

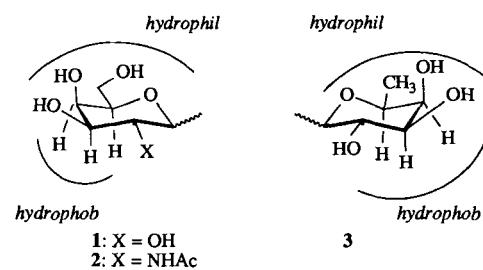
Von Horst Kunz\* und Karola Rück

Kohlenhydrate sind preiswerte Naturstoffe, die zahlreiche funktionelle Gruppen und stereogene Zentren in einem Molekül vereinen. Durch gezielte regio- und stereoselektive Derivatisierung können sie in wirksame chirale Auxiliare, die asymmetrische Synthesen steuern, umgewandelt werden. Oft lassen sich stereoelektronische Effekte und die Präorientierung der reaktiven und abschirmenden Gruppen durch Komplexierung zu einer wirksamen diastereofacialen Differenzierung nutzen. Während in Aldolreaktionen und Alkylierungen an Kohlenhydrat-Esterenolaten die intramolekulare Komplexierung dieser Gruppen gleichzeitig die Eliminierung unter Ketenbildung fördert, können sterische, stereoelektronische und koordinierende Eigenschaften von Kohlenhydrattemplaten gezielt eingesetzt werden, um in Diels-Alder-Reaktionen, Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, [2 + 2]-Cycloadditionen, Cyclopropanierungen und Michael-Additionen hohe asymmetrische Induktionen zu erreichen. Mit bicyclischen, stark stereodifferenzierenden Kohlenhydratauxiliaren gelingt die diastereoselektive Synthese von in  $\beta$ -Stellung verzweigten Carbonsäurederivaten durch eine neuartige 1,4-Addition von Alkylaluminiumhalogeniden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte N-Acylurethane, wobei sich Methylaluminiumhalogenide einerseits sowie höhere Alkyl- und Arylaluminiumverbindungen andererseits mechanistisch auffallend unterschiedlich verhalten. Als Komplexliganden in chiralen Reagentien und Promotoren ermöglichen Kohlenhydrate hochstereoselektive Reduktionen und Aldolreaktionen, die unter anderem zu chiralen Alkoholen und  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -Aminosäuren in exzellenten Enantiomerenüberschüssen führen. Glycosylamine, die über ihre Aldimine in Gegenwart von Lewis-Säuren in sterisch, stereoelektronisch und durch Komplexbildung kontrollierten Strecker- und Ugi-Reaktionen enantiomerenreine  $\alpha$ -Aminosäuren in guten Ausbeuten liefern, sind vielseitig einsetzbar. Sie lassen sich ebenso effektiv zur asymmetrischen Synthese von chiralen Homoallylaminen, zu asymmetrischen Mannich-Synthesen von  $\beta$ -Aminosäuren und zur Herstellung chiraler Heterocyclen, beispielsweise Alkaloiden, nutzen.

## 1. Kohlenhydrate in natürlichen Selektionsvorgängen

Kohlenhydrate sind weitverbreitete chirale Naturstoffe. Viele „wachsen“ in der Natur in großen Mengen ständig nach, beispielsweise in Zuckerrohr, -rüben, Holz und Chitin, sind preiswert und häufig einfach in reiner Form zu gewinnen. Aufgrund dieser Vorteile sind Kohlenhydrate in Ex-chiral-pool-Synthesen vielfach in interessante chirale Produkte umgewandelt worden. Als chirale Auxiliare dagegen wurden Kohlenhydrate lange Zeit nicht in stereoselektiven Synthesen genutzt. Sie galten für diesen Zweck als zu komplex, aus zu vielen chiralen Zentren aufgebaut und mit zu vielen funktionellen Gruppen ausgestattet, so daß sich die in ihnen enthaltene chirale Information nicht organisiert und nicht übersehbar in stereodifferenzierenden Auswahlprozessen ausbeuteten ließ. Auch als Naturstoffe hatten Kohlenhydrate lange Zeit den Ruf, bei biologischen Vorgängen mehr globale und weniger selektive Funktionen zu erfüllen. Analog den Hauptvertretern der Polysaccharide, Stärke und Cellulose, sah man sie größtenteils als biologische Speicherformen von Energie und als Gerüstsubstanzen an. Erst in den zurückliegenden zwei Jahrzehnten wurde zunehmend erkannt, daß die Kohlenhydrateinheiten der Glycokonjugate entscheidend bei biologischen Selektionsvorgängen – insbesondere bei biologischen Erkennungsvorgängen an Membranen – mitwirken<sup>[1]</sup>. Selektive Wechselwirkungen von Kohlenhy-

draten mit Rezeptoren regulieren beispielsweise die Aufnahme von Serumproteinen in Zellen<sup>[2]</sup> und den intrazellulären Transport von Enzymen<sup>[3]</sup>; sie sind entscheidend bei Infektionsprozessen<sup>[4]</sup>, bei vielen immunologischen Vorgängen<sup>[5]</sup>, bei der Zelladhäsion<sup>[6a]</sup> und bei der Regulierung des Zellwachstums<sup>[6b]</sup>. Diese hochinteressanten Erkenntnisse der zellbiologischen, immunologischen und biochemischen Forschung haben das Interesse der Chemiker an Glycokonjugaten stark angeregt. Sie haben bewußt gemacht, daß Kohlenhydrate eine große Zahl regio- und stereochemischer Informationen enthalten<sup>[7]</sup>, die die Natur in vielfältigen Selektions- und gezielten Verteilungsvorgängen in multizellulären Organismen nutzt. Dieses Selektionspotential resultiert offenbar nicht nur aus der Chiralität und den zur Bildung von Wasserstoffbrücken fähigen funktionellen Gruppen; so wies Lemieux auf den ambiphilen Charakter der in Erkennungsprozesse besonders häufig beteiligten Monosaccharide D-Galactose **1**, D-Galactosamin **2** und L-Fucose **3** hin<sup>[8]</sup>.



Es ist einleuchtend, daß Saccharidstrukturen mit peripheren Galactose-, Galactosamin- und/oder Fucoseeinheiten nicht

[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. K. Rück  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, W-6500 Mainz

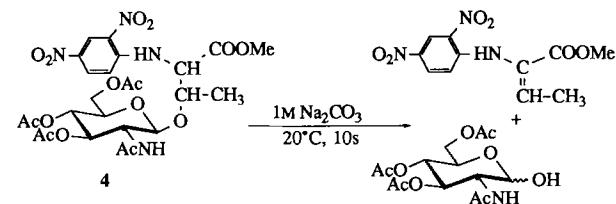
nur polare, sondern auch hydrophobe Wechselwirkungen eingehen. Vielleicht ist es aber zutreffender, wenn man bei den biologischen Erkennungsvorgängen dieser Art angesichts des hohen Drucks, dem die organischen Moleküle in der natürlichen wässrigen Umgebung unterliegen, statt von hydrophoben Wechselwirkungen eher von einer Fähigkeit zur Minimierung des hydrophoben Volumens spricht. In diesem Sinne fügen sich die Saccharide **1–3**, bei denen die hydrophoben und hydrophilen Gruppen so angeordnet sind, daß sie die Moleküle in Bereiche teilen, viel besser in ein hydrophobes Rezeptorgegenstück ein als etwa Glucose oder Mannose.

Diese Erkennungsfähigkeit der Oligosaccharide in Glykonjugaten, die durch Bildung antennen- oder clusterartiger Häufungen zusätzlich potenziert wird, hat wegen ihrer enormen Bedeutung für die Immunologie und für Infektionsvorgänge sowie für die Entwicklung adressierter, proteasestabilier Pharmaka starkes Interesse an der Synthese von Glykonjugaten ausgelöst und auch unsere Bestrebungen zur Synthese von Glycopeptiden angeregt<sup>[19]</sup>. Bei den Synthesen von *O*-Glycosylserin- und -threonin-Glycopeptiden liegt die Schwierigkeit, beispielsweise beim Abspalten von Schutzgruppen, in der leichten  $\beta$ -Eliminierung des Kohlenhydratteils<sup>[10]</sup>. Die Deutung dieser Reaktion lenkt die Aufmerksamkeit auf eine weitere Eigenschaft der Kohlenhydrate, die neben Chiralität und Polyfunktionalität für stereoselektive Prozesse interessant ist: ihre Komplexierungsfähigkeit. Nach neueren Erkenntnissen ist das Koordinationsvermögen von Kohlenhydraten auch bei biologischen Erkennungsvorgängen bedeutsam, so bei den Wechselwirkungen zwischen Calcium-abhängigen Kohlenhydrat erkennenden Domänen der Säugetier-Lectine und Sacchariden<sup>[11]</sup>.

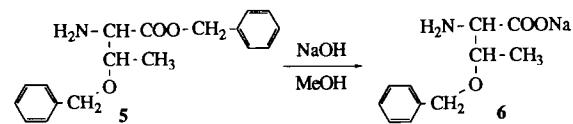
## 2. Kohlenhydrate – chirale Matrizen mit Komplexierungsfähigkeit

Die  $\beta$ -Eliminierung der Kohlenhydrateinheit aus *O*-Glycosylserin- und -threoninderivaten tritt bereits unter milden

basischen Bedingungen ein, wie das Beispiel des Glucosaminylthreoninesters **4** zeigt<sup>[12]</sup>. Diese glatte basenkatalysierte



Eliminierung, lange bekannt in der Kohlenhydratchemie<sup>[13]</sup>, ist aus Sicht der Peptidchemie durchaus überraschend, lassen sich doch in der Seitenkette als Benzyl- oder *tert*-Butylether geschützte Serin- und Threoninester unter weit drastischeren Bedingungen verseifen, ohne daß eine  $\beta$ -Eliminierung erfolgt. Die Umsetzung von *O*-Benzylthreoninbenzylester **5** verdeutlicht diesen Unterschied<sup>[14]</sup>.



Konfrontiert mit diesen gegensätzlichen Erfahrungen aus Kohlenhydratchemie einerseits und Peptidchemie andererseits, haben wir die hohe Abspaltungstendenz des Kohlenhydratteils aus *O*-Glycosylserin- und -threoniderivaten über die komplexierenden Eigenschaften erklärt, die Kohlenhydrate gegenüber Kationen haben können<sup>[9]</sup>.

Durch Komplexierung des Kations  $M^+$  in **7** wird die Qualität des Kohlenhydratteils als Abgangsgruppe erhöht, da die sich bildende Ladung neutralisiert wird. Diese komplexierenden Eigenschaften der Kohlenhydrate zeigen sich auch in einer gegenüber analogen Alkylestern deutlich erhöhten Verseifungsgeschwindigkeit von Kohlenhydratestern<sup>[15]</sup>. Durch

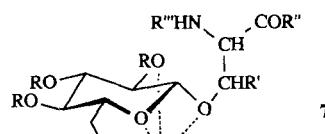


*Horst Kunz wurde 1940 in Frankenhausen bei Zwickau (Sachsen) geboren. Er studierte Chemie an der Humboldt-Universität Berlin und an der Universität Mainz und wurde 1969 mit einer Arbeit über Synthesen phosphororganischer Verbindungen bei Leopold Horner promoviert. Die Habilitation erfolgte 1977 mit einer Arbeit über Acetylcholin-analoge Ester und ihre Anwendung in der Schutzgruppenchemie. 1979 übernahm er eine Professur für Organische Chemie und 1988 eine für Bioorganische Chemie an der Universität Mainz. Seine Forschungsgebiete betreffen die stereoselektive Synthese, Methoden der Peptid- und Kohlenhydratchemie und insbesondere die Synthesen von Glycopeptiden, für deren Ausbau und Entwicklung ihm 1992 die Max-Bergmann-Medaille verliehen wurde.*



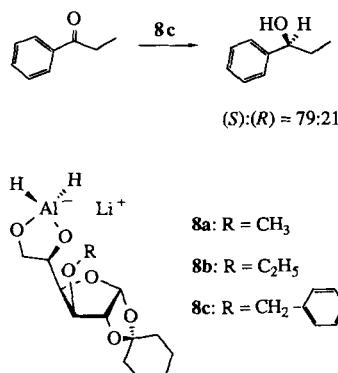
*Karola Rück wurde 1963 in Hargesheim bei Bad Kreuznach (Rheinland-Pfalz) geboren. Sie studierte ab 1983 Chemie an der Universität Mainz und wurde 1992 mit einer unter Anleitung von Horst Kunz angefertigten Arbeit über stereoselektive Reaktionen von aluminiumorganischen Verbindungen promoviert. 1989 wurde sie mit dem Adolf-Todt-Preis der Universität Mainz und mit einem Doktoranden-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie ausgezeichnet. Seit Oktober 1992 arbeitet sie als Postdoktorandin und Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes bei Steven Ley an der University of Cambridge in Großbritannien.*

Komplexierung erhalten Kohlenhydratester gewissermaßen die Eigenschaften von Aktivestern; dies ließ sich zu einem neuen Peptidsyntheseverfahren ausbauen<sup>[16]</sup>. Es sei angemerkt, daß anomere Selektionseffekte in Glycosidsynthesen über die Alkylierung von anomer ungeschützten Kohlenhydraten ebenfalls durch deren Komplexierung erklärt werden<sup>[17]</sup>.



Für uns war die Interpretation der raschen  $\beta$ -Eliminierung des Kohlenhydratteils aus Glycosylserin- und -threoninderivaten über eine Komplexbildung wie in 7 der Ausgangspunkt zur Entwicklung eines Konzepts, bei dem die preiswerten Kohlenhydrate als chirale, durch Komplexierung zu ordnende Matrizen für stereoselektive Synthesen genutzt werden können<sup>[18]</sup>. Das ist heute um so aussichtsreicher, da inzwischen zur regioselektiven Modifizierung der funktionellen Gruppen und der Stereochemie der Kohlenhydrate vielseitige Methoden zur Verfügung stehen.

Zu dieser Zeit waren schon mehrere Arbeiten erschienen, in denen Kohlenhydratkompone nten stereodifferenzierend eingesetzt wurden<sup>[19]</sup>. Stellvertretend seien die frühen Versuche von Landor et al.<sup>[20]</sup> angeführt, in denen Lithiumalkoxyaluminiumhydride aus LiAlH<sub>4</sub> hergestellt und als enantioselektive Reduktionsmittel verwendet wurden. Mit in diesem Sinne aus 3-*O*-Alkyl-1,2-*O*-cyclohexylden- $\alpha$ -D-glucofuranose intermediär hergestellten Reagentien **8** konnte Propiophenon stereoselektiv zu 1-Phenylpropanol reduziert werden. Während die 3-*O*-Methyl- (**8a**) und 3-*O*-Ethyl-derivate (**8b**) nur geringe Induktionen bewirkten, ergab das 3-*O*-Benzyl-derivat **8c** immerhin eine Enantioselektivität von 79:21 zugunsten des (*S*)-konfigurierten Alkohols.

