakti-

vität bewirkt^[27]. Allerdings zeigen MO-Rechnungen, daß die dazu erforderliche π^* - σ_{C-N}^* -Konjugation in der Stammverbindung **84** (R = NH₂) nahezu bedeutungslos ist^[56], im Gegensatz zur π^* - σ_{C-Cl}^* -Konjugation in **84** (R = Cl) (Abb. 1). Das σ_{C-N}^* -Orbital liegt einfach zu hoch. Da jedoch Metall-Ionen am Stickstoff komplexieren können (ohne dabei eine Chelatisierung einzugehen), ist eine Änderung der elektronischen Eigenschaften von C-N- σ -Bindungen denkbar. Tatsächlich zeigen MO-Rechnungen von α -Aminoaldehyden, die am Stickstoff mit BH₃ komplexiert sind (die Lewis-Säure BH₃ dient als Modell für ein Metall-Ion), daß die Energie des σ_{C-N}^* - und somit des π^* -Orbitals sehr stark gesenkt wird (Abb. 1)^[56]. Ein so erweitertes Anh-Modell würde auch den Unterschied in der Diastereoselektivität bei Grignard- und Schwefel-Ylid-Reaktionen erklären. Nicht leicht verständlich wäre jedoch der enorme Schutzgruppeneffekt beim Übergang von *N,N*-Dibenzyl- zu *N,N*-Dimethylaminoaldehyden (**18** bzw. **78**).

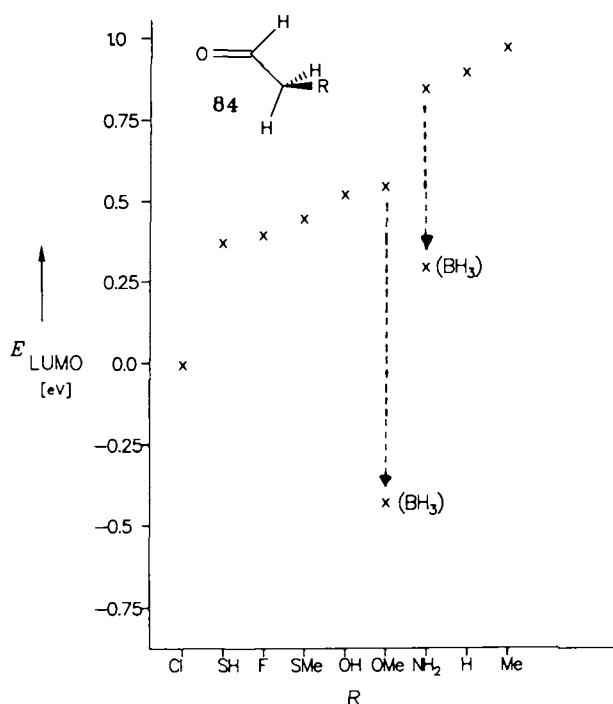
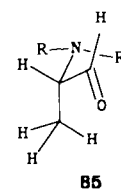


Abb. 1. Die Lage des LUMOs im Aldehyd **84** in Abhängigkeit vom Substituenten R. Die gestrichelten Pfeile geben die Erniedrigung der Energie des LUMOs durch Komplexierung von BH₃ an der NH₂- oder CH₃O-Gruppe an.

Ein zweites Modell berücksichtigt die Struktur des Grundzustandes der verschiedenen α -Aminoaldehyde^[27, 57]. Erste Kraftfeldrechnungen an der Stammverbindung **18a** zeigen,



daß die Konformation **85** (R = PhCH₂) am stabilsten ist, wobei kleine Konformationsänderungen wie die Bewegung

der Benzylgruppen Energieunterschiede hervorrufen. Entscheidend ist die Voraussage, daß die Carbonylfunktion und die α - und β -C-Atome praktisch in einer Ebene liegen. Dies ist auch die bevorzugte Konformation von Propanal und anderen einfachen achiralen Aldehyden, was laut *Wiberg* auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zurückzuführen ist^[58]. Eine erst kürzlich durchgeführte Röntgenstrukturanalyse des Aminoaldehyds **18b** bestätigt die Ergebnisse der Kraftfeldrechnungen (Abb. 2)^[59]. Man erkennt, daß die Hinterseite

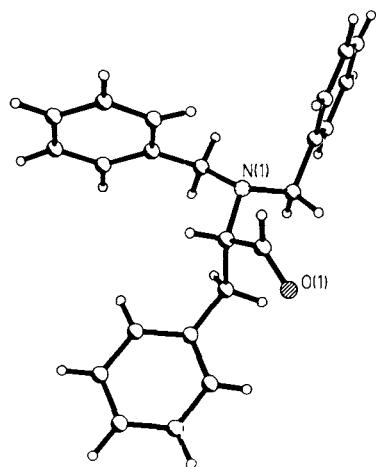


Abb. 2. Die Struktur des Aldehyds **18b** im Kristall.

der Carbonylfunktion sterisch abgeschirmt ist. Unter der Annahme, daß die Konformation des Grundzustandes auch die des reagierenden Moleküls ist, wird der Vorderseitenangriff und somit die Nicht-Chelat-Kontrolle verständlich. Ist der Raum hinter der Carbonylfunktion weniger ausgefüllt wie bei den *N,N*-Dimethylaminoaldehyden **78** oder bei einfach geschützten Analoga **8**, so wird im Rahmen dieses Modells verständlich, warum die Diastereoselektivität abnimmt. Hingegen sollten größere Schutzgruppen das Gegenteil bewirken, was auch beobachtet wird (vgl. **76** und **81**). Die oben in Erwägung gezogene Metallkomplexierung am Stickstoff würde ebenfalls das Volumen der Aminogruppe erhöhen^[56].

3.3. Additionen unter Chelat-Kontrolle

Die Chelatisierung von chiralen α - und β -Alkoxyaldehyden mit TiCl_4 , SnCl_4 oder MgBr_2 , gefolgt von der diastereoselektiven Addition geeigneter C-Nucleophile wie R_2Zn , Allyl- und Enolsilanen sowie Me_3SiCN , ist zu einem allgemeinen Prinzip in der stereoselektiven Synthese geworden^[14]. Beim Versuch, im Falle der *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **18** analog vorzugehen, wurden jedoch nicht immer Diastereoselektivitäten von $> 90\%$ erzielt (Tabelle 2)^[19]. Dagegen verlaufen TiCl_4 -vermittelte En-Reaktionen an den gleichen Aldehyden durchweg mit hoher Chelat-Kontrolle^[34]. Die

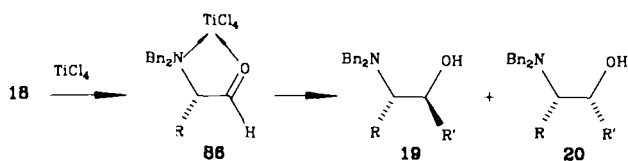
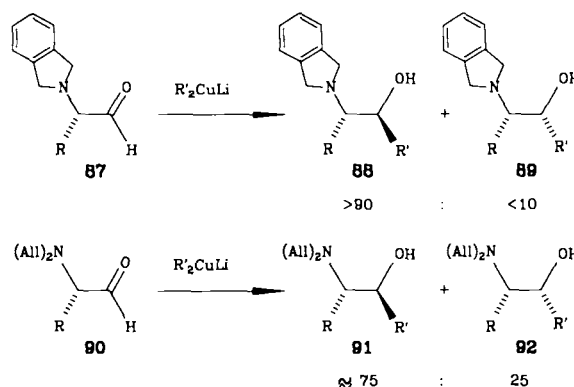


Tabelle 2. Typische Beispiele für chelat-kontrollierte Additionen an Aldehyde **18** [18–20] (C_3H_5 steht für Allyl).

Nr.	Aldehyd	Reagens	Ausb. [%]	19:20
1	18a	$\text{TiCl}_4/(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$	82	94:6
2	18a	$\text{SnCl}_4/\text{C}_3\text{H}_5\text{SiMe}_3$	85	84:16
3	18b	$\text{SnCl}_4/\text{C}_3\text{H}_5\text{SiMe}_3$	79	87:13
4	18b	$\text{TiCl}_4/(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$	63	78:22
5	18b	$\text{TiCl}_4/\text{Me}_3\text{SiCN}$	58	78:22
6	18c	$\text{SnCl}_4/\text{C}_3\text{H}_5\text{SiMe}_3$	78	90:10
7	18c	$\text{TiCl}_4/\text{Me}_3\text{SiCN}$	63	88:12
8	18d	$\text{TiCl}_4/(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$	65	65:35
9	18d	$\text{SnCl}_4/\text{C}_3\text{H}_5\text{SiMe}_3$	79	95:5
10	18d	$\text{TiCl}_4/\text{Me}_3\text{SiCN}$	63	84:16

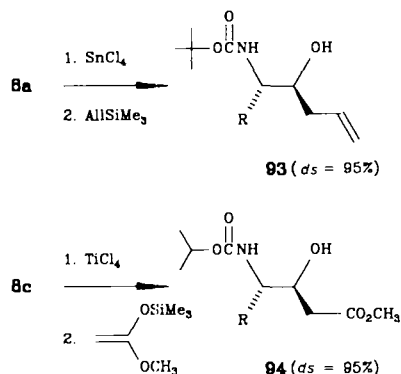
MgBr_2 -bedingte Addition von Me_3SiCN an die Aldehyde **18** verläuft unter mäßiger Chelat-Kontrolle ($ds \approx 80\%$)^[20].

Der Grund für die zum Teil uneinheitlichen Ergebnisse ist in einer möglichen sterischen Inhibition der Chelatisierung zu suchen. Während chirale α -Alkoxyaldehyde mit TiCl_4 nur eine reaktive Spezies (Chelat) bilden^[14, 60], zeigen NMR-Untersuchungen an *N,N*-Dibenzylaminoaldehyd/ TiCl_4 -Komplexen **86**, daß tatsächlich mehrere Spezies involviert sind^[18]. Die schwächere N-Ti-Bindung und die sterischen Wechselwirkungen zwischen Chlorliganden, Benzylgruppen und anderen Resten am Fünfring, verursachen die relativ leichte Öffnung der Chelatbindungen im Komplex **86**. Nach dem Curtin-Hammett-Prinzip reagiert dann die reaktivste Spezies, was nicht immer zum chelat-kontrollierten Addukt führen muß. Deshalb wurden sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppen erprobt (vgl. **87**^[19] und **90**^[18]). Tatsächlich gelang auf diese Weise eine effiziente Chelat-Kontrolle bei der Grignard-artigen Addition von Cupraten. Der Übergang von Benzylschutzgruppen zu den kleineren Analoga in **87** und **90** (All = Allyl) führt also zur vollständigen Umkehrung der Diastereoselektivität! Allerdings funktioniert dieses Beispiel für Schutzgruppen-Tuning nur in Kombination mit Metall-Tuning, denn Alkylolithium-Agentien reagieren unselektiv mit den Aldehyden **87** und **90**^[18]. Relevant ist die Beobachtung, daß die *N,N*-Dimethyl-Analoga **78** mit Cupraten mit 99% Chelat-Kontrolle reagieren^[18].



Im Falle der Aldehyde **87** sind die Ergebnisse nur für die Klärung des Mechanismus von Bedeutung, da die Schutzgruppen nicht leicht abspaltbar sind. Anders liegen die Verhältnisse bei den monogeschützten Aldehyden **8a** und **8c**, die nach der Behandlung mit SnCl_4 oder TiCl_4 besonders glatte chelat-kontrollierte Allyl-^[61] und Enolsilan-Additio-

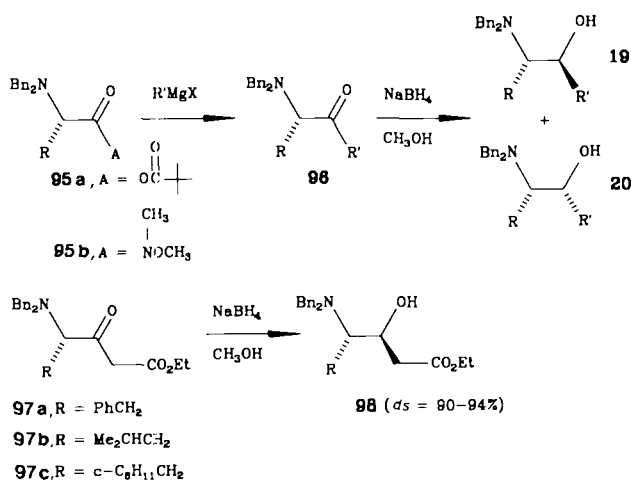
nen^[62] sowie En-Reaktionen^[34] eingehen und leicht geschützt werden können. Allerdings verlaufen Grignard-artige Additionen mit Cupraten stereochemisch uneinheitlich^[18]. Mit dem Garner-Aldehyd **65** sind chelat-kontrollierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen möglich^[48].



Sehr wirksame, chiral modifizierte Borenolate addieren an die Aldehyde **18** zu den Aldolprodukten **29** oder **30**, je nach absoluter Konfiguration der Agentien^[63]. Reagens-Kontrolle^[64] bedeutet jedoch einen höheren Aufwand.