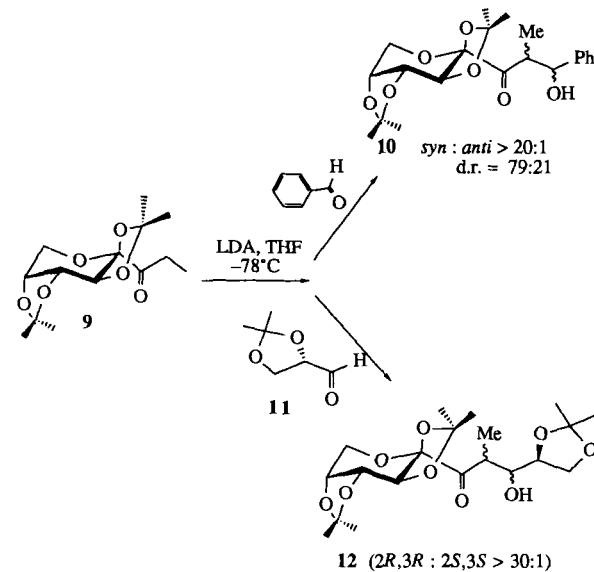


Wenngleich die Wirkung der Kohlenhydratliganden in den meisten Fällen kaum zu erklären war, sind doch sehr interessante Effekte beobachtet worden. So erhielt man durch Zugabe von einem Äquivalent Ethanol zu **8c** einen weniger reaktiven, offenbar monohydridischen Komplex, der mit umgekehrter Selektionsrichtung mit Propiophenon zum (*R*)-konfigurierten Alkohol [(*R*):(*S*) = 73:27] reagierte.

Andere vereinzelte Beispiele der Nutzung von Kohlenhydraten zur Stereoselektion betreffen unter anderem die in den folgenden Abschnitten angesprochenen Aldolreaktionen, Cycloadditionen sowie 1,2- und 1,4-Additionen von Grignard-Reagentien. Es sei jedoch schon hier angemerkt, daß etwa in 1,3-Dipolaren Cycloadditionen von *N*-( $\alpha$ -Manofuranosyl)nitronen ohne komplexierende Zusätze beachtliche Stereoselektivität beobachtet wurde<sup>[21]</sup>. Ein Einfluß der Komplexierungsfähigkeit von Kohlenhydraten ist auf jeden Fall bei Aldolreaktionen und verwandten Prozessen anzunehmen, weshalb diese zuerst vorgestellt werden.

### 3. Stereoselektive Reaktionen von Kohlenhydrat-Esterenolaten

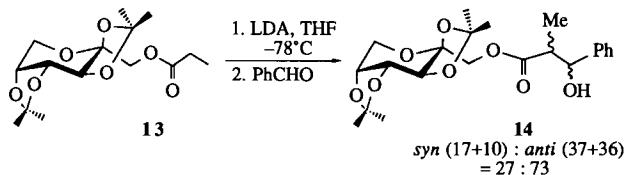
Um den Umfang nicht zu sprengen, muß sich diese Übersicht auf stereoselektive Reaktionen beschränken, in denen Kohlenhydrate als abspaltbare chirale Auxiliare fungieren. Die ausgedehnten Untersuchungen, in denen Kohlenhydrate als Substrate in Ex-chiral-pool-Synthesen<sup>[22]</sup> eingesetzt wurden – allein 2,3-*O*-Isopropylidenglycerinaldehyd ist vielfach in diesem Sinne<sup>[23–25]</sup> verwendet worden – können nicht behandelt werden. Heathcock et al.<sup>[26]</sup> haben schon 1981 Enolate von Kohlenhydratderivaten sowohl in Chiral-pool-Synthesen als auch in Auxiliar-gestützten stereoselektiven Reaktionen untersucht. Das Lithiumenolat des aus D-Fructopyranose hergestellten Ketons **9** reagierte in ersterem Sinne mit Benzaldehyd mit hoher einfacher Diastereoselektivität, aber mäßiger asymmetrischer Induktion zu den diastereomeren Aldolen **10** (Schema 1). Es ist das effektivste unter einer ganzen Reihe von analogen Beispielen.



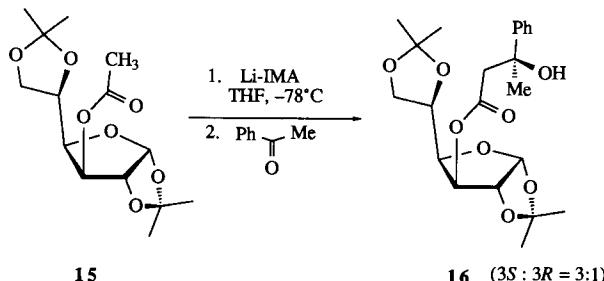
Schema 1. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Das gleiche Enolat reagiert mit (*S*)-*O*-Isopropylidenglycerinaldehyd **11** unter doppelter Diastereodifferenzierung zum Aldol **12**, das hoch selektiv als eines der beiden *syn*-Diastereomere (vermutlich 2*R*,3*R*) entsteht. Die analoge Umsetzung mit (*R*)-Glycerinaldehyd ergibt dagegen drei Diastereomere im Verhältnis 5.5:2.5:1. In weiteren Beispielen werden, wie schon bei den Reaktionen von Benzaldehyd, noch

geringere Stereodifferenzierungen beobachtet. Insgesamt vermitteln die Ergebnisse von Heathcock et al.<sup>[26]</sup> ein interessantes, jedoch komplexes und schwer zu interpretierendes Bild, das das eingangs erwähnte Vorurteil, Kohlenhydrate seien für gezielte Stereoselektionen zu chiral und zu polyfunktionell, zu bestätigen scheint. Verstärkt wird dieser Eindruck durch die Ergebnisse, die in der gleichen Arbeit an Esterenolaten mit Kohlenhydraten als abspaltbaren Auxiliaren erhalten wurden, wie das Beispiel von Propionat **13** der D-Fructopyranose belegt<sup>[26]</sup>.



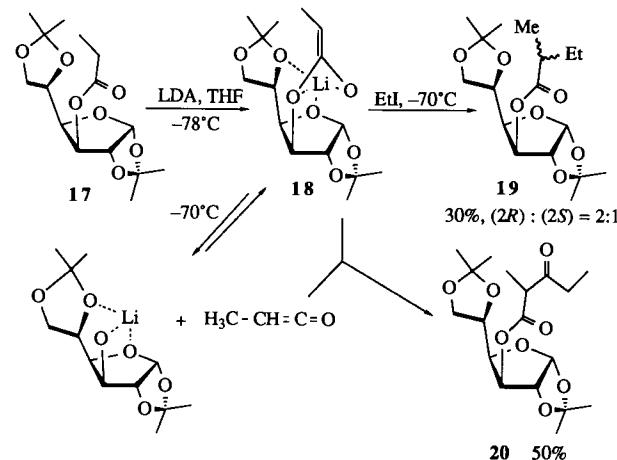
Neben einer nur geringen *anti/syn*-Präferenz wird nahezu keine Diastereodifferenzierung am Enolat gefunden, so daß ein Gemisch aller vier diastereomeren Aldoladdukte **14** entsteht. Ein frühes Beispiel der Verwendung von Kohlenhydraten als chirale Auxiliare stammt von Brandäge et al.<sup>[27]</sup>, das 3-*O*-Acetat der Diacetonglucose **15** unter unterschiedlichen Bedingungen der Aldolreaktion unterwarf. Die höchste Diastereoselektivität wird nach Deprotonierung mit Lithium-*N*-isopropyl-(–)-menthyllamid (Li-IMA) und Acetophenon als prochiralem Partner erzielt.



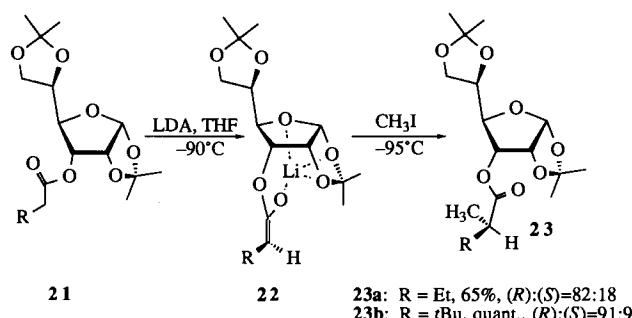
Der Einfluß der  $\text{Li}^+$ -Komplexbildung in diesen Prozessen zeigt sich darin, daß bei Zugabe von Magnesiumchlorid das mit LDA erzeugte Enolat von **15** mit Acetophenon unter geringerer Selektivität bevorzugt das (*R*)-Diastereomer von **16** liefert. Eine analoge Reformatsky-Reaktion, ausgehend von dem Verbindung **15** entsprechenden Bromessigsäureester (mit Zink in siedendem THF), ergibt überwiegend das (*S*)-Diastereomer **16**.

Die Komplexbildungsfähigkeit des Kohlenhydratauxiliars wirkt sich auch stark bei Alkylierungen des prochiralen Esterenolats der 3-*O*-Propionyldiacetonglucose **17** aus. Die Reaktion des mit LDA gebildeten Enolats **18** mit Ethyliodid bei  $-70^\circ\text{C}$  ergibt 2-Methylbutyrat **19** in geringer Selektivität und Ausbeute. Daneben wird das *O*-alkylierte Produkt **20**, überraschenderweise das Produkt einer scheinbaren Esterkondensation, gebildet<sup>[28]</sup>. Die nähere Untersuchung des unerwarteten Reaktionsverlaufs zeigte, daß Enolat **18** bereits bei  $-70^\circ\text{C}$  beginnt, reversibel in Keten und Kohlenhydratkoholat zu zerfallen, eine Reaktion die sonst bei Esterenolaten nur bei deutlich höheren Temperaturen beobachtet wird<sup>[29]</sup>. In diesem Verhalten zeigt sich wiederum die

intramolekulare Komplexbildungsfähigkeit des Kohlenhydrats, die seine Neigung, als Abgangsgruppe zu fungieren, erhöht. Das Keten reagiert mit intaktem Enolat **18** und ergibt Kondensationsprodukt **20**. Wegen der Reversibilität des Enolatzerfalls liegt **18** als *E/Z*-Gemisch vor, was durch NOE-Messungen an den entsprechenden Silylketenacetalen nachgewiesen werden kann. Da die Alkylierung von Enolat **18** bei  $-70^\circ\text{C}$  langsam verläuft und dessen Isomerisierung über den reversiblen Zerfall konkurriert, ist die Stereoselektivität der Bildung von **19** gering.



Im Vergleich zu Enolat **18** erwiesen sich Enolate von Estern der 3-epimeren 1,2,5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-allofuranose **21** als deutlich reaktiver<sup>[28]</sup>. Nach Deprotonierung bei  $-90^\circ\text{C}$  entstehen (*Z*)-Enolate **22** (Nachweis über Silylketenacetal), die schon bei  $-95^\circ\text{C}$  mit Methyliodid zu chiralen  $\alpha$ -Methylcarbonsäureestern **23** reagieren. Bei dieser tiefen Temperatur wird keine Ketenbildung beobachtet. Entsprechend sind sowohl die Ausbeute als auch die Stereoselektivität der Alkylierungen von **22** im Vergleich zu jenen von **18** deutlich erhöht. Insbesondere bei voluminösen Substituenten R sind Ausbeute und Stereoselektivität hoch. Die unterschiedliche Reaktivität und Selektivität von Kohlenhydrat-Esterenolaten wie **18** und **22** belegen nicht nur die komplexierende Wirkung der Kohlenhydratfunktionen, sondern deuten auch auf einen lenkenden Einfluß des Lithium-Ions beim Angriff des Elektrophils hin<sup>[28]</sup>.

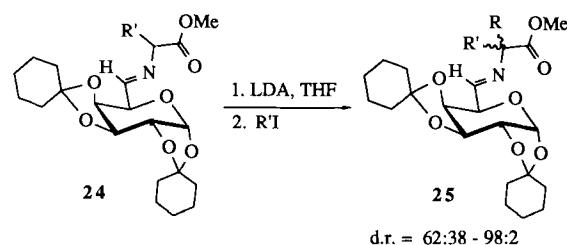


Eine intramolekulare Komplexbildung, die den Zerfall in Keten und Alkohol nicht fördert, dürfte in Enolaten vorliegen, die durch Deprotonierung von Schiff-Basen **24** aus geschütztem Galactodialdehyd und Aminosäureestern entstehen

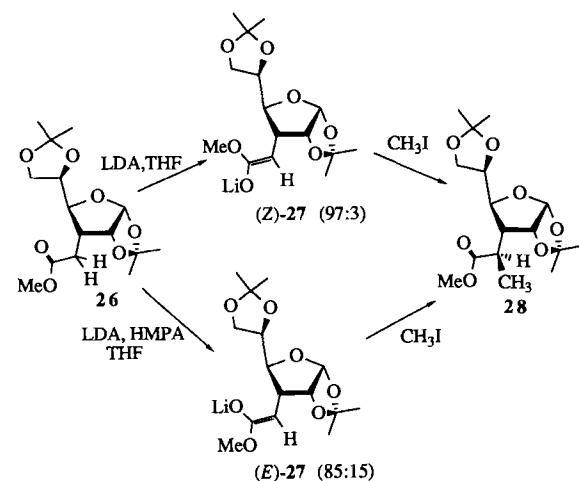
Tabelle 1. D-Galactodialdehyd als chirales Auxiliar in der stereoselektiven Synthese von  $\alpha$ -Alkylaminosäuremethylestern [30].

Aminosäurerest R	R'-I	Ausb. (25)	de
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91%	80
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	91%	>95
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93%	75

(Tabelle 1)<sup>[30]</sup>. Allerdings ist für diese Reaktionen die Konfiguration der gebildeten Enolate nicht belegt<sup>[31]</sup>. Außerdem konnten die Diastereomerenverhältnisse für die Alkylierungsprodukte **25** nicht direkt, sondern erst nach Hydrolyse zu den freien Aminosäureestern <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch in Gegenwart von chiralem Shift-Reagens ermittelt werden. Eine Interpretation der Resultate hinsichtlich der Komplexbildung und der stereodifferenzierenden Faktoren ist daher nicht angezeigt.



Dagegen wird für Alkylierungen von Esterenolaten verzweigter Kohlenhydratcarbonsäuren, die eigentlich den Ex-chiral-pool-Synthesen zuzurechnen sind, ein Chiralitätstransfer postuliert, der nicht durch Chelatisierung bewirkt wird<sup>[32]</sup>. Der über die entsprechende 3-Ulose durch Horner-Olefinition und anschließende Hydrierung zugängliche Ester **26** wird nach den Prinzipien der stereoselektiven Enolatbildung<sup>[33]</sup> mit LDA/THF zum (*Z*)-Enolat (*Z/E* = 97:3) oder mit LDA/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA)/THF überwiegend zum (*E*)-Enolat (*E/Z* = 15:85) überführt.

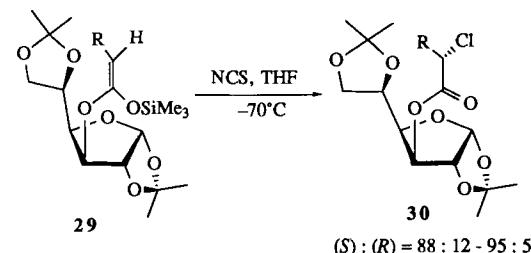


Beide Enolate reagieren mit Methyliodid selektiv zum (*R*)- $\alpha$ -Methylderivat **28**. Die Autoren<sup>[32]</sup> schließen daraus und aus der noch immer hohen Induktion bei Alkylierungen an analogen Esterenolaten, die 5-Desoxy- oder 2,5-Didesoxy-

furanosestruktureinheiten haben, daß in diesen Reaktionen die Chelatbildung mit Kohlenhydratfunktionen nicht die Stereoselektivität bedingen kann. Im (*Z*)-Enolat (*Z*)-**27** ist eine intramolekulare Li<sup>+</sup>-Komplexierung sterisch ungünstig; dieses Enolat sollte Assoziate bilden. Für (*E*)-**27** kann eine Komplexbildung mit dem Ringsauerstoffatom nicht ausgeschlossen werden, so daß die Alkylierung von (*Z*)-**27** und (*E*)-**27**, die hoch selektiv zum Produkt **28** führt, für beide Enolate unterschiedliche Ursachen haben könnte. Während in der Reaktion von (*E*)-**27** Chelatkontrolle vorliegen könnte, ist das bei der Umsetzung von (*Z*)-**27** gerade nicht der Fall. Eine intramolekulare Komplexbildung bei diesen Enolaten fördert zumindest nicht den Zerfall zu Keten und Alkohol.

Intramolekulare Chelatisierung und Ketenbildung, charakteristisch für *O*-gebundene Kohlenhydrat-Esterenolate, schränken die Anwendungsbreite der Kohlenhydrate als abspaltbare Auxiliare in Esterenolatreaktionen beträchtlich ein. Daher dürften asymmetrische Enolatreaktionen mit Kohlenhydraten als Auxiliaren nur in Einzelfällen mit den bekannten, sehr erfolgreichen Konzepten zur asymmetrischen Synthese an Ester- und Amidenolaten<sup>[34]</sup> konkurrieren können.

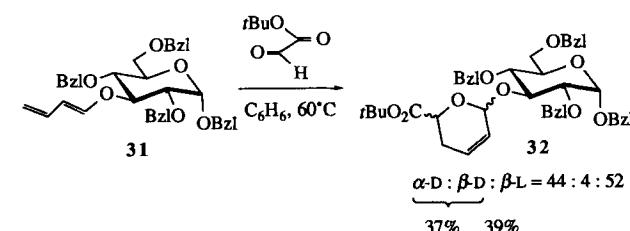
Diese Einschränkung muß nicht für Derivate von Kohlenhydrat-Esterenolaten gelten, wie jüngste Ergebnisse der Synthese von  $\alpha$ -Chlorcarbonsäureestern **30** aus Silyketenacetalen **29**, die an Diacetonglucose gebunden sind, belegen<sup>[35]</sup>. Der



sterisch begünstigte Frontseitenangriff von *N*-Chlorsuccinimid (NCS) auf **29** bewirkt die bevorzugte Bildung der (*S*)-diastereomeren 2-Chlorcarbonsäureester **30** in beachtlicher Stereoselektivität.

#### 4. Cycloadditionen

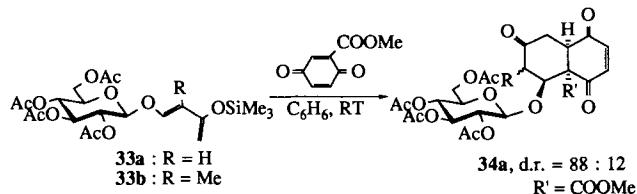
Cycloadditionen, in denen Kohlenhydrateinheiten selbst Cycloadditionskomponenten sind, sollen hier nicht behandelt werden, obwohl solche Ex-chiral-pool-Umwandlungen zu interessanten Produkten führen können<sup>[36-38]</sup>. Dagegen kann man die Funktion der Kohlenhydrate in den De-novo-Disaccharidsynthesen aus 1-Butadienthern von Monosacchariden wie **31** mit reaktiven Carbonylverbindungen wie Glyoxylsäureestern<sup>[39]</sup> als die eines Auxiliars betrachten.



Trotz der hohen Reaktionstemperatur reagiert die Kohlenhydrat-gebundene Dienkomponente mit einer hohen diastereofacialen Differenzierung (96:4) bei allerdings nur geringer *endo/exo*-Selektivität zu einem Gemisch der epimeren und anomeren Disaccharide **32**. Die Diastereomerengehältnisse wurden durch chromatographische Trennung (teilweise nach chemischer Umwandlung) ermittelt. Aus dem  $\beta$ -L-Diastereomer konnte nach Reduktion des Esters mit Lithium-aluminiumhydrid, Hydrieren der Doppelbindung und durch anschließende saure Hydrolyse 2,3,4-Tridesoxy-L-glycero-hexopyranose synthetisiert werden. Sie enthält kein Kohlenstoffatom des eingesetzten Kohlenhydratauxiliars<sup>[39]</sup>.

#### 4.1. Diels-Alder-Reaktionen

Wie in der vorstehend beschriebenen Reaktion mit einem Heterodienophil, so wurden Kohlenhydrat-gebundene Diene erfolgreich in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Im Zusammenhang mit Tetraacyclinsynthesen zeigte sich, daß das elektronenreiche 1-Glucosyloxydien **33a**, z.B. mit 2-Methoxycarbonyl-p-benzochinon, in beachtlicher Stereoselektivität über das Diels-Alder-Addukt zu dessen Hydrolyseprodukt **34a** reagiert<sup>[40, 41]</sup>. Aus NOE-Experimenten leiten die Autoren<sup>[41]</sup> eine bevorzugte Glycosyloxydienkonformation her, die in Einklang mit dem *exo*-anomeren Effekt steht und der *transoiden* Konformation von **33a** entspricht. Daß deren *cisoid* Form **33a** für die Reaktion entscheidend sei, schließen sie aus der erhöhten Selektivität, mit der das analoge 2-Methyldien **33b** reagiert. Eine *endo*-Addition vorausgesetzt, müßte sich das Dienophil in diesem Fall bevorzugt von der Frontseite, d.h. aus jener Richtung annähern, in der es die sterische Wechselwirkung mit der 2-Acetoxygruppe zu überwinden hat<sup>[40]</sup>.



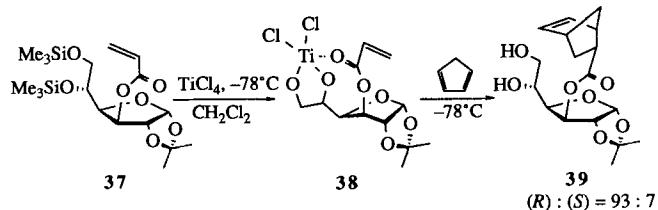
Hohe Stereoselektivitäten sind für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen von 1,4-Naphthochinon mit an Diacetonglucose gebundenen Cyclohexandienolen berichtet worden<sup>[42]</sup>.

Anomere Glucosyloxybutadiene mit ungeschützten Hydroxygruppen wie **35** ermöglichen interessante Diels-Alder-Reaktionen in Wasser. Mit Acrylsäuremethylester reagiert **35** unter ausschließlicher *endo*-Selektivität, aber geringer diastereofacialer Differenzierung zu den diastereomeren Cyclohexenylethern **36**<sup>[43]</sup>. Das entsprechende  $\alpha$ -anomere Dien geht mit Methacrolein unter geringerer und entgegengesetzter *Re/Si*-Seitendifferenzierung Cycloadduktbildung ein. Unter

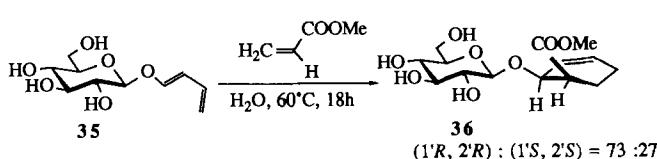
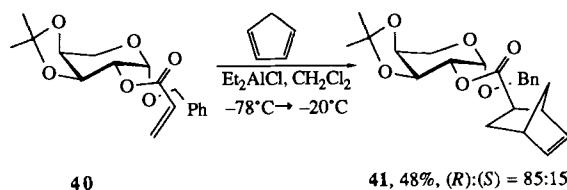
Annahme der bevorzugten *cisoiden* Konformation **35** würde das Dienophil überwiegend auf der *Re*-Seite (C1) angreifen und sich wiederum von der Frontseite annähern<sup>[43]</sup>. Wird in 2-Stellung von **35** selektiv eine *O*-Benzyletherschutzgruppe eingeführt, so verläuft die Cycloaddition mit Methacrolein unter Umkehr der Induktionsrichtung, allerdings mit niedriger Selektivität (34:66)<sup>[44]</sup>.

Verwandt mit diesen Diels-Alder-Reaktionen ist eine stereoselektive Claisen-Umlagerung an einer an ungeschützte Glucose gebundenen Allylvinylethereinheit. Auch hier ist nur eine Selektivität von 60:40 zu beobachten<sup>[45]</sup>.

Diels-Alder-Reaktionen der Kohlenhydrat-gebundenen Diene wurden nicht mit Lewis-Säuren katalysiert. Das dürfte ein Grund für die in der Regel mäßigen asymmetrischen Induktionen sein. Knüpft man das Dienophil an ein Kohlenhydratauxiliar an, so läßt sich durch Lewis-Säure-Katalyse die Reaktivität erhöhen, und die Diels-Alder-Reaktion läuft bei niedrigen Temperaturen ab. Die bisherigen Resultate zeigen, daß das Dienophil durch koordinative Fixierung am Kohlenhydratgerüst effektiv diastereodifferenzierend abgeschirmt werden kann. Aus dem 3-*O*-Acrylglucofuranosederivat **37** entsteht mit Titanetrachlorid bei  $-78^{\circ}\text{C}$  ein Zwischenprodukt **38**, in dem das Dienophil und katalysierende Lewis-Säure an die Kohlenhydratmatrix gebunden sind. Durch intramolekulare Koordination in der chiralen Matrix wird das Dienophil so orientiert, daß es mit Cyclopentadien bevorzugt auf der *Si*-Seite reagiert<sup>[46]</sup>. Dabei entsteht hoch stereoselektiv *endo*-Addukt **39** als (*R*)-Diastereomer. Die analogen Reaktion an einem 5-*O*-Trimethylsilylxylofuranosederivat ergab ausschließlich das (*R*)-diastereomere Addukt<sup>[46]</sup>. Diene geringerer Reaktivität müssen bei Raumtemperatur umgesetzt werden und reagieren deshalb weniger selektiv.

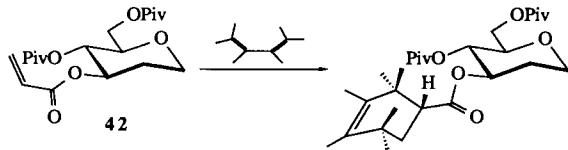


Von  $\beta$ -L-Arabinopyranosiden abgeleitete 2-*O*-Acrylate wurden von Shing et al.<sup>[47]</sup> in  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ -katalysierten Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Die im Vergleich zu den oben genannten Titanat-Komplexen **38** mäßigere Induktion könnte davon herrühren, daß die funktionellen Gruppen der Kohlenhydrateinheit in **40** Schutzgruppen tragen, die eine geringere Koordinationsneigung gegenüber dem Lewis-Säure-Katalysator zeigen.



Übereinstimmend mit diesen Schlußfolgerungen gelingt es nach einem anderen Konzept sehr wirkungsvoll, die Lewis-Säure koordinativ über Acylschutzgruppen an die Kohlen-

hydratmatrix zu binden. In diesem Fall kann man die Stärke der Lewis-Säure in weiten Bereichen variieren und so auch wenig reaktive Diene stereoselektiv umsetzen<sup>[48]</sup>. Das an Dihydroglucal als Templat gebundene Acrylat **42** (Schema 2) reagiert mit Cyclopentadien unter Aktivierung durch  $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$  bei  $-30^\circ\text{C}$  zum Cycloaddukt **43a** in hoher Ausbeute und Stereoselektivität (98:2). Mit Anthracen er-



Schema 2. Piv = Pivaloyl. Produkte analoger Umsetzungen siehe Text und Tabelle 2.

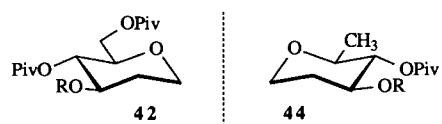
fordert die Cycloaddition von **42** dagegen Aktivierung durch die starke Lewis-Säure  $\text{TiCl}_4$  und eine vergleichsweise hohe Reaktionstemperatur von  $0^\circ\text{C}$ . Dabei wird Addukt **43d** (Tabelle 2) nahezu diastereomerenrein gebildet. Die Beispiele in Tabelle 2 belegen, daß sowohl reaktive als auch weniger reaktive Diene nach diesem flexiblen Prinzip effizient und stereoselektiv in hoher Ausbeute zu den chiralen Cycloaddukten umgesetzt werden können.

Tabelle 2. Stereoselektive Diels-Alder-Reaktion des an Dihydro- $\alpha$ -glucal gebundenen Acrylates **42** [48].

Dien (10 Äquiv.)	Lewis-Säure (3 Äquiv.)	$T$ [ $^\circ\text{C}$ ]/ $t$ [h]	Addukt	Ausb. [%]	(R):(S)
Cyclopentadien	$\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$	$-30/1.5$	<b>43a</b>	92	98:2
Isopren	$\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$	0/48	<b>43b</b>	94	95:5
Buta-1,3-dien	$\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$	0/6	<b>43c</b>	90	92:8
Anthracen	$\text{TiCl}_4$	0/4	<b>43d</b>	87	99:1

Der Anwendungsbereich dieser Stereoselektionsmethode wird beträchtlich dadurch erweitert, daß Cycloaddukte der entgegengesetzten Konfiguration ebenfalls hoch selektiv hergestellt werden können. Als chirales Templat dient in diesem Fall Dihydro-L-rhamnal, an das das Acrylat im Dienophil **44** als Ester gebunden ist<sup>[48]</sup>.

Die Gegenüberstellung der beiden Auxiliare **42** und **44** verdeutlicht, daß die strukturelle und funktionelle Vielfalt der Kohlenhydrate ein flexibles Konzept zur alternativen stereoselektiven Synthese beider enantiomerer Konfigurationen eines chiralen Zielmoleküls eröffnet, obwohl die meisten Zucker nicht in beiden enantiomeren Konfigurationen natürlich vorkommen. Die wesentlichen koordinierenden und abschirmenden Gruppen sind bei den aus Glucose und L-Rhamnose gewonnenen Auxiliaren spiegelbildlich zueinander angeordnet (Schema 3). Durch den Trick des quasi-enantiomeren Kohlenhydratemplats waren schon früher



Schema 3. R = Acryloyl.

Aminosäuresynthesen zur selektiven Bildung der D- oder L-Enantiomere gelenkt worden (siehe Abschnitt 7.1)<sup>[18]</sup>.

Mit Dienen bildet **44** (R = Acryloyl) (*S*)-konfigurierte Cycloaddukte wie **45**, wiederum in hoher Selektivität und Ausbeute (Tabelle 3; Stärke der Lewis-Säure und Reaktions-temperatur variieren).