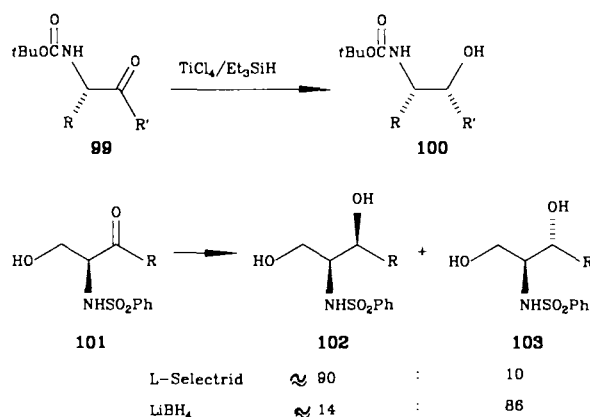
4. Darstellung und Reaktionen von α -Aminoketonen

Über die stereoselektive Reduktion von α -Aminoketonen wurde schon früh berichtet^[65]. Allerdings handelte es sich fast immer um racemische Ausgangsverbindungen, ferner um solche mit schwer abspaltbaren Resten am Stickstoff (Alkyl, Aryl). In einer ersten systematischen Studie wurden aktivierte Aminosäuren **95** racemisierungsfrei in die Ketone **96** überführt^[66], die mit NaBH_4 in Methanol unter Nicht-Chelat-Kontrolle reagieren (**19:20** > 90:10). Es sind die glei-



chen Produkte, die bei den chelat-kontrollierten C-C-Verknüpfungsreaktionen der Aldehyde **18** entstehen. Da letztere nicht immer stereoselektiv ablaufen, ist der Weg über die Ketone **96** eine attraktive Alternative. U. a. wurde so das in Pepstatin **14** vorkommende Statin **98 b** hergestellt^[67].

Boc-geschützte α -Aminoketone **99** lassen sich mit $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TiCl}_4$ unter Chelat-Kontrolle reduzieren^[68]. Die Ketone **101**

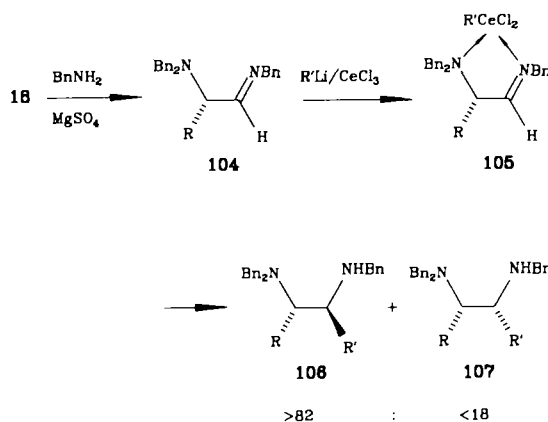


aus *N*-Phenylsulfonylserin können wahlweise entweder in die Addukte **102** oder **103** überführt werden, je nach Natur des Reduktionsmittels^[69]. Gegenwärtig ist unklar, ob sich die Methode verallgemeinern läßt.

Grignard-Additionen an die *N,N*-Dibenzylaminoketone **96** verlaufen mit hoher Nicht-Chelat-Kontrolle ($ds > 95\%$)^[18].

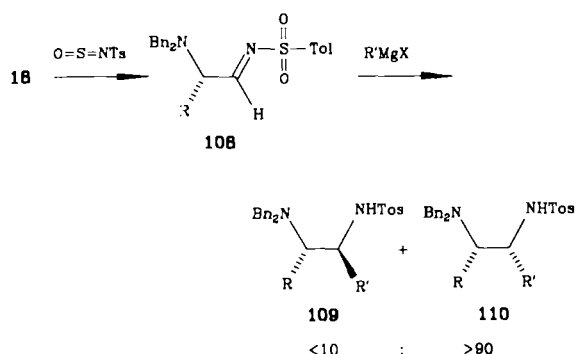
5. Darstellung und Reaktionen von α -Aminoaldehyden und -ketaminen

Die Umwandlung von chiralen α -Aminoaldehyden in die entsprechenden Aldimine wurde erst kürzlich am Beispiel der *N,N*-Dibenzyllderivate **18** \rightarrow **104** beschrieben^[70]. Da Grignard-artige Additionen an einfache aliphatische Aldimine wegen der konkurrierenden α -Deprotonierung notorisch schwierig sind, war nicht zu erwarten, daß solche C-C-Verknüpfungen im Falle der Aldimine **104** leicht sein würden. Tatsächlich versagt die Methode mit $\text{R}_2\text{CuLi}/\text{BF}_3$ ^[71] ebenso wie der Einsatz von Grignard-Agentien und von Alkylolithium-Verbindungen in THF. Dagegen addieren Organocer-Verbindungen RCeCl_2 ^[16] an **104**, und zwar unter Chelat-Kontrolle (vgl. **106**)^[70]. In einigen Fällen addieren sogar Alkylolithium-Agentien in Ether. Im Falle von CH_3Li und $\text{CH}_3\text{Li}/\text{CeCl}_3$ ist die Diastereoselektivität > 95%, der Umsatz jedoch maximal 40%. Dieses Problem ließ sich durch das sehr reaktive Agens $3\text{CH}_3\text{Li}/\text{CeCl}_3$ lösen (> 75% Ausbeute bei > 95% Diastereoselektivität). Ob dabei $(\text{CH}_3)_3\text{Ce}$ oder At-Komplexe beteiligt sind, konnte bisher nicht geklärt werden^[70]. Auf jeden Fall ist das intermediäre Auftreten von Chelaten **105** naheliegend. Da die Agentien RLi und $\text{RLi}/$

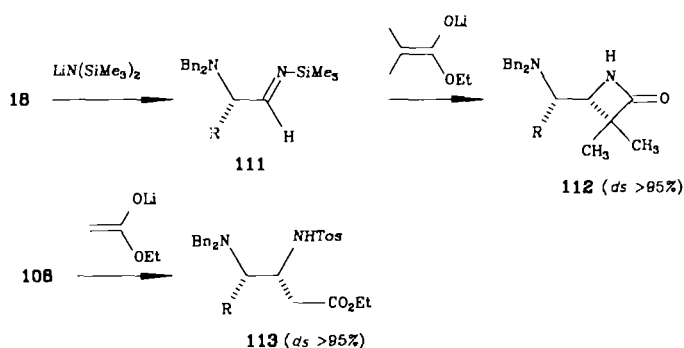


CeCl₃ an die analogen Aldehyde **18** unter Nicht-Chelat-Kontrolle addieren, scheinen Aldimine die besseren Chelat-Bildner zu sein. Zurückzuführen ist dies u.a. auf die (*E*)-Konfiguration der C-N-Doppelbindung, die nur die günstige *syn*-Komplexierung ermöglicht. Auch die analogen aus *N,N*-Dimethylhydrazin zugänglichen Hydrazone reagieren mit Alkylolithium-Agentien unter Chelat-Kontrolle^[18].