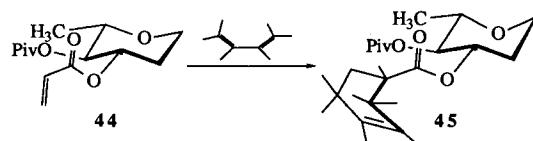
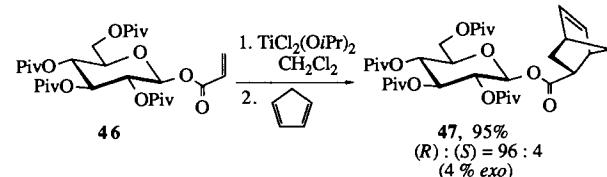


Tabelle 3. Stereoselektive Diels-Alder-Reaktion von an Dihydro-L-rhamnal gebundenem Acrylat **44** [48].

Dien (10 Äquiv.)	Lewis-Säure (3 Äquiv.)	$T$ [ $^\circ\text{C}$ ]/ $t$ [h]	Ausb. [%]	(R):(S)
Cyclopentadien	$\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$	$-30/2$	80	6:94
Isopren	$\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$	$-30/18$	60	10:90
Butadien	$\text{TiCl}_4$	$-30/4$	68	5:95
Anthracen	$\text{TiCl}_4$	0/18	52	1:99

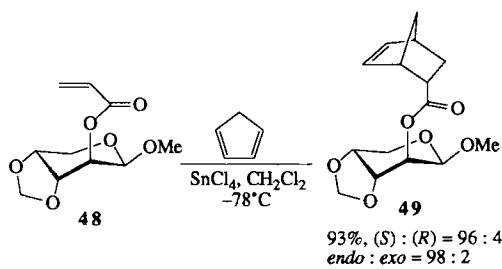
Das anomere Acrylat **46** läßt sich bei  $-30^\circ\text{C}$  nur mit reaktiven Dienen wie Cyclopentadien in das entsprechende Addukt (hier **47**) überführen. Als Lewis-Säure genügt  $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$ ; stärkere Lewis-Säuren, etwa  $\text{TiCl}_4$ , spalten den anomeren Ester<sup>[49]</sup>.



Im Gegensatz zu Reaktionen mit Kohlenhydrat-gebundenen Dienen dominiert in dieser Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktion mit Kohlenhydrat-gebundenem Dienophil klar der Rückseitenangriff; dies bewirkt bei einer *endo/exo*-Selektivität von 96:4 eine Stereoselektion zugunsten des (*R*)-Diastereomers **47** von ebenfalls 96:4<sup>[49]</sup>. Das **46** entsprechende  $\alpha$ -anomere Acrylat reagiert mit Cyclopentadien langsamer und wenig selektiv, wobei jedoch bevorzugt das (*S*)-diastereomere Addukt im Überschuß entsteht<sup>[49]</sup>.

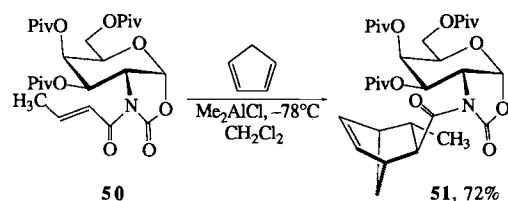
In einer Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktion ist kürzlich Methyl-3,4-O-methylen- $\beta$ -D-arabinopyranosid als Auxiliar verwendet worden, dessen 2-Hydroxygruppe mit Acrylsäure unter Bildung von **48** verestert wird<sup>[50]</sup>. Mit Cyclopentadien und 2,3-Dimethylbutadien reagiert **48** in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  oder  $\text{SnCl}_4$  mit hoher Stereoselektivität und *endo*-Präferenz zu Addukten wie **49**. Mit Bortrifluorid und Ethylaluminiumdichlorid als Katalysator sowie Isopren als Dien werden nur mäßige oder geringe Induktionen beobachtet. Dennoch führen die Autoren<sup>[50]</sup> die diastereofaciale Differenzierung zugunsten der *Re*-Seite in **48** allein auf die sterische Abschirmung durch die  $\beta$ -Methoxygruppe zurück.

Die den Acrylaten **42**, **44** und **46** entsprechenden Crotonate reagieren in der Regel nicht bei genügend tiefer Tempera-



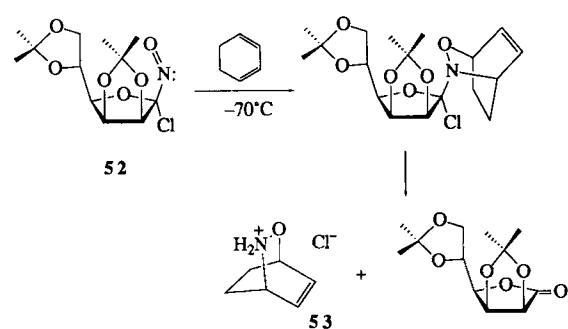
tur stereoselektiv zu Cycloaddukten. An nicht von Kohlenhydraten abgeleiteten Auxiliaren sind diastereoselektive Diels-Alder-Reaktionen von Crotonoaten dagegen erfolgreich durchgeführt worden<sup>[51]</sup>.

Mit einem für andere Ziele (siehe Abschnitt 5.2) entwickelten bicyclischen Oxazolidinon, das sich vom Galactosamin ableitet, konnten Diels-Alder-Reaktionen am Crotonat **50** mit hoher *endo*-Präferenz und nahezu vollständiger Diastereoselektivität durchgeführt werden<sup>[52]</sup>. Die Reaktion erfordert Katalyse durch Lewis-Säuren wie Dimethylaluminiumchlorid und ergibt das *endo*-Addukt **51** (*endo*:*exo* = 20:1), das auch in der Gaskapillarchromatographie nur als ein Diastereomer nachzuweisen ist<sup>[52]</sup>.



#### 4.2. Heteroanaloge [4 + 2]-Cycloadditionen

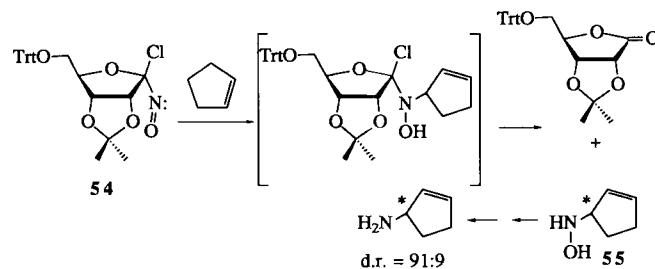
Aus dem Hydroxyimino- $\gamma$ -lacton der isopropylidengeschützten Mannosäure entsteht mit *tert*-Butylhypochlorid die  $\alpha$ -Chlornitrosoverbindung **52**, die mit Dienen bei  $-70^{\circ}\text{C}$  unter hoher Stereoselektivität zu 3,4-Dihydro-2H-1,2-oxazinen wie **53** reagiert<sup>[53]</sup>. Die Konfiguration von **52** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Das intermediane Addukt wird während der Reaktion oder der Aufarbeitung zum freien Oxazinhydrochlorid **53** hydrolysiert.



In mehreren Beispielen wird eine Stereoselektivität von  $>98:2$  erreicht. Das Heterodienophil **52** zeichnet sich durch eine hohe Reaktivität bei tiefer Temperatur aus. Wie im Kristall, so scheint **52** bei der Reaktion eine Konformation zu

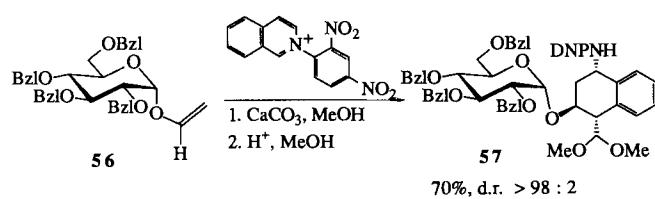
bevorzugen, die durch Delokalisierung des freien Elektronenpaars am Stickstoffatom in das  $\sigma^*$ -Orbital der C1-O-Bindung stabilisiert sein könnte. So ergibt sich eine sehr wirksame diastereofaciale Differenzierung zugunsten des Angriffs von der sterisch leichter zugänglichen „Rückseite“ der N=O-Bindung, wobei offenbar die *anti*-Orientierung des Dienls relativ zum Furanosering bevorzugt wird.

Diese günstigen Eigenschaften ließen sich auch in einer stereoselektiven Enreaktion nutzen. Setzt man das Chlornitrosoribosederivat **54** anstelle der Mannoverbindung **52** ein, wird die Reihe der anderen Enantiomere erreicht<sup>[54]</sup> (Schema 4). Die Enantiomerenverhältnisse wurden sowohl für **53** als auch für **55** nach chemischer Umwandlung ermittelt.

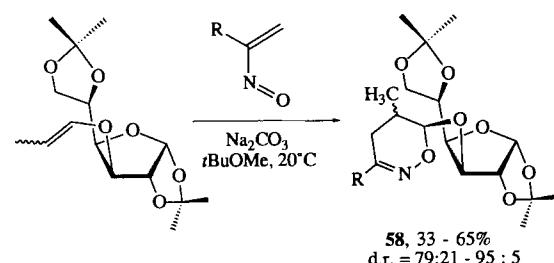


Schema 4. Trt = Ph<sub>3</sub>C.

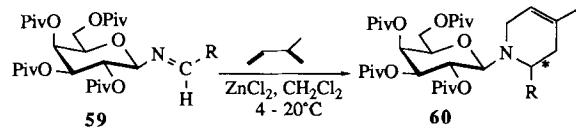
Isochinoliniumsalze sind als Heterodiene mit Vinylglycosiden in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf umgesetzt worden<sup>[55]</sup>. In einem der Fälle, der Reaktion von **56**, wird eine hohe Induktion beobachtet. Die angegebenen Diastereomerenverhältnisse für die Produkte **57** (DNP = Dinitrophenyl) wurden nach Isolierung der Diastereomergemische ermittelt. Da weder Reaktions- noch Aufarbeitungsbedingungen angegeben werden, sind Anreicherungseffekte nicht auszuschließen. Die Synthese bietet nach Umwandlung von Acetal **57** in ein Dithian und Abspaltung der Kohlenhydrateinheit mit Trimethylsilyliodid einen interessanten Zugang zu homochiralen trisubstituierten Tetralinen.



Diacetoglucose-Enolether reagieren mit *in situ* erzeugten Nitrosoalkenen als Heterodienen stereoselektiv zu chiralen 1,2-Oxazinderivaten wie **58**<sup>[56]</sup>.



Die berichteten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß (*E*)-Enoether in der Regel selektiver reagieren als die entsprechenden (*Z*)-Analoga. Die stereoselektive Synthese von 2-substituierten Didehydropiperidinderivaten gelingt durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen der *N*-Galactosylimine **59** mit Dienen wie Isopren<sup>[57]</sup>. Die Reaktion muß durch Zinkchlorid katalysiert werden, da Imine normalerweise für Cycloadditionen zu reaktionsträge sind.



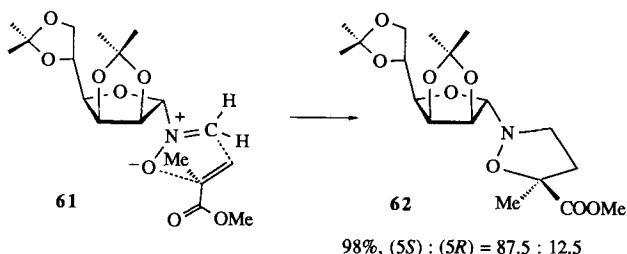
Obwohl die absolute Konfiguration der Hauptdiastereomere der Dehydropiperidine **60** noch nicht geklärt ist, kann aus den NMR-Daten der Imine oder denen der Zinkkomplexe<sup>[18]</sup> für R = Aryl eine (2*S*)-Konfiguration als wahrscheinlich angenommen werden. Tabelle 4 zeigt einige Beispiele dieser stereoselektiven Synthese von Didehydropiperidinderivaten. Obwohl das Diastereomerengehälfnis nur in einigen Fällen Werte von 10:1 erreicht, hat das Verfahren den Vorteil, daß durch Umkristallisieren oder Flash-Chromatographie die meisten Produkte **60** in guten Ausbeuten diastereomerrein erhalten werden können.

Tabelle 4. Aza-Diels-Alder-Reaktion von Schiff-Basen **59** mit Isopren – stereoselektive Synthese von 2-substituierten Piperidinderivaten [57]. RT = Raumtemperatur.

R	T [°C]/t	Ausb. [%]	Diastereomerenverhältnis	reines Diastereomer
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+4/12 h	95	87:13	60%
p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+4/12 h	90	91:9	52%
2-Furyl	RT/4 d	98	80:20	65%
2-Thienyl	RT/4 d	95	84:16	56%

Die Reaktion kann nach neueren Befunden auch durch Zinn-tetrachlorid katalysiert und mit zu **59** analogen, quasi-spiegelbildlichen Iminen von *D*-Arabinopyranosylamin zur Synthese von chiralen Didehydropiperidinen genutzt werden, die im Vergleich zu **60** entgegengesetzte Konfiguration aufweisen<sup>[58]</sup>.

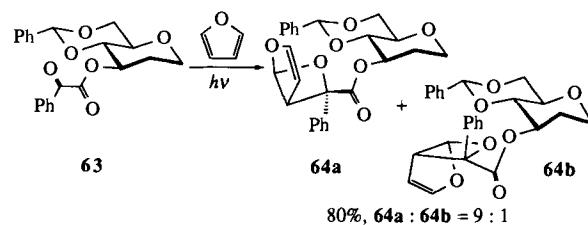
In der 1,3-Dipolaren Cycloaddition von *N*-Manno- und *N*-Ribofuranosylnitronen an Alkene haben Vasella et al.<sup>[59, 60]</sup> einen interessanten stereoselektiven Zugang zu an C5 chiralen Isoxazolinen gefunden. Die Reaktion ist beispielhaft für die Addition von Nitron **61** aus *O*-isopropylidengeschützten *N*-Mannofuranosylhydroxylamin und Formaldehyd an Methylmethacrylat wiedergegeben. Die bevorzugte Bildung des (5*S*)-Diastereomers wird damit erklärt<sup>[60]</sup>, daß **61** über-



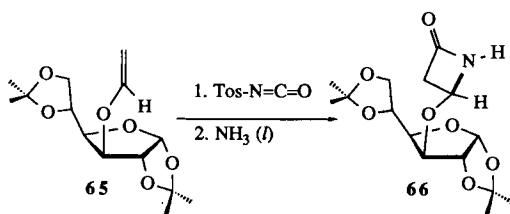
wiegend aus einer O-*endo*-Konformation reagiert. Aus ähnlichen Reaktionen anderer Nitronen<sup>[61]</sup> wird darüber hinaus auf eine Methyl-*endo*-Geometrie bei der Annäherung von Methacrylat geschlossen. Der Angriff des Dipolarophils erfolgt mit hoher Selektivität von der Rückseite, d. h. aus Richtung der C1-O-Bindung der Furanose, weil so schon in einem frühen Stadium und im Übergangszustand die Delokalisierung des sich bildenden n-Orbitals am Stickstoffatom (in **62**) in das σ\*-Orbital der Ring-C-O-Bindung erfolgen kann (kinetischer *exo*-anomerer Effekt). Prochirale Nitron des Typs **61**, beispielsweise von Acetaldehyd, reagieren in analogen Cycloadditionen nur wenig diastereoselektiv hinsichtlich der sich bildenden Konfiguration an C3 des Isoxazolidinrings, was auf die geringe konfigurative Stabilität der Nitronen selbst zurückgeführt wird. In einer doppelten Diastereodifferenzierung sind Nitron **61** und sein quasienantiomeres Ribofuranosyl-Analogen mit *N*-geschützten L-Vinylglycinestern umgesetzt worden<sup>[60]</sup>. Während **61** die diastereomeren Isoxazolidine nur im Verhältnis 3:1 ergab, bilden L-Vinylglycinester mit dem *D*-Ribose-Analogon offenbar ein „matching“-Paar und reagieren zu einem einzigen Stereoisomeren, das in das Antibioticum Acivicin überführt werden kann<sup>[62]</sup>.

### 4.3. [2 + 2]-Cycloadditionen

Neben [2 + 2]-Cycloadditionen, in denen Kohlenstoffatome der Kohlenhydrateinheit in das entstehende Ringgerüst eingebaut werden<sup>[38, 63]</sup>, wird in jüngster Zeit über Synthesen von Vierringen berichtet, in denen Kohlenhydrate als chirale Auxiliare dienen. Hierzu sollen für diese Übersicht auch stereoselektive Paterno-Büchi-Reaktionen gezählt werden<sup>[64]</sup>, obwohl diese photochemischen Prozesse nicht konzertiert, sondern über 1,4-Diradikale ablaufen. Der Kohlenhydrat-Phenylglyoxylsäureester **63** ergibt mit Furan beim Bestrahlen die diastereomeren Dioxabicycloheptene **64a** und **64b** im Verhältnis 9:1. Interessanterweise wird für diese Umsetzung mit zunehmender Temperatur eine etwas ansteigende Diastereoselektivität gefunden<sup>[64]</sup>.

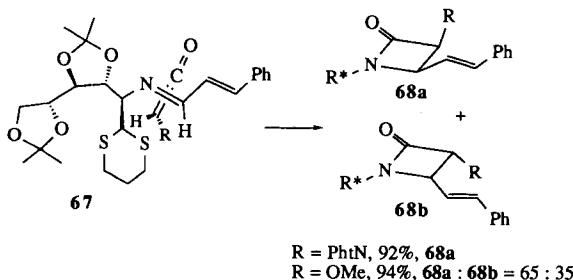


Spezielles Interesse verdienen asymmetrische [2 + 2]-Cycloadditionen, die chirale β-Lactame zugänglich machen. In diesem Sinne wurde der Vinylether der Diacetonglucose **65** mit Tosylisocyanat (TosNCO) in Ether bei Raumtemperatur umgesetzt<sup>[65]</sup>. Mit einer Diastereoselektivität von 86:14 wird überwiegend das (4*R*)-Diastereomer von β-Lactam **66** erhalten. Die Ausbeuten dieser und ähnlicher Umsetzungen sind mäßig<sup>[65]</sup>. In mehreren Fällen wird das (4*S*)-Diastereomer des Lactams, allerdings mit geringerer Selektivität, gebildet. *N*-Trichloracetyl-isocyanat geht mit Vinylthern wie **65** nahezu ausschließlich [4 + 2]-Cycloadditionen ein, die nur ge-

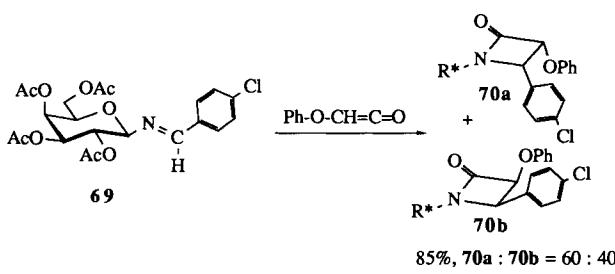


ringe oder keine diastereofaciale Differenzierung aufweisen<sup>[65]</sup>.

Einen anderen Weg zu chiralen  $\beta$ -Lactamen eröffnet die Staudinger-Reaktion von Ketenen mit Iminen chiraler Amine. Das von Glucosamin abgeleitete Imin **67** von Zimtaldehyd reagiert mit in-situ erzeugten Ketenen zu *cis*- $\beta$ -Lactamen **68**<sup>[66]</sup>. Während *N*-Phthalimidoketen ( $R = \text{PhtN}$ ) in hoher Ausbeute und vollständiger Stereoselektivität das (3*S*,4*S*)-Addukt liefert, war die analoge Reaktion mit Methoxyketen ( $R = \text{OMe}$ ) kaum selektiv. Das Glucosaminauxiliar wird durch Abstraktion des Dithianyl-Protons mit Butyllithium und durch  $\beta$ -Eliminierung des Lactams (Ausbeute: 35%) abgespalten.

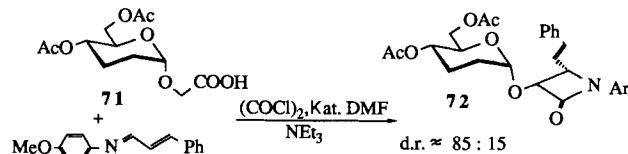


Galactosylimine<sup>[18, 57]</sup> verhalten sich nach den Befunden von Georg et al.<sup>[67]</sup> in Staudinger-Reaktionen mit Aryloxyketenen nur wenig stereodifferenzierend. Wie für das von *p*-Chlorbenzaldehyd abgeleitete Imin **69** beispielhaft gezeigt, bilden sich in guten Ausbeuten die *cis*-Produkte **70a** und **70b**, unter denen das *cis*- $\alpha,\alpha$ -Diastereomer **70a** in der Regel im Verhältnis von 3:2 überwiegt<sup>[67b]</sup>.



Kürzlich ist eine stereoselektive Staudinger-Reaktion mit einem chiralen, Kohlenhydrat-gebundenen Keten, das aus *O*-Glycosylglycolsäure **71** entsteht, beschrieben worden<sup>[68]</sup>. Selektiv werden die beiden *cis*-diastereomeren  $\beta$ -Lactame gebildet, wobei das *cis*- $\alpha,\alpha$ -Diastereomer **72** im Verhältnis von etwa 85:15 dominiert. Aufgrund der 2-Desoxystruktur von **71** dürfte der ungehinderte Angriff auf die *Re*-Seite des in situ gebildeten Ketens erfolgen, wodurch es zur beobachteten Seitendifferenzierung kommt. Die Bedeutung stereoselektiver  $\beta$ -Lactamsynthesen muß hier nicht unterstrichen

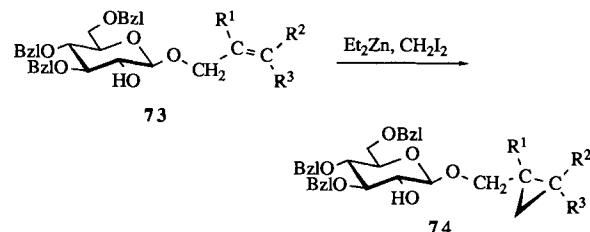
werden; eine große Zahl wichtiger Antibiotikaklassen gehören diesem Strukturtyp an.



#### 4.4. Cyclopropanierungen

Cyclopropanierungen durch Addition von Carbenen oder Carbenoiden können als  $[2\pi + 2\omega]$  bzw. als  $[2\pi + 2\sigma]$ -Prozesse betrachtet und den [2 + 2]-Cycloadditionen zugerechnet werden<sup>[69, 70]</sup>. Die geometrischen und stereoelektronischen Gegebenheiten sind bei diesen Reaktionen jedoch so verschieden von denen der vorstehend besprochenen [2s + 2a]-Additionen von Verbindungen mit kumulierten Doppelbindungen, daß sich die stereodifferenzierenden Einflüsse von Auxiliargruppen in beiden Reaktionstypen deutlich unterscheiden dürften.

Eine interessante und leistungsfähige asymmetrische Synthese von chiralen Cyclopropylverbindungen beschreiben Charette et al.<sup>[71]</sup> mit der Umsetzung von Allyl- $\beta$ -D-glucopyranosiden **73** mit Diethylzink/Diiodmethan. Die chiralen



Cyclopropylmethylglucoside **74** werden in hohen Ausbeuten und in der Regel mit exzellenter Diastereoselektivität (ca. 100:1) erhalten. Einen Eindruck vermittelt Tabelle 5.

Für die diastereofaciale Differenzierung von **73** ist die ungeschützte 2-Hydroxygruppe bedeutsam. Sie reagiert mit

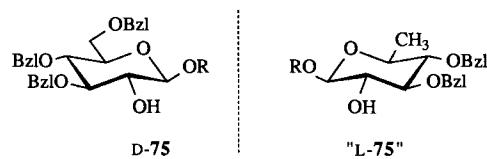
Tabelle 5. Cyclopropanierung substituierter Allyl-2-hydroxyglucopyranoside **73** [71].

R	T [°C]	Diastereomerenverh. [a]
$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{Pr}$	$-35 \rightarrow 0$	> 50:1 (124:1)
$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{Me}$	$-35 \rightarrow 0$	> 50:1
$-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{Ph}$	$-35 \rightarrow 0$	> 50:1 (130:1)
$-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Me})=\text{Ph}$	$-35 \rightarrow 0$	> 50:1 (114:1)
$-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Me})=\text{Me}$	$-35 \rightarrow 0$	> 50:1 (111:1)

[a] In Klammern sind die Verhältnisse angegeben, die  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch ermittelt wurden.

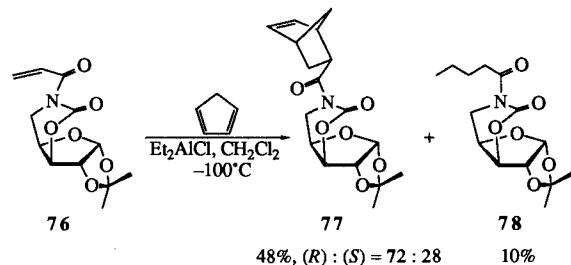
Diethylzink und bildet den koordinativen Anker für die Simmons-Smith-Zwischenprodukte mit Iodmethylzinkstruktur. Wird Diethylzink statt im zehnfachen Überschuß nur äquimolar eingesetzt, so sinkt das Diastereomerenverhältnis bei **74** auf ca. 60:40. Auch zeigen an der 2-Position geschützte Allylglucopyranoside in der Cyclopropanierung unter den Standardbedingungen nur eine mäßige asymmetrische Induktion<sup>[71a]</sup>.

Setzt man in dieser Reaktion ein zu D-Glucose (D-**75**) quasi-enantiomeres Auxiliar „L-**75**“ (vgl. Abschnitt 4.1, **42/44**) ein, das aus L-Rhamnal einfach zugänglich ist, so erhält man stereoselektiv Cyclopropane mit entgegengesetzter Konfiguration. An den **73** entsprechenden  $\alpha$ -anomeren Allylglucosiden wird ebenfalls die bevorzugte Bildung der Cyclopropylmethylglucoside mit der zu **74** entgegengesetzten Konfiguration beobachtet.



Die vorstehend beschriebenen Beispiele belegen, daß Kohlenhydrate unter Nutzung ihres sterischen und chelatisierenden Potentials wirksame Mittel zur asymmetrischen Abschirmung diastereotoper Seiten von Komponenten in Cycloadditionen sind. Erste Ergebnisse über Hetero-Cope-Umlagerungen an Diacetoglucosederivaten zeigen, daß dieses Selektionsprinzip erfolgreich auf andere Typen pericyclischer Reaktionen ausgedehnt werden kann<sup>[72]</sup>. Das Gerüst des verwendeten Auxiliars muß den Erfordernissen des Reaktionswegs natürlich angepaßt werden, sonst sind die Induktionen unzureichend. Hohe Selektivität wird in der Regel immer dann erreicht, wenn durch regio- und stereoselektive Anbindung sowohl der reagierenden Funktion als auch der abschirmenden Gruppe eine eindeutige Seitendifferenzierung gewährleistet wird. Ohne zusätzliche Mittel ist das häufig bei Anbindung der Substrateinheit an eine sekundäre Hydroxygruppe des Kohlenhydratauxiliars gegeben, und zwar dann, wenn räumliche Anforderungen eine Vorzugskonformation des Substrats klar begünstigen. Komplexierende Fixierungen von reaktiven und abschirmenden Gruppen erhöhen häufig entscheidend die Stereoselektivität. Das gilt insbesondere für Substrate, die über die anomere Position an das Auxiliar angebunden sind. In dieser Anbindungsform wirken sich zusätzlich stereoelektronische Effekte (anomere Effekte) selektivitätsfördernd auf die Cycloadditionen aus.

In manchen Fällen nehmen die Reaktionen jedoch einen unerwarteten Verlauf. Daß es sich lohnt, die Struktur uner-

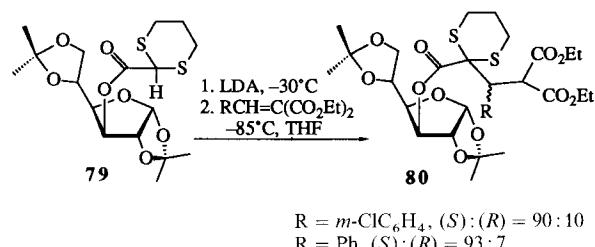


warteter Produkte aufzuklären, um aus deren Bildung neue Anregungen zu erhalten, zeigt die Diels-Alder-Reaktion des von Xylofuranose abgeleiteten N-Acryloxazinons **76**<sup>[73]</sup>. Die mit Diethylaluminiumchlorid<sup>[51]</sup> katalysierte Cycloaddition verlief nicht nur langsam und unvollständig, sondern auch mit enttäuschend geringer Stereoselektivität. Neben dem Diels-Alder-Addukt **77** wurde ein Nebenprodukt **78** isoliert, das sich als 1,4-Addukt (ein Michael-Addukt) aus Katalysator und Acceptor **76** entpuppte<sup>[73]</sup>. Seine Bildung eröffnete einen neuen Weg zu  $\beta$ -verzweigten Carbonsäuren, wie im nächsten Abschnitt gezeigt werden wird.

## 5. Michael-Additionen

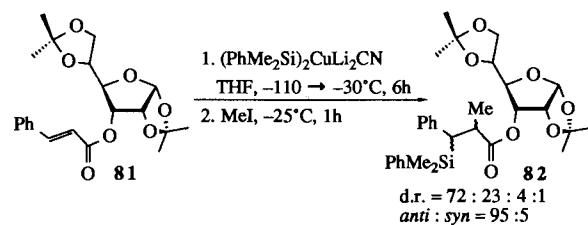
### 5.1. Michael-Additionen von Enolaten und Cupraten

Mit Erfolg können Kohlenhydratderivate auch bei Michael-Additionen stereodiskriminierend wirken. So lassen sich von Diacetoglucose abgeleitete, chirale 1,3-Dithian-2-carbonsäureester **79** nach Deprotonierung mit LDA ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) bei  $-85^{\circ}\text{C}$  an Benzylidenmalonester als prochirale Komponente addieren. Die Diastereomerenverhältnisse liegen für die gebildeten Ketoglutaräuredervate **80** zwischen 90:10 und 93:7<sup>[18, 73]</sup>.