Um die Richtung der Diastereoselektivität umzukehren, muß die Donorstärke der Stickstoffatome der α -Aminoaldimine so geschwächt werden, daß eine effektive Chelatisierung ausbleibt. Tatsächlich kann dies durch Ersatz der Benzylschutzgruppe am Aldimin-Stickstoffatom durch den elektronenziehenden Tosylrest erreicht werden. So reagieren die nach der Weinreb-Methode^[72] dargestellten Aldimine **108** mit Grignard-Agentien unter Nicht-Chelat-Kontrolle zu den Addukten **110** (61–95% Ausb.; *ds* = 90–99%)^[70]. Stereochemisch verhalten sie sich also wie die Aldehyde **18**. Die Addukte **106** und **110** lassen sich in der Regel problemlos entschützen. Bedeutsam ist auch der Befund, daß Darstellung und Reaktionen der Aldimine **104** und **108** racemisierungsfrei ablaufen^[70]. Vicinale Diamine kommen als Liganden bei metallinduzierten stereoselektiven Reaktionen vor, in Cisplatin-Analoga und Technetium-99-Kontrastmitteln sowie in den unterschiedlichsten Naturstoffen^[70].

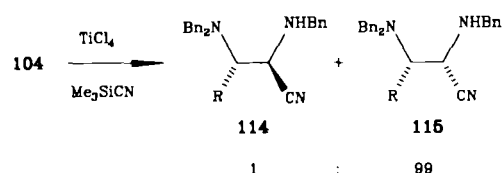


Auch ganz andere C-C-Verknüpfungsreaktionen an α -Aminoaldiminen werden von uns zur Zeit intensiv untersucht^[18]. Vorversuche mit den nach der Cainelli-Methode^[73] dargestellten Aldimin **111** zeigen, daß stereoselektive Aldol-Additionen unter Bildung von ungewöhnlichen β -Lactamen **112** möglich sind. Wie die Röntgenstrukturanalyse des Addukts **112** (*R* = CH₃) beweist, handelt es sich um Nicht-Chelat-Kontrolle^[18]. Da die sperrigen Aldimine **111** verhältnismäßig reaktionsträge sind und mit dem Li-Enolat aus Essigester bei tiefer Temperatur nicht reagieren, wurden die reaktiveren *N*-Tosylaldimine **108** eingesetzt. Sie reagieren



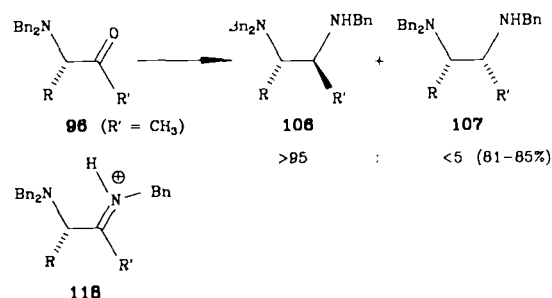
mit nahezu allen Li-Esterenolaten hochselektiv unter Bildung der Diamine **113**^[118]. Nicht-Chelat-Kontrolle ist wahrscheinlich, muß aber noch bewiesen werden.

Die stereoselektive Addition von Me₃SiCN an α -Aminoaldimine, z. B. an **104**, wäre ein weiterer wichtiger Schritt zur präparativen Nutzung dieser Verbindungsklasse. Die Hydrolyse der Nitrilfunktion würde z. B. zur biologisch wichtigen Substanzklasse der α,β -Diaminocarbonsäuren führen. Als erstes Beispiel sei die TiCl₄-vermittelte Addition von Me₃SiCN unter Bildung des Addukts **115** erwähnt, dessen endgültige stereochemische Zuordnung noch aussteht^[118, 74]. Da jedoch auch BF₃ · OEt₂ zum gleichen Produkt führt, ist Nicht-Chelat-Kontrolle wahrscheinlich. Es handelt sich nicht um ein thermodynamisch bedingtes Gleichgewicht zugunsten von **115**, denn bei höheren Reaktionstemperaturen entsteht ein 1:1-Gemisch von **114/115**. Ob eine Umkehrung der



Diastereoselektivität mit anderen Schutzgruppen und/oder Agentien möglich sein wird, bleibt abzuwarten. Die Reaktion des Aldimins **108** (*R* = PhCH₂) mit Me₃SiCN/SnCl₄ führt erwartungsgemäß zum entsprechenden nicht-chelat-kontrollierten Addukt, dessen relative Konfiguration röntgenstrukturanalytisch gesichert ist^[74].

Im Prinzip sollten sich α -Aminoketone **96** zur reduktiven Aminierung unter Bildung von vicinalen Diaminen eignen. In der Praxis funktioniert dies nur mit Methylketonen **96** (*R'* = CH₃), alle anderen sind zu sperrig oder zu reaktionsträge^[75]. Die Reaktion verläuft z. B. mit NaCN · BH₃ in Gegenwart von Benzylamin problemlos, wobei praktisch nur die Produkte **106** gebildet werden. Wahrscheinlich werden intermediäre Ammonium-Ionen **116** unter Nicht-Chelat-Kontrolle reduziert.

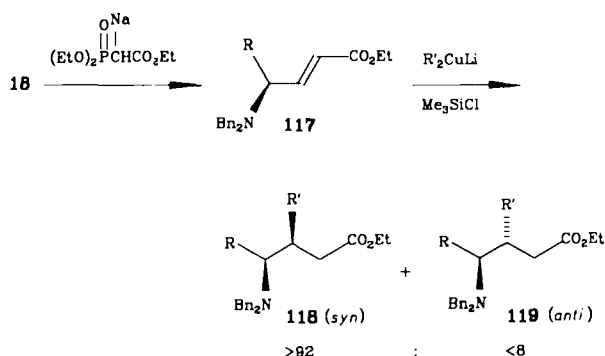


6. Darstellung und Reaktionen von elektronenarmen γ -Aminoolefinen

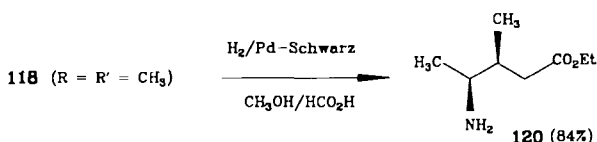
6.1. Cuprat- und andere Michael-Additionen

Um das Synthesepotential von *N,N*-Dibenzylaminoaldehyden **18** noch in anderer Hinsicht zu nutzen, wurden die elektronenarmen Olefine **117** mit Horner-Wittig-Reaktionen

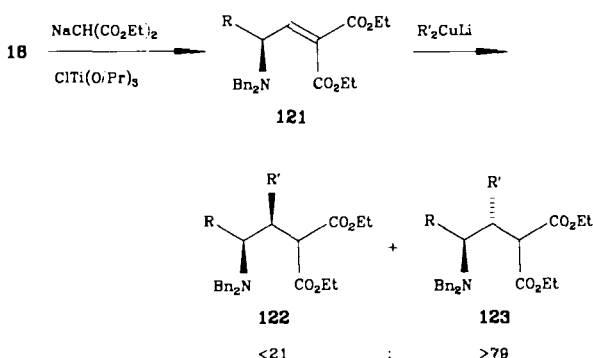
racemisierungsfrei hergestellt^[76]. Somit steht eine enantiomerenreine Verbindungsklasse zur Verfügung, die sich für Cuprat- und andere 1,4-Michael-Additionen sowie für Epoxidierung, Diels-Alder- und 1,3-dipolare Cycloadditionen eignet. Obwohl nicht alle Erwartungen erfüllt wurden, sind die bisher erzielten Ergebnisse vielversprechend. So addieren Cuprate in Gegenwart von Me_3SiCl hochdiastereoselektiv unter Bildung der enantiomerenreinen *syn*-konfigurierten Addukte **118**^[76].



Da γ -Aminobuttersäure (GABA) eine biologisch wichtige Verbindung ist, könnten die Produkte **118**, insbesondere in entschützter Form (z. B. **120**) von Interesse sein^[76].

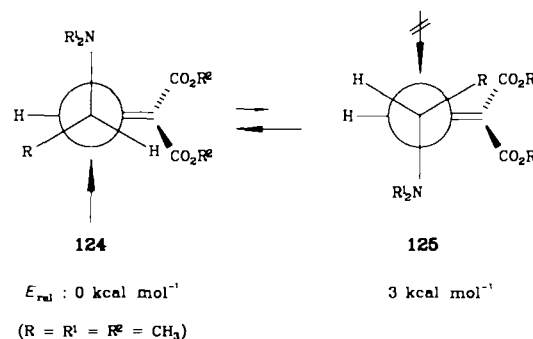


Zur Umkehrung der Diastereoselektivität wurden die Knoevenagel-Produkte **121** hergestellt. Sie sind wesentlich reaktiver, benötigen bei der Cuprat-Addition kein Me_3SiCl und liefern bevorzugt die *anti*-Addukte **123** ($ds = 79-99\%$)^[76].

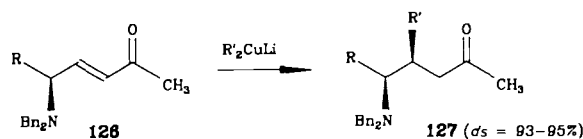


Was ist der Ursprung der Diastereoselektivität bei den obigen Reaktionen? Im Falle der Diester **121** spielt sicherlich 1,3-Allylspannung^[77] die entscheidende Rolle^[76]. Danach ist die Konformation **124** gegenüber **125** bevorzugt, denn die sterische Wechselwirkung zwischen dem Rest R und der *cis*-ständigen Estergruppe würde zu einer energetisch ungünstigen Wechselwirkung führen, was sich auch mit Kraftfeldrechnungen bestätigen läßt^[78]. Wie NMR-Untersuchungen zeigen, beginnt die Reaktion mit der Bildung von Cu-Olefin-

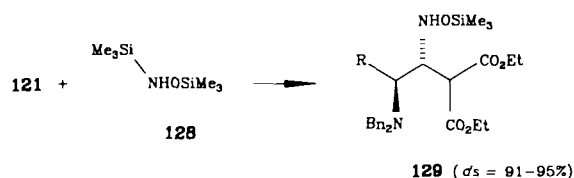
π -Komplexen^[78]. Die mechanistische Deutung der Addition an die Ester **117** ist schwieriger, denn die Rechnungen deuten auf *keine* stark bevorzugte Konformation hin^[78]. Deshalb kann über den Ursprung der Stereoselektivität gegenwärtig nur spekuliert werden, z. B. unter Annahme einer Bürgi-Dunitz-Einflugschneise^[79].



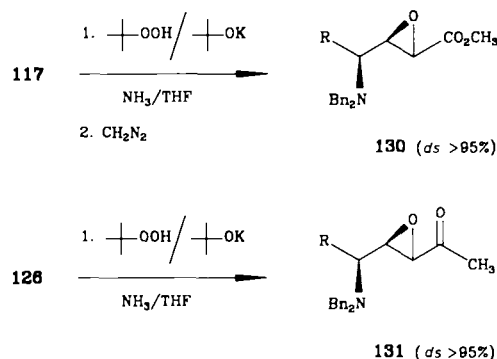
Analog zu den Estern **117** reagieren auch die reaktiveren Ketone **126** mit Cupraten^[78].



In jüngster Zeit wurden die α,β -ungesättigten Ester auch mit Stickstoff-Nucleophilen umgesetzt. Während Amine wie Benzylamin überwiegend an der Esterfunktion unter unerwünschter Bildung von Amidien reagieren, gelingt die glatte und hochdiastereoselektive Michael-Addition des silylierten Hydroxylamins **128** an die Diester **121** (nicht aber an **117**)^[78]. Die Richtung der Diastereoselektivität ist die gleiche wie bei den Cuprat-Additionen, d. h. 1,3-Allylspannung ist auch hier das steuernde Element (vgl. **124**).

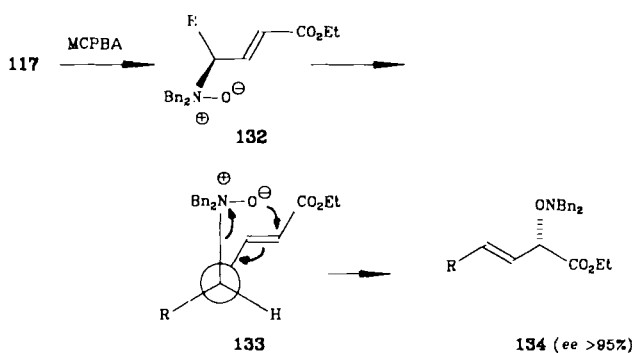


Da Epoxide nützliche Zwischenstufen für Synthesen sind, wurde der Epoxidierung der Ester **117** besondere Aufmerk-



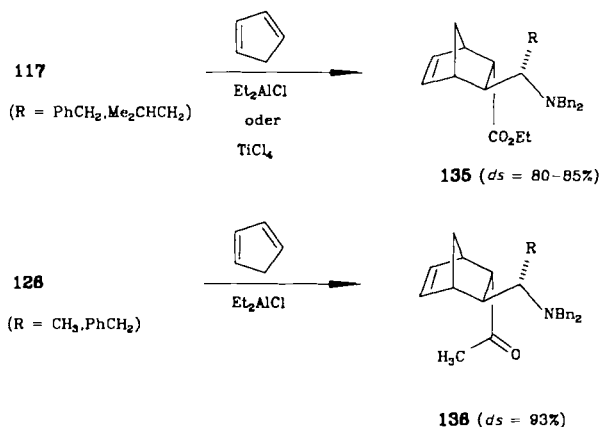
samkeit geschenkt^[80]. Unter speziellen Bedingungen gelingt die (noch nicht optimierte) Reaktion mit *tert*-Butylhydroperoxid. Mechanistisch handelt es sich wahrscheinlich um eine 1,4-Addition/Eliminierung, bei der die gleiche diastereotopie Seite des elektronenarmen π -Systems angegriffen wird wie bei den Cupraten. Unter den Bedingungen tritt Verseifung zu den Carbonsäuren ein, die jedoch zwecks einfacher Isolierung verestert werden (Ausb. an **130** etwa 50%). Die Ketone **126** lassen sich ebenfalls epoxidieren, wobei die Ausbeuten an isolierten Epoxiden **131** deutlich höher liegen (> 80%; *ds* > 95%)^[80].