R = *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (S):(R) = 90:10  
R = Ph, (S):(R) = 93:7

In einer Reaktionsfolge aus 1,4-Addition von Silylcuprat (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CuLi<sub>2</sub>CN an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diacetonallooseester **81** und nachfolgender Methylierung des intermediär entstandenen Enolats mit Methyljodid entstand ein Gemisch der vier Diastereomeren Produkte **82** im Verhältnis 72:23:4:1<sup>[74]</sup>. Nach Abspaltung der gebildeten Carbonsäuren vom Auxiliar findet man ein *anti/syn*-Isomerenverhältnis von 95:5. Das bedeutet, daß zwar die Alkylierung mit hoher *anti*-Selektivität, die Michael-Addition des Cuprats hingegen nur mit mäßiger Diastereoselektivität erfolgt.



Bereits eine der frühen Arbeiten zur Stereodifferenzierung mit Kohlenhydraten beschäftigt sich mit der von Cu<sup>1</sup>Cl katalysierten konjugierten Addition von Grignard-Reagentien an entsprechende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester<sup>[75]</sup>. Die Reaktion von 3-*O*-Crotonsäureester der 1,2,5,6-Di-*O*-cyclohexyli-

denglucofuranose mit Phenylmagnesiumchlorid ergab nach Abspaltung vom Auxiliar 3-Phenylbuttersäure in 74% optischer und 58% chemischer Ausbeute.

Bei geeigneter Modifizierung des Kohlenhydratgerüsts gelingen konjugierte Additionsreaktionen von Organocupraten an Kohlenhydrat-gebundene Michael-Acceptoren in guten Ausbeuten und mit Diastereoselektivitäten von 79:21 bis zu 95:5 (Tabelle 6)<sup>[76]</sup>. Die Selektivität der Addition an **83** ist

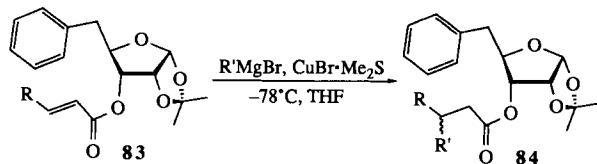


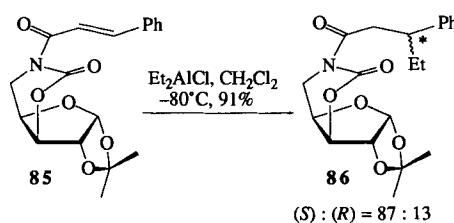
Tabelle 6. Konjugierte Additionsreaktionen von Cupraten an Substrat **83** [76].

R	R'	Ausb. ( <b>84</b> )	Diastereomerenverh.
Me	Ph	74 %	(S):(R) = 97.5:2.5
Me	Et	65 %	(R):(S) = 95:5
Me	iPr	72 %	(S):(R) = 95:5
Ph	Et	89 %	(R):(S) = 79:21
Ph	iPr	69 %	(S):(R) = 87.5:12.5

offenbar ausschließlich der sterischen Abschirmung durch den Benzylrest zuzuschreiben.

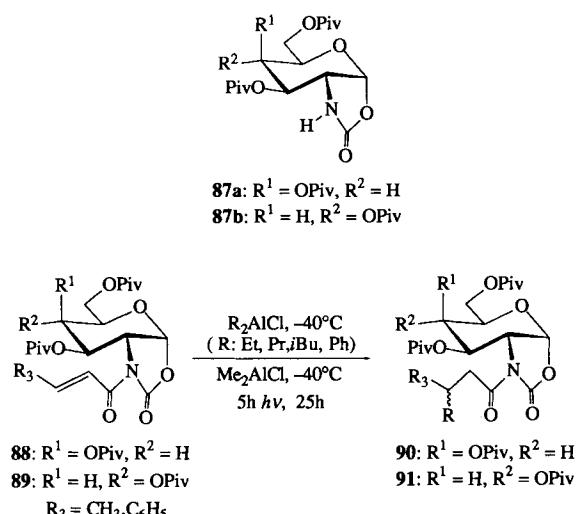
## 5.2. 1,4-Additionen von Alkylaluminiumverbindungen an Carbonsäurederivate

Einen neuen Zugang zu  $\beta$ -alkylierzweigten Carbonsäurederivaten eröffnet die 1,4-Addition von Diorganoaluminiumchloriden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte N-Acyturethane, die aus der Analyse von Nebenprodukten der Aluminium-Lewis-Säuren-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen an Oxazinon-Dienophile entwickelt wurde (siehe Abschnitt 4.4, Reaktion von **76**). Das Zimtsäurederivat **85** reagiert in dieser neuen Synthese bei Verwendung von mindestens 2 Äquiv. Et<sub>2</sub>AlCl unter ausschließlicher 1,4-Addition zum 3-Phenylvaleriansäurederivat **86** in hoher Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 87:13<sup>[77]</sup>.



Weiterführende Untersuchungen zur präparativen Anwendbarkeit der Reaktion und zur Übertragbarkeit auf andere Diorganoaluminiumchloride wurden zunächst an achiralen<sup>[77]</sup> und an chiralen, von (S)-Phenylalanin abgeleiteten N-Acyloxazolidinonen durchgeführt<sup>[78]</sup>. Während die höheren Homologen nPr<sub>2</sub>AlCl und iBu<sub>2</sub>AlCl sowie Ph<sub>2</sub>AlCl bei tiefen Temperaturen glatt und ausschließlich zum 1,4-Addukt reagieren, gelingt die Übertragung eines Methylrests

aus Me<sub>2</sub>AlCl nur unter photochemischer Initiierung oder bei Zutritt von Luftsauerstoff<sup>[78]</sup>. Dieser unerwartete Gegensatz in der Reaktionsweise von Methylaluminiumverbindungen einerseits und höheren Alkylaluminiumverbindungen andererseits ist ein auffallendes Merkmal dieser 1,4-Addition. Aufgrund der nur mäßigen Diastereoselektivität, die an Auxiliaren des Oxazinontyps **85** oder der vom (S)-Phenylalanin abgeleiteten Oxazolidinone zu erzielen war, wurden ausgehend von 2-Amino-2-desoxyzuckern bicyclische Oxazolidinone **87** entwickelt, um eine effektivere sterische Abschirmung einer Seite des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Acceptorsystems und damit eine höhere Diastereoselektivität in der 1,4-Addition zu erreichen. Nach Deprotonierung des Stickstoffatoms werden aus den Oxazolidinonen **87** mit Carbonsäurechloriden die Michael-Acceptoren **88** und **89** erhalten. Die in Tabelle 7



zusammengestellten Beispiele der an diesen Aczeptoren durchgeföhrten Reaktionen illustrieren die stereodifferenzierende Leistungsfähigkeit der von Galactosamin und Glucosamin abgeleiteten Kohlenhydratauxiliare. Die gebildeten  $\beta$ -

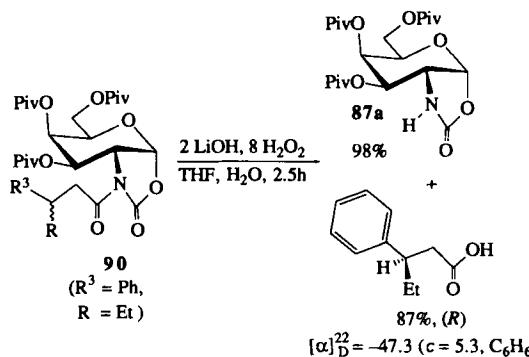
Tabelle 7. Stereoselektive Michael-Addition von Diorganoaluminiumchloriden mit bicyclischen Kohlenhydrat-Oxazolidinonen **87** als chiralen Auxiliaren [79].

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sub>2</sub> AlCl	T [°C]/t [h]	Ausb. (%)	(R):(S)
H	OPiv	Ph	Et <sub>2</sub> AlCl	-40/8	90	90:10
H	OPiv	Ph	iBu <sub>2</sub> AlCl [a]	-40/28	73	92:8
H	OPiv	Me	iBu <sub>2</sub> AlCl [a]	-40/48	82	15:85
OPiv	H	Ph	Et <sub>2</sub> AlCl	-78/2.5	84	96:4
OPiv	H	Ph	Pr <sub>2</sub> AlCl	-40/5	74	97:3
OPiv	H	Me	Ph <sub>2</sub> AlCl	-40/20	56	>2:98
OPiv	H	Me	Et <sub>2</sub> AlCl	-30/20	70	90:10
OPiv	H	Ph	Me <sub>2</sub> AlCl	-40/30 [b]	82	>98:2
OPiv	H	Ph	iBu <sub>2</sub> AlCl [a]	-40/24	87	>99:1

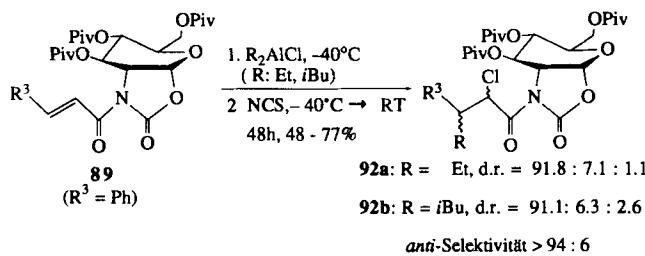
[a] Aktivierung mit 1 Äquiv. Me<sub>2</sub>AlCl. [b] Photochemische Katalyse.

verzweigten Carbonsäurederivate **90** und **91** entstehen speziell am Galactosaminauxiliar **87a** in exzellenter Diastereoselektivität, wobei durch alternative Wahl der Gruppe R<sub>3</sub> und R beide konfigurative Reihen zugänglich sind<sup>[79]</sup>. Bei den Glucosamin-Oxazolidinonderivaten **89** ist die Selektivität etwas niedriger.

Wie in den bereits angesprochenen Diels-Alder-Reaktionen so ist auch hier die sterisch anspruchsvolle Pivaloylschutzgruppe vorteilhaft. Sie erweist sich als inert gegenüber den starken Aluminium-Lewis-Säuren und ermöglicht zudem die gewünschte, ausgeprägte sterische Kontrolle der Reaktion. Die diastereomererenreinen  $\beta$ -alkylverzweigten Carbonsäurederivate können in der Regel durch Flash-Chromatographie oder Umkristallisieren in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Abspaltung der Säure vom Auxiliar mit LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in THF/Wasser gelingt beispielsweise für Substrat **90** ( $R^3 = Ph$ ) in hoher Ausbeute (> 87%) unter nahezu quantitativer Rückgewinnung des Kohlenhydratemplats.



Fängt man bei der 1,4-Addition der höheren Organoaluminiumverbindungen die intermediär gebildeten Aluminumenolate durch *N*-Chlor- oder *N*-Bromsuccinimid ab, so entstehen unter hoher *anti*-Selektivität chirale  $\beta$ -alkylverzweigte  $\alpha$ -Halogencarbonsäurederivate wie **92**<sup>[80]</sup>.



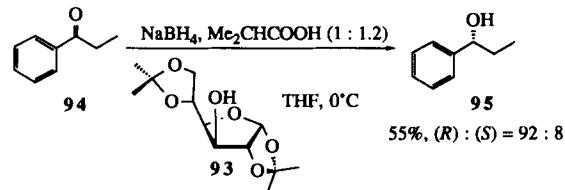
Das hohe diastereofaciale Selektionspotential der bicyclischen Kohlenhydratoxazolidinone **87** eröffnet nach den bisherigen Resultaten viele Wege zu chiralen  $\beta$ -verzweigten Carbonsäurederivaten, wobei der Einsatz unterschiedlicher Elektrophile bei der Folgereaktion an den entstehenden Enolaten zahlreiche interessante Produkte zugänglich macht.

## 6. Kohlenhydrate als Komponenten chiraler Reagentien und Promotoren

### 6.1. Komplexe Hydride

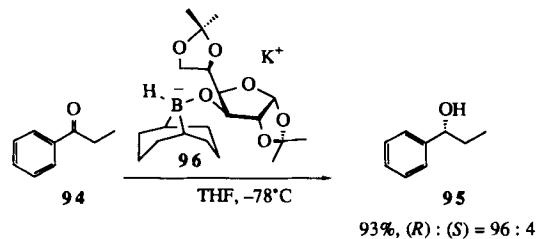
Als chirale Liganden komplexer aluminiumorganischer Reduktionsmittel sind Kohlenhydrate schon früh eingesetzt worden<sup>[20]</sup>. Durch Kohlenhydratalkohole, vorzugsweise Diacetonglucose **93**, modifizierte komplexe Borhydride sind ebenfalls wirksam in der enantioselektiven Reduktion von

prochiralen Ketonen<sup>[81]</sup>. Die Reaktionen werden von Temperatur, molaren Verhältnissen, Solvens und weiteren Additiven in komplexer Weise beeinflusst. Zugabe von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid erhöht die Induktion unter Umkehrung der Induktionsrichtung<sup>[82]</sup>. Als wirksam hat sich die Zugabe von Carbonsäuren wie Isobuttersäure erwiesen<sup>[83, 84]</sup>, wobei keine Umkehrung der Induktionsrichtung, aber eine höhere enantiospezifische Differenzierung erreicht wird. Einen günstigen Fall zeigt die Reduktion von Propiophenon **94**<sup>[84]</sup>.



Mehrere aus den Reaktionskomponenten gebildete Spezies können die asymmetrische Induktion bewirken<sup>[83]</sup>, so daß eine Interpretation des sterischen Ablaufs kaum möglich ist. Werden Dicyclohexylidenglucofuranose anstelle von **93** und chirale Carbonsäuren eingesetzt, kann keine Steigerung der Stereoselektivität beobachtet werden<sup>[85]</sup>.

Sterisch anspruchsvolle komplexe Borhydride von definierter Struktur wie **96**, die bereits bei -78 °C Ketone reduzieren, werden aus 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Diacetonglucose und Kaliumhydrid in THF erhalten<sup>[86]</sup>. Propiophenon **94** wird von **96** unter exzellenter Enantioselektivität zum (*R*)-1-Phenylpropanol **95** reduziert. Das sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylphenylketon liefert unter gleichen Bedingungen nahezu reinen (*R*)-Alkohol. Auch  $\alpha$ -Ketoester konnten mit **96** in hoher Enantioselektivität zu den entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren reduziert werden<sup>[87]</sup>. Bei gleicher Induktionsrichtung, allerdings deutlich niedrigerer enantiospezifischer Differenzierung werden mit **96** auch  $\alpha$ -Aminoketone in chirale 2-Aminoalkohole umgewandelt<sup>[88]</sup>.



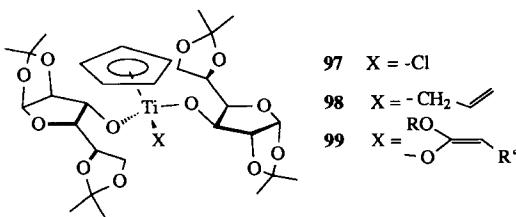
Von Kohlenhydraten abgeleitete Phosphine und Phosphinito<sup>[89–91]</sup> sind mehrfach als chirale Liganden in asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt worden. Aus Platzgründen kann auf diese Anwendungen in der vorliegenden Übersicht nicht eingegangen werden.

### 6.2. Chirale Titanate als Promotoren in Aldolreaktionen

Wie bei Reduktionen mit komplexen Hydriden, so ist es auch für andere stereoselektive Synthesen vorteilhaft, wenn die induzierende Chiralität des Auxiliars im Reagens angesiedelt ist, das während der Reaktion diastereoselektiv eine

Gruppe auf das Substrat überträgt, selbst aber im enantioselektiv gebildeten Produkt nicht mehr auftritt. Dies gilt insbesondere für Prozesse, in denen die kovalente Anbindung eines chiralen Auxiliars schwer zu realisieren ist oder unliebsame Nebenreaktionen auslöst, wie das beispielsweise bei Kohlenhydratenolatreaktionen (vgl. Abschnitt 3) der Fall ist.

Eine effiziente Lösung dieses Problems, gerade für Aldolreaktionen und ähnliche Prozesse, legten Riediker, Duthaler et al.<sup>[92-94]</sup> mit der Einführung von Dialkoxy(chloro)cyclopentadienyltitanat **97** vor. Mit Allyl-Grignard-Verbindungen geht **97** in Ether/Tetrahydrofuran bei 0 °C in die chirale Allyltitanverbindung **98** über. Komplex **98** reagiert bei



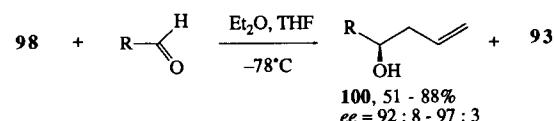
–78 °C mit Aldehyden in hoher Ausbeute und Enantioselektivität zu den (*R*)-Homoallylalkoholen **100**<sup>[92, 95]</sup>. In Tabelle 8 sind einige Beispiele für diese Reaktion zusammengestellt.

Tabelle 8. Enantioselektive Synthese von Homoallylalkoholen **100** mit chiralem Allyltitanreagens **98** [92].

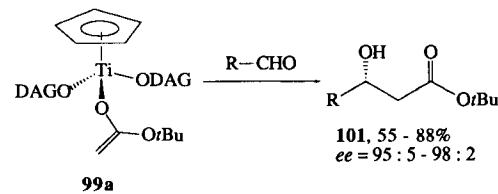
R [a]	Ausb. (100)	ee	Konf.	R [a]	Ausb. (100)	ee	Konf.
Phenyl	85 %	90	( <i>R</i> )	n-Propyl	78 %	93	( <i>S</i> )
1-Naphthyl	83 %	88	( <i>R</i> )	Isobutyl	55 %	85	( <i>R</i> )
Vinyl	61 %	86	( <i>R</i> )	Cyclohexyl	78 %	92	( <i>R</i> )

[a] R (Aldehyd).

Setzt man zu **98** analoge Komplexe mit substituierten Cyclopentadienylliganden ein, so wirkt sich dies kaum auf die Selektivität der Aldolreaktion aus. Dagegen ist der Austausch der Diacetonglucoseliganzen **93** gegen andere Kohlenhydratalkohole stets mit einem großen Verlust an Stereoselektivität verbunden. Mit Diaceton-L-idose (5-Epimer von **93**) als Ligand werden zwar die (*S*)-konfigurierten Homoallylalkohole bevorzugt, jedoch nur in einem Diastereomerieverhältnis von ca. 70:30 gebildet<sup>[96]</sup>.



In Aldolreaktionen von Esterenolaten entfaltet der Diacetonglucosetitanatkomplex ebenfalls ein hohes Stereoselektionspotential. Das Lithiumenolat von *tert*-Butylacetat reagiert mit **97** zum Titanenolat **99a** (R = *t*Bu, R' = H; DAG = Diacetonglucose), das bei –78 °C mit Aldehyden chirale β-Hydroxycarbonsäureester in Enantiomerenverhältnissen von 95:5 bis 98:2 ergibt<sup>[93, 95]</sup>. Einige Beispiele,



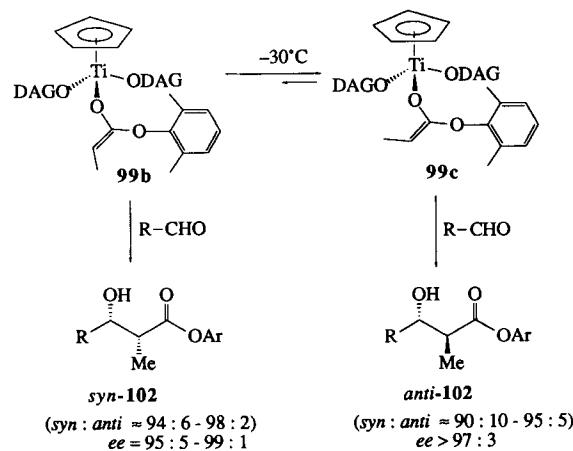
die die Leistungsfähigkeit der Umsetzungen mit Titankomplexen belegen, zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9. Enantioselektive Aldoladdition mit Titanatenolaten **99a** [93].

R [a]	Ausb. (101)	ee	R [a]	Ausb. (101)	ee
n-Propyl	51 %	94	Cyclohexyl	70 %	92
Isobutyl	81 %	94	α-Styryl	64 %	96
Isopropyl	66 %	95	Phenyl	62 %	95

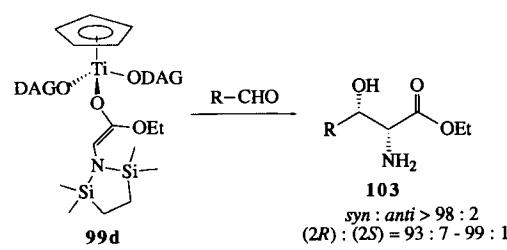
[a] R (Aldehyd).

Eine Ausweitung der präparativen Reichweite erfährt diese Aldoladdition dadurch, daß Titanpropionylesterenolate sowohl der (*Z*)- als auch der (*E*)-Reihe **99b** bzw. **99c** (R = C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>, R' = Me) zugänglich sind und mit Aldehyden unter hoher Diastereo- und Enantioselektivität zu den α-Methyl-β-hydroxycarbonsäureestern **102** reagieren<sup>[93, 94]</sup>.

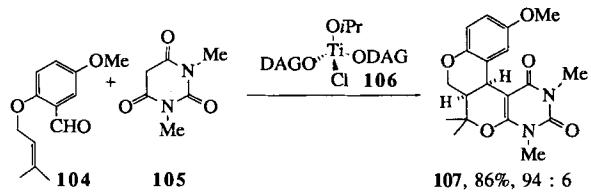


Die Aldolreaktion mit Titanenolat **99d** (R = Et, R' = C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>NSi<sub>2</sub>) des *N*-geschützten Glycinethylesters liefert hoch enantioselektiv β-Hydroxy-α-aminosäureester **103**<sup>[94, 96]</sup>. In der Reaktion wird damit von vier möglichen Stereoisomeren in manchen Fällen nahezu ausschließlich ein einziges gebildet. β-Hydroxyaminosäuren sind für Wirkstoffsynthesen interessant.

Das gegenüber **97** modifizierte DAG-Titanat **106** ist kürzlich als wirksamer Lewis-Säure-Katalysator in einer Tan-

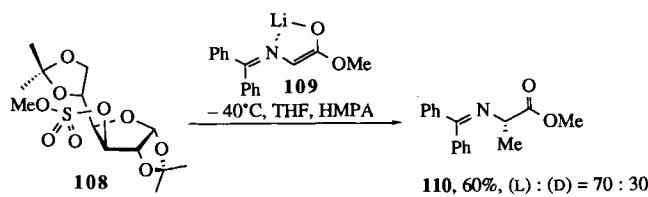


dem - Knoevenagel - Hetero - Diels - Alder - Reaktionssequenz beschrieben worden<sup>[97]</sup>. Aus Aldehyd **104** und *N,N'*-Dimethylbarbitursäure **105** entsteht das Knoevenagel-Kondensationsprodukt, das eine intramolekulare Cycloaddition ein geht und das tetracyclische Produkt **107** mit beachtlicher Enantioselektivität liefert.

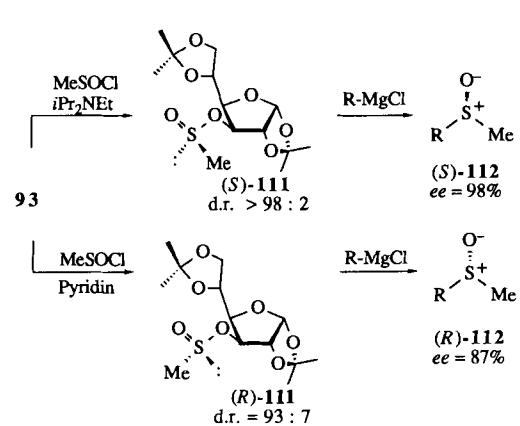


### 6.3. Kohlenhydrat-gebundene elektrophile Reagentien

Im Gegensatz zu Titanaten und komplexen Hydriden reagiert das gemischte Sulfat **108** der Diacetonglucose als chirales Elektrophil. Lithiumenolat **109** des als Schiff-Base geschützten Glycinmethylesters wird mit **108** zum entsprechenden Alaninderivat alkyliert, wobei das L-Enantiomer **110** im Verhältnis 70:30 überwiegt<sup>[98]</sup>.



Eine leistungsfähige Synthese chiraler Sulfoxide wird mit Diacetonglucose **93** erreicht, indem man diese mit Methylsulfinylchlorid entweder in Gegenwart von Diisopropylethylamin zum (*S*)-diastereomeren Sulfinat (*S*)-**111** oder in Gegenwart von Pyridin zum (*R*)-Sulfinat (*R*)-**111** selektiv umsetzt. Beide diastereomeren Sulfinate reagieren mit Grignard-Verbindungen unter Inversion am Schwefelatom, wodurch man beide Enantiomerienreihen der chiralen Sulfoxide **112** erhält<sup>[99]</sup>.



Abschließend sei erwähnt, daß neben anderen chiralen Verbindungen auch Kohlenhydrate in Versuchen zur enantioselektiven Protonierung eingesetzt wurden<sup>[100, 101]</sup>. In

diesen und ähnlichen<sup>[102]</sup> Protonierungen mit chiralen Protonenquellen werden jedoch selten Enantiomerenverhältnisse von 80:20 überschritten.

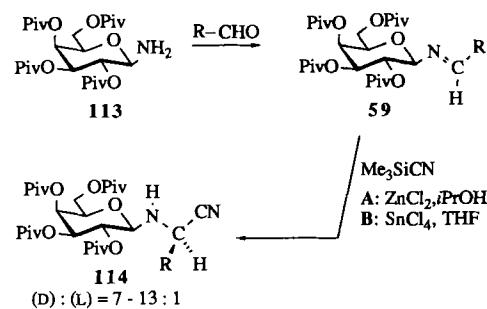
## 7. Stereoselektive Synthesen mit Glycosylaminen

Glycosylamine sind chirale cyclische Aminoacetale, deren Stickstofffunktion in die zu synthetisierenden Produkte eingebaut werden kann. Da die *N*-glycosidischen Bindungen in diesen Produkten leicht zu spalten sind, ist die Ablösung der selektiv hergestellten chiralen Verbindungen von der chiralen Kohlenhydratmatrix in der Regel unter milden Bedingungen möglich. Bereits im Abschnitt 4.2 wurde ausgeführt, daß Schiff-Basen von Glycosylaminen (**59**) als Hetero-Dienophile in Aza-Diels-Alder-Reaktionen einen stereoselektiven Syntheseweg für chirale Stickstoffheterocyclen eröffnen<sup>[57]</sup>. Schon vor diesen Untersuchungen waren Glycosylamine als chirale Template in asymmetrischen Synthesen von Aminosäuren eingesetzt worden.

### 7.1. Strecker- und Ugi-Synthesen von $\alpha$ -Aminosäurederivaten

Die zunehmende Bedeutung biomimetischer Wirkstoffe hat in den zurückliegenden Jahren das Interesse an der stereoselektiven Synthese enantiomerenreiner natürlicher und nicht natürlich vorkommender Aminosäuren stark ansteigen lassen<sup>[103, 104]</sup>. Unter den bekannten Aminosäuresynthesen hat die Strecker-Synthese den Vorteil, daß sie ohne metallorganische Reagenzien auskommt und nur billige Komponenten verwendet.

In der stereoselektiven Strecker-Synthese hat sich unter den Glycosylaminen Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactosylamin **113** am besten bewährt<sup>[105]</sup>. Man setzt es mit Aldehyden zu den *N*-Galactosyliminen **59** um, die mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von Zinkchlorid in Isopropanol oder von Zinntrichlorid in Tetrahydrofuran in einigen Stunden nahezu quantitativ zu den *N*-Galactosyl- $\alpha$ -aminonitrilen **114** reagieren. Dabei werden D-Aminonitrile im Verhältnis von



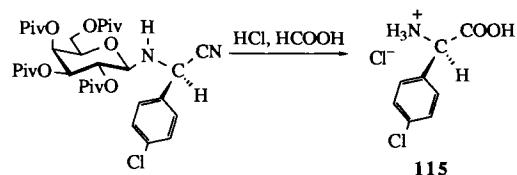
87:13 bis 93:7 im Überschuß gebildet<sup>[106, 107]</sup>. Noch wesentlicher für die Gewinnung enantiomerenreiner Aminosäuren ist der Befund, daß durch einfaches Umkristallisieren aus *n*-Heptan reine D-Aminonitrile **114** in hohen Ausbeuten (75–90%) erhalten werden. Da in diesem Verfahren keine Basen verwendet werden, sind D-Phenylglycinderivate auf diese Weise effizient herstellbar (Tabelle 10).

Tabelle 10. Stereoselektive Strecker-Synthese von D-Aminonitriilen **114** mit Galactosylamin **113** als Auxiliar [106, 107].

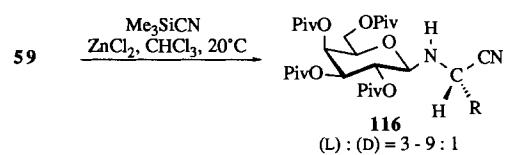
R	Methode [a]	T [°C]/ t [h]	Ausb. [%]	D:L
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>B</b>	-18/5	74	8:1
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>B</b>	-18/3	86	13:1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>A</b>	0/1.5	70	4:1
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	<b>A</b>	-18/8	87	12:1
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	<b>B</b>	-18/6	84	11:1

[a] A: ZnCl<sub>2</sub>, Isopropanol; B: SnCl<sub>4</sub>, THF. [b] Ausbeute an reinem D-Diestereomer.