Elektrophile Epoxidierungsmittel wie *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) oxidieren nicht die Doppelbindung, sondern den nucleophilen Stickstoff^[81]. Dabei werden intermediär Aminoxide **132** gebildet, die in einer stereoselektiven 2,3-sigmatropen Umlagerung^[82] zu den Estern **134** weiterreagieren^[81]. Ein Übergangszustand **133**, der auch in verwandten Fällen postuliert worden ist^[83], erklärt das stereochemische Ergebnis^[81].



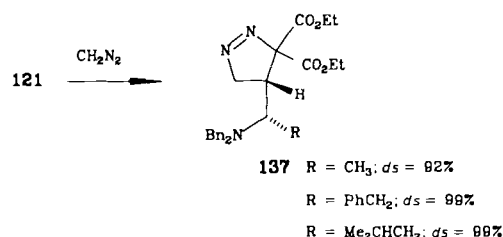
6.2. Cycloadditionen

Die Ester **117** und die Ketone **126** gehen mit Cyclopentadien (nicht aber mit Butadien) glatte Et_2AlCl_2 -vermittelte Diels-Alder-Reaktionen ein, wobei von vier möglichen Diastereomeren jeweils ein Addukt, **135** bzw. **136**, deutlich überwiegt^[78]. Im Falle der Ketone **126** konnte durch eine Rönt-

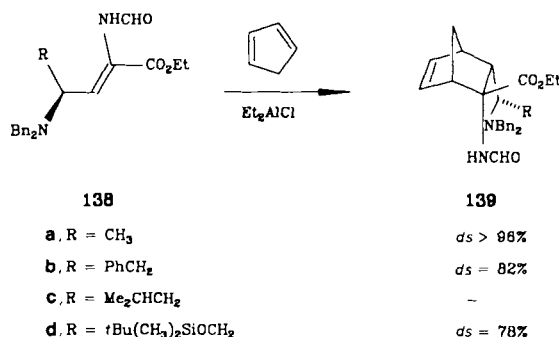


genstrukturanalyse die Konfiguration sicher zugeordnet werden. Danach wird bei den Diels-Alder-Reaktionen die gleiche diastereotopie Seite des elektronenarmen π -Systems angegriffen wie bei den Cuprat-Additionen.

Die Schlußfolgerung, daß Diels-Alder-Reaktionen und Michael-Additionen stets den gleichen stereoselektiven Verlauf zeigen, ist jedoch voreilig. So reagieren die Diester **121** unselektiv mit Cyclopentadien, z. B. **121** (R = PhCH_2) zu einem 58:24:11:7-Gemisch von vier Diastereomeren, wobei sowohl die diastereofaciale Selektivität als auch die *endo*-Selektivität wenig ausgeprägt ist^[78]. Dies überrascht, denn gerade im Falle der Diester sollte die 1,3-Allylspannung als steuerndes Element besonders wirksam sein. Ob Schutzgruppen-Tuning in diesen Fällen eine letzte Handhabe zur Steuerung der Stereoselektivität ist^[84], bleibt vorerst unklar. Auch die theoretische Deutung ist schwierig, denn 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Diazomethan erweisen sich als außerordentlich stereoselektiv (*ds* = 92–99% zugunsten von **137**)^[78].



Interessante Ergebnisse wurden auch bei den Cycloadditionen der „funktionalisierten“ Ester **138** erhalten^[85]. Die Diels-Alder-Reaktion von **138a** mit Cyclopentadien ergab ein einziges Addukt **139a** mit zunächst unbekannter relativer Konfiguration. Nachdem die Röntgenstrukturanalyse der



Ausgangsverbindung **138a** auf ein Paradebeispiel für 1,3-Allylspannung zu deuten schien (Abb. 3), wurde ein bevorzugter Angriff von der oben, sterisch weniger abgeschirmten Seite vermutet. Die Röntgenstrukturanalyse des Produkts bewies jedoch die in Formel **139a** angegebene Konfiguration. Dies bedeutet, daß der Angriff des Cyclopentadiens nicht von oben (C3-*Si*, C4-*Re*), sondern von unten (C3-*Re*, C4-*Si*) erfolgt!

Warum führt die übliche Anwendung des Prinzips der 1,3-Allylspannung^[77] zum falschen Ergebnis? Möglicherweise sind die sterischen Verhältnisse im Übergangszustand von Diels-Alder-Reaktionen anders als die von Michael-Additionen. Es kann sein, daß im Übergangszustand das π -Systems eines Diens wie ein flaches Brett auf das Dienophil **138** fliegt, und zwar so, daß es weder die Amino- noch die Benzylgruppe sterisch zu spüren bekommt. Dies läßt sich durch eine Rotation der relevanten C-C-Bindung erreichen, denn dann zeigt das sterisch am wenigsten anspruchsvolle H-

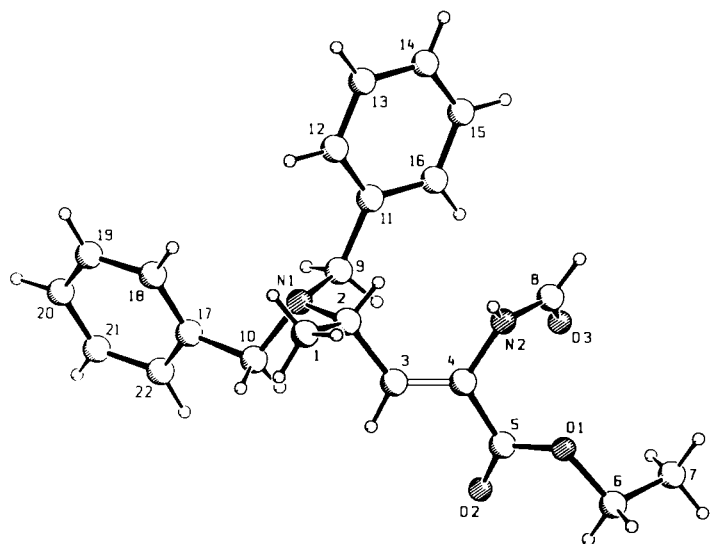
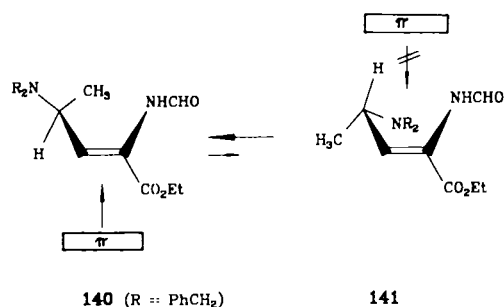
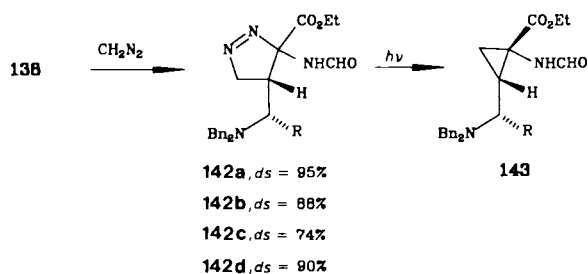


Abb. 3. Die Struktur des Esters **138a** im Kristall.

Atom zum angreifenden Dien. Von den beiden Möglichkeiten (vgl. **140** und **141**) ist letztere energetisch benachteiligt, weil dadurch der größere *N,N*-Dibenzylaminorest nach innen gedrückt wird, was zur ungünstigen 1,3-Allylspannung führen würde.



Sollte diese Auslegung des Prinzips der 1,3-Allylspannung richtig sein^[85, 86], so müßten Dienophile **138** mit *größeren* Alkylresten am stereogenen Zentrum zu *kleineren* Diastereoselektivitäten führen. Dies trifft tatsächlich zu (vgl. **138b, d**), wobei die strenge *endo*-Selektivität der *N*-Formylaminogruppe erhalten bleibt. Der gleiche Trend ist bei einer Serie von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Diazomethan unter Bildung der Addukte **142** sichtbar^[85]. Auch hier wurde die relative

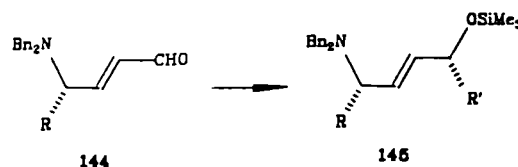


ve Konfiguration röntgenstrukturanalytisch gesichert. Was die rein präparative Seite angeht, so können die Verbindungen **142** photolytisch in die Cyclopropan-Derivate **143** ohne Verlust der stereochemischen Information überführt werden.

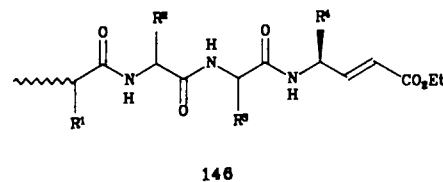
7. Schlußfolgerung und Ausblick

Die in diesem Fortschrittsbericht beschriebene Chemie erweitert die Nutzungsmöglichkeiten von Aminosäuren als chirale, nicht-racemische Bausteine in der organischen Synthese. Die zum Teil unerwarteten stereochemischen Ergebnisse stellen eine Herausforderung an den Theoretiker dar. Methodisch bewahren Schutzgruppen nicht nur vor unerwünschten Nebenreaktionen, sondern ihre sterischen und elektronischen Eigenschaften sind wichtige Parameter bei der Steuerung von stereoselektiven metallorganischen Reaktionen. Sie müssen mit der Natur des Metalls und der Liganden abgestimmt werden. Trotzdem konnten einige wichtige Probleme noch nicht gelöst werden. So sind z. B. chelat-kontrollierte Additionen von Me₃SiCN an α -Aminoaldehyde bislang nicht möglich. Es bleibt abzuwarten, ob sich auch hier und in anderen stereochemischen Problemfällen Metall-, Ligand- und Schutzgruppen-Tuning bewähren werden.

In jüngster Zeit sind weitere Reaktionen von *N,N*-Dibenzylaminoaldehyden **18** bekannt geworden, so z. B. die stereoselektive Addition von α -Phenylselenoalkyllithium-Agentien^[87], 1-Lithio(methoxy)allen^[88] und „Grignard-Reagentien der zweiten Generation“ (z. B. RMgOAc)^[18, 89]. Aldol-Additionen an *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde, die *nicht* aus Aminosäuren hergestellt wurden, verlaufen mit hoher Diastereoselektivität^[90]. Schließlich wurden die α,β -ungesättigten Ester **117** in die entsprechenden Aldehyde **144** überführt; diese reagieren mit Cupraten in Gegenwart von Me₃SiCl/HMPA regioselektiv in einer 1,2-Addition mit merklicher Diastereoselektivität zugunsten von **145** (*ds* = 79–92%)^[91]. Dieses überraschende Ergebnis läßt sich mit



der Annahme erklären, daß die Reaktion durch eine diastereoselektive π -Komplexierung an der C-C-Doppelbindung initiiert wird und daß sich daran ein stereoselektiver „Spaziergang“ zum π -Terminus anschließt^[91]. Schließlich wurden vinyloge Aminosäuren (vgl. **117**) in Peptide (vgl. **146**) eingebaut. Michael-Additionen an solche reaktiven



Peptide, z. B. mit R₂CuLi, verlaufen stereoselektiv, wobei die Natur des zu übertragenden Restes R und die Konfiguration an den stereogenen Zentren entlang der Peptidkette die Stereoselektivität bestimmen^[89].

Mein besonderer Dank gebührt meinen engagierten Mitarbeitern, deren Namen in den zitierten eigenen Arbeiten genannt sind. Ich danke auch der Deutschen Forschungsgemein-

Eingegangen am 23. April 1991 [A 843]

- [1] G. M. Coppola, H. F. Schuster: *Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York 1987; J. Martens, *Top. Curr. Chem.* 125 (1984) 165; K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem.* 94 (1982) 590; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 584.
- [2] G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7775.
- [3] R. M. Williams: *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford 1989.
- [4] J. Kamphuis, M. Kloosterman, H. E. Schoemaker, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer, *Proc. 4th Eur. Congr. Biotech.* 4 (1987) 331.
- [5] J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* 89 (1989) 149.
- [6] W. D. Lubell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 236.
- [7] *Merck Index*, 8. Aufl., Merck, Rahway, NJ, USA 1968, S. 233.
- [8] J. Engel, H. Bekel, D. Heiliger, E. Schaumlöffel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318 (1985) 465.
- [9] a) R. Nishizawa, T. Saino, *J. Med. Chem.* 20 (1977) 510; b) D. H. Rich, B. J. Moon, A. S. Boparai, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2288.
- [10] D. H. Rich, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 264.
- [11] J. F. Kennedy, C. A. White: *Bioactive Carbohydrates*, Ellis Horwood, Chichester 1983.
- [12] G. W. Fleet, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1469.
- [13] M. T. Reetz: *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1986; B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31.
- [14] Übersicht: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
- [15] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 145.
- [16] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4392; T. Kauffmann in G. Erker, H. Werner (Hrsg.): *Organometallics in Organic Synthesis 2*, Springer, Berlin 1989.
- [17] Bei der stereoselektiven Reduktion, Grignard- und Aldoladdition von O-geschützten α -Hydroxyketonen spielt die Natur der Schutzgruppe eine entscheidende Rolle; siehe beispielsweise: L. E. Overman, R. J. McCready, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2355; T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *ibid.* 24 (1983) 2653; M. T. Reetz, M. Hüllmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1600.
- [18] M. T. Reetz, M. W. Drewes, N. Harmat, M. Hübel, K. Lennick, W. Reif, A. Schmitz, A. Wehrsig, T. Wünsch, unveröffentlicht.
- [19] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1141.
- [20] M. T. Reetz, M. W. Drewes, K. Harms, W. Reif, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3295.
- [21] R. Nishizawa, T. Saino, *J. Med. Chem.* 20 (1977) 510. Siehe auch [9b].
- [22] M. T. Reetz, W. Reif, X. Holdgrün, *Heterocycles* 28 (1989) 707.
- [23] D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3921.
- [24] M. W. Drewes, *Dissertation*, Universität Marburg 1988.
- [25] D. Hoppe, *Angew. Chem.* 96 (1984) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 932.
- [26] S. Kano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 233.
- [27] M. T. Reetz, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1607.
- [28] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, A. A. Tuinman, F. E. Boettner, H. Kizu, J. M. Schmidt, L. Baczynski, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6883; G. R. Pettit, S. B. Singh, F. Hogan, P. Lloyd-Williams, D. L. Herald, D. D. Burkett, P. J. Clewlow, *ibid.* 111 (1989) 5463.
- [29] K. L. Rinehart, V. Kishore, S. Nagarajan, R. J. Lake, J. B. Gloer, F. A. Bozich, K. M. Li, R. E. Maleczka, W. L. Todsén, M. H. G. Munro, D. W. Sullins, R. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6846.
- [30] M. T. Reetz, A. Schmitz, X. Holdgrün, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5421.
- [31] M. T. Reetz, *Adv. Organomet. Chem.* 16 (1977) 33; J. Mulzer, G. Brüntrup, *Angew. Chem.* 91 (1979) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 793; T. H. Black, W. J. DuBay, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1747.
- [32] T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jp.* 45 (1972) 3668.
- [33] Siehe beispielsweise S. Hannessian, J. Kloss, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1261.
- [34] K. Mikami, M. Kaneko, T. P. Loh, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3909.
- [35] M. M. Midland, M. M. Alfonso, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4368.
- [36] J. Jurczak, A. Golebiowski, J. Racsko, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2495.
- [37] J. Jurczak, *Tetrahedron* 47 (1990) 1037, 1045.
- [38] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1441.
- [39] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, X. Holdgrün, T. Wünsch, J. Binder, *Phil. Trans. R. Soc. London A* 326 (1988) 573.
- [40] M. T. Reetz, T. Wünsch, K. Harms, *Tetrahedron Asymm.* 1 (1990) 371.
- [41] D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 763 (1972) 1.
- [42] P. Tebben, M. Reggelin, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2919.
- [43] D. Hoppe, persönliche Mitteilung.
- [44] B. E. Evans, K. E. Little, C. F. Homnick, J. P. Springer, J. Hirschfield, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4615.
- [45] M. T. Reetz, J. Binder, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5425.
- [46] K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* 27 (1988) 1167.
- [47] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2361.
- [48] P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2609.
- [49] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2979.
- [50] P. Garner, J. M. Park, E. Malecki, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4395.
- [51] P. Herold, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 354; G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rasso, P. Spanu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 603.
- [52] X. Holdgrün, *Dissertation*, Universität Marburg 1989.
- [53] M. Hübel, *Diplomarbeit*, Universität Marburg 1990.
- [54] R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. J. Dorgan, M. T. Reetz, A. Wehrsig, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 6725.
- [55] Kürzlich fanden wir, daß α -Aminosäureester mit 2,4-Dimethoxybenzaldehyd eine reduktive Alkylierung unter Bildung der *N,N*-Di(2,4-dimethoxy)benzylaminosäureester eingehen. Letztere lassen sich in die entsprechenden α -Aminoaldehyde überführen [18].
- [56] G. Frenking, M. T. Reetz, unveröffentlicht.
- [57] C. Bolm, A. Wehrsig, M. T. Reetz, unveröffentlicht.
- [58] K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5817.
- [59] K. Harms, E. H. Lauterbach, M. T. Reetz, unveröffentlicht.
- [60] M. T. Reetz, M. Hüllmann, T. Seitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 477.
- [61] J. V. N. Vara Prasad, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 1803.
- [62] Y. Takemoto, T. Matsumoto, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 217.
- [63] M. T. Reetz, E. Rivadeneira, C. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3863.
- [64] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1.
- [65] M. Tramontini, *Synthesis* 1982, 605.
- [66] M. T. Reetz, M. W. Drewes, K. Lennick, A. Schmitz, X. Holdgrün, *Tetrahedron Asymm.* 1 (1990) 375.
- [67] M. T. Reetz, M. W. Drewes, B. R. Matthews, K. Lennick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1474.
- [68] S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6331.
- [69] R. C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1866.
- [70] M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewes, M. Hübel, *Angew. Chem.* 103 (1991) 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 103.
- [71] M. Wada, K. Sakurai, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1079.
- [72] J. Siko, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 393.
- [73] G. Cainelli, M. Panunzio, P. Andreoli, G. Martelli, G. Spunta, D. Giacomini, B. Bandini, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 605.
- [74] R. Jaeger, *Dissertation*, Universität Marburg 1991.
- [75] A. Schmitz, *Dissertation*, Universität Marburg 1991.
- [76] M. T. Reetz, D. Röhrig, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1732; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1706. Der vom Aldehyd **65** abgeleitete α,β -ungesättigte Ester geht ebenfalls stereoselektive Cuprat-Additionen ein: I. Jako, P. Viber, A. Mann, M. Tadei, C. G. Wermuth, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 1011; H. Yoda, T. Shirai, T. Katagiri, K. Takabe, K. Kimata, K. Hosoya, *Chem. Lett.* 1990, 2037.
- [77] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1841.
- [78] D. Röhrig, *Dissertation*, Universität Marburg 1991.
- [79] C. Scolastico, A. Bernardi, *Chemtracts* 3 (1990) 413; A. Bernardi, A. M. Capelli, C. Gennari, C. Scolastico, *Tetrahedron Asymm.* 1 (1990) 21.
- [80] M. T. Reetz, E. H. Lauterbach, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 4477.
- [81] M. T. Reetz, E. H. Lauterbach, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 4481.
- [82] Übersicht: R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 91 (1979) 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 563.
- [83] Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 303.
- [84] Tamm et al. konnten zeigen, daß ein Cbz-geschützter, mit der Verbindung **121** ($R = Me_2CHCH_2$) verwandter Ester eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion mit 4-Methyl-2,4-hexadienol eingeht (allerdings mit umgekehrter diastereofacialer Selektivität!): T. Schmidlin, P. E. Burckhardt, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 450.
- [85] M. T. Reetz, F. Kayser, K. Harms, unveröffentlicht.
- [86] Verwandte Effekte wurden von Barrett beobachtet: A. G. M. Barrett, persönliche Mitteilung.
- [87] R. W. Hoffmann, M. Julius, K. Oltman, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 7419.
- [88] S. Hormuth, H.-U. Reissig, *Synlett* 1991, 179.
- [89] M. T. Reetz, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.
- [90] H. Ina, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 4147.
- [91] M. T. Reetz, F. Wang, K. Harms, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1309.
- [92] J. Kanand, M. T. Reetz, unveröffentlicht.