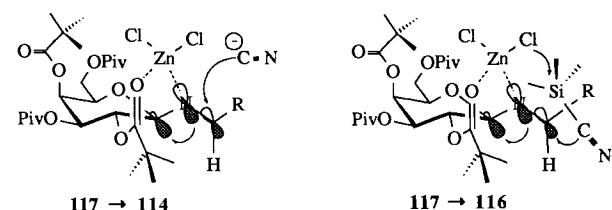
Zur Gewinnung der freien D-Aminosäuren behandelt man die diastereomerenreinen Aminonitrile **114** mit HCl/Ameisensäure oder HBr/Eisessig/Dichlormethan. Wie am Beispiel von 4-Chlorphenylglycin **115** gezeigt, gelingt die Ablösung von der Kohlenhydratmatrix ohne meßbare Racemisierung<sup>[107]</sup>.



Ein interessantes Merkmal der Strecker-Synthese an Galactosyliminen **59** ist, daß durch einen Wechsel des Lösungsmittels die Induktionsrichtung umgekehrt werden kann. Setzt man **59** mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von Zinkchlorid in Chloroform um, so werden nun L-Aminonitrile bevorzugt gebildet<sup>[108]</sup>. Die Strecker-Synthese mit den Iminen **59** in Chloroform zeigt außerdem eine bemerkenswerte Temperaturabhängigkeit, indem die (S)-Selektivität (für R = iPr) mit steigender Temperatur von 60:40 bei -20 °C auf 84:16 bei +20 °C ansteigt<sup>[109]</sup>.



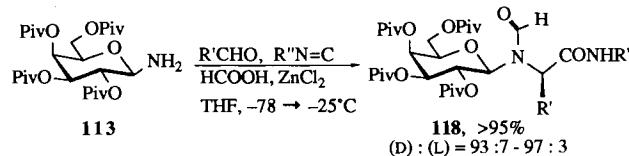
Die Stereoselektion in diesen Strecker-Synthesen von **114** und **116** und die entgegengesetzte Induktion bei deren Ablauf in Isopropanol bzw. Chloroform können mit Hilfe des Zinkkomplexes **117** erklärt werden. Infolge der Delokalisierung der π-Elektronen der C=N-Bindung in das σ\*-Orbital der C1-O-Bindung nehmen die Schiff-Basen **59** die in **117** wiedergegebene Konformation ein. Sie wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum durch einen deutlichen NOE zwischen dem Ald-



imin-H und 1-H belegt. Laut NMR-Messung bleibt diese Konformation auch im Zinkkomplex (sowohl in [D<sub>8</sub>]THF als auch in CDCl<sub>3</sub>) erhalten.

Im polaren Medium greift aus Silylcyanid freigesetztes Cyanid Komplex **117** vorzugsweise von der freien Rückseite unter Bildung von D-Aminonitriilen an<sup>[106, 107]</sup>. In Chloroform wird dagegen kein freies Cyanid gebildet; die Nucleophilie der CN-Gruppe muß in diesem Fall erst entwickelt werden. Dies erfolgt durch Wechselwirkung zwischen dem exo-ständigen Chloroliganden am Zinkatom und der Silylgruppe. Nach diesem elektronischen Leitungsschluß, der (im Strukturbild von **117**) nur vor der C=N-Bindung stattfinden kann, ist die CN-Gruppe elektronenreich genug, um mit dem durch Komplexierung aktivierten Imin zu reagieren. Diese Geometrie bevorzugt die Bildung von L-Aminonitriilen **116**<sup>[108]</sup>. In mehreren Reaktionen wird experimentell diese alternative Reaktionsweise bestätigt, die davon abhängt, ob ein freies Nucleophil oder eines, das erst im Prozeß entwickelt werden muß, mit den Zinkkomplexen der Imine des Typs **59** reagiert.

Eine weitere Aminosäuresynthese, in der Galactosylamin als chirales Templat wirkt, ist die Ugi-Reaktion<sup>[110]</sup>. Setzt man Galactosylamin **113** mit einem Aldehyd, einem Isocyanid und einer Carbonsäure (vorzugsweise Ameisensäure) in Gegenwart von Zinkchlorid in Tetrahydrofuran um, so entstehen nahezu quantitativ N-Galactosylaminosäureamidderivate **118**. Bei -25 °C (für aliphatische Imine -78 °C) wird das D-Aminosäurediastereomer **118** mit einer Diastereoselektivität von ca. 95:5 gebildet<sup>[110, 111]</sup>.



Phenylglycinderivate **118**, selbst solche, die elektronenziehende Gruppen enthalten, werden hoch stereoselektiv gebildet. Durch einfaches Umkristallisieren aus Heptan oder Heptan/Dichlormethan können diastereomerenreine D-Aminosäureamide **118** in Ausbeuten von 75–95% isoliert werden. Aliphatische Aminosäureamide werden durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser oder Flash-Chromatographie diastereomerenrein gewonnen. Einige Beispiele zeigt Tabelle 11.

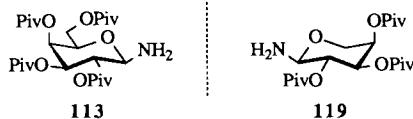
Mit O-Acetyl-geschütztem Galactopyranosylamin werden bei Ugi-Reaktionen ähnlich hohe Stereoselektivitäten beobachtet<sup>[111]</sup>. Die hohe Differenzierung in dieser Eintopf-

Tabelle 11. Diastereoselektive Ugi-Synthese von Aminosäureamiden **118** mit pivaloylgeschütztem Galactosylamin **113** als chiralem Auxiliar und *tert*-Butylisocyanid [110, 111].

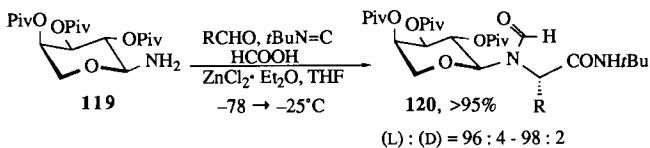
R'	T [°C]/t	D:L	Ausb. [%] [a]
n-Propyl	-78/2 d	94:6	80
Isopropyl	-78/2 d	95:5	86
tert-Butyl	-25/3 d	96:4	80
Phenyl	-25/24 h	95:5	80
Styryl	-25/24 h	95:5	75

[a] Ausbeute an reinem 2-D-118.

reaktion lässt sich wiederum anhand des Zinkkomplexes der intermediär gebildeten Imine (**117**) erklären. Das freie Nucleophil Isocyanid greift diesen Komplex stark bevorzugt von der Rückseite an, die nicht sterisch abgeschirmt ist. Dadurch entstehen hoch selektiv die D-Aminosäureamiddiastereomere **118**. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung wird in Chloroform keine Umkehr der Induktionsrichtung erreicht. Um dennoch die interessanten L-Aminosäurederivate mit der stereoselektiven Ugi-Reaktion herstellen zu können, wurde das pivaloylgeschützte D-Arabinopyranosylamin **119** als zu **113** quasi-enantiomeres chirales Templat eingesetzt<sup>[112]</sup>.



Die Gegenüberstellung zeigt, daß die Verbindung **119**, obwohl sie zur D-Reihe gehört, annähernd ein Spiegelbild des bisher genutzten Galactosylamins **113** ist. Die Ugi-Reaktion von D-Arabinopyranosylamin **119** mit Aldehyden, *tert*-Butylisocyanid und Ameisensäure in Gegenwart von Zinkchlorid in Tetrahydrofuran ergibt die L-Aminosäureamidderivate **120** in exzellenter Diastereoselektivität und hoher Ausbeute.



Durch Umkristallisieren oder Flash-Chromatographie werden diastereomerenreine Verbindungen **120** in Ausbeuten von 85–95% erhalten<sup>[113]</sup>. Die Beispiele in Tabelle 12 illustrieren, daß aliphatische, verzweigte, aromatische und heteroaromatische L-Aminosäurederivate **120** nach diesem Verfahren diastereomerenrein hocheffizient hergestellt werden können.

Tabelle 12. Diastereoselektive Ugi-Synthese von L-Aminosäureamidderivaten mit D-Arabinopyranosylamin **119** als chiraler Matrix [112, 113].

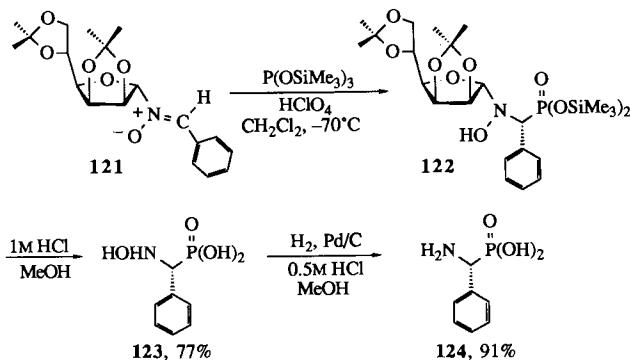
R	T [°C]/t [h]	L:D	Ausb. [%] [a]
<i>tert</i> -Butyl	-25/72	97:3	85
Benzyl	-78/24	97:3	87
4-Chlorophenyl	-25/24	98:2	91
2-Furyl	-25/24	96:4	85
2-Thienyl	-25/24	4:96	85 (2D)

[a] Ausbeute an reinem 2-L-120.

Tauscht man in diesen Ugi-Reaktionen die O-Acylschutzgruppen am Glycosylamin gegen O-Methylschutzgruppen aus, so geht die Stereoselektivität in der Regel zurück<sup>[114]</sup>. Dieser Befund bestätigt indirekt die Deutung des Differenzierungsmechanismus über Komplexe wie **117**.

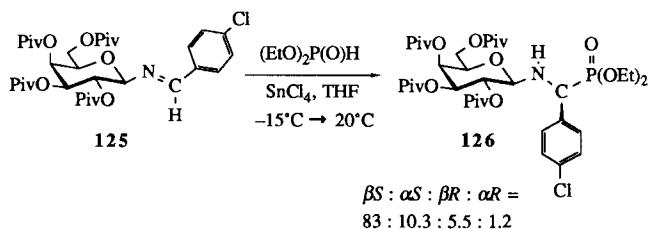
## 7.2. Stereoselektive Synthesen von $\alpha$ -Aminophosphonsäuren

Als Enzyminhibitoren und Bausteine von Wirkstoffen sind chirale  $\alpha$ -Aminophosphonsäuren zunehmend von Interesse. Ihre stereoselektive Synthese unter Verwendung von Kohlenhydratauxiliaren gelang Vasella et al.<sup>[115]</sup>, indem sie schon in 1,3-Dipolaren-Cycloadditionen<sup>[59]</sup> eingesetzte *N*-Mannofuranosylnitronne wie **121** mit Phosphiten wie Tristrimethylsilylphosphit umsetzten.

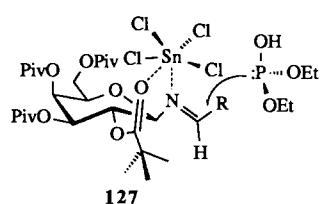


Wird die Reaktion mit  $HClO_4$  katalysiert, so entsteht nach acidolytischer Aufarbeitung (*R*)-*N*-Hydroxyphenylphosphaglycin **123** in hoher Ausbeute und einer optischen Reinheit (o.p.) von 87.5%. Durch Umkristallisieren kann diese auf 95% gesteigert werden. Hydrogenolyse von **123** (o.p. 95%) lieferte (*R*)-Phenylphosphaglycin **124**, dessen optische Reinheit 88% betrug<sup>[115]</sup>. Für einen weiteren aromatischen und drei aliphatische Aldehyde werden ähnliche stereoselektive Synthesen der entsprechenden Aminophosphonsäuren beschrieben. Die Reaktion, deren stereochemischer Verlauf sich unter den oben genannten Bedingungen durch den kinetischen *exo*-anomeren Effekt deuten läßt, zeigt eine auffällige Abhängigkeit vom verwendeten Lewis-Säure-Katalysator, von dessen Konzentration und vom Lösungsmittel. So reagiert z.B. **121** mit Phosphit bei Katalyse durch 0.01 Äquiv. Zinkchlorid in Benzol (78 °C) selektiv zum (*S*)-*N*-Hydroxyphosphaglycin (*S*)-**123** (Enantiomerenverhältnis 94:6). Erhöht man die Menge an Zinkchlorid auf 1 Äquiv., so wird das (*R*)-Enantiomer im Überschuß erhalten (o.p. > 83%)<sup>[115]</sup>. Zur Deutung dieser Effekte wird angenommen, daß der Katalysator sowohl das Konformerengleichgewicht der Nitronne als auch die Richtung der Phosphitannäherung beeinflussen kann. Aus NMR-spektroskopischen Messungen am Nitron **121** wird geschlossen, daß Zinkchlorid trotz der 1,2-trans-Anordnung der Liganden am Fünfring sowohl das *N*-Oxid-Sauerstoff- als auch das O2-Atom des Furanoseits komplexiert.

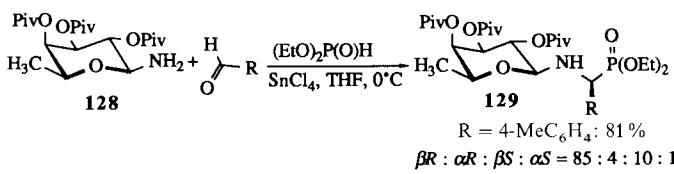
Einen eindeutigen seitendifferenzierenden Einfluß übt die Komplexierung einer Lewis-Säure auf die Bildung der  $\alpha$ -Aminophosphonsäureester aus Diethylphosphit und den Schiff-Basen **59** von Galactosylamin **113** aus<sup>[116]</sup>. In Gegenwart von katalytischen Mengen Zinntetrachlorid in THF entstehen aus *N*-Galactosylimin **125** die vier diastereomeren *N*-Galactosyl-4-chlorophenylphosphaglycinester **126**. Das  $\beta$ -Diastereomer **126** (83 %) überwiegt bei weitem, und insgesamt wird ein (*S*)/(*R*)-Diastereomerenverhältnis von 93:7



gefunden. Die bevorzugte Bildung von  $\beta$ -S-126 ist offenbar auf Zinnkomplex 127 zurückzuführen, in dem die *Re*-Seite von Imin 125 wirksam abgeschirmt ist. So greift das Phosphit als freies Nucleophil (siehe Interpretation der Strecker-Synthese, Abschnitt 7.1) diesen Komplex von der Rückseite (*Si*-Seite) an.



Die Reaktion lässt sich fast ohne Verlust an Stereoselektivität, ausgehend vom Galactosylamin 113, dem jeweiligen Aldehyd und Phosphit, auch als Eintopsreaktion durchführen. Darüber hinaus gelingt es, durch Verwendung von Fucosylin 128 als quasi-enantiomeren Auxiliar ebenso effizient die Reihe der (*R*)-diastereomeren  $\alpha$ -Aminophosphonsäureester 129 herzustellen<sup>[116]</sup>. Bei den Fucosylderivaten



kristallisieren die (*R*)-konfigurierten Hauptdiastereomere langsam aus. Noch stärker neigen entsprechende *N*-Gluco-sylinophosphonsäureester zur Kristallisation, wobei die (*S*)-konfigurierten Hauptdiastereomere rein zu erhalten sind<sup>[116]</sup>. Diese Kristallisationsneigung wird wesentlich durch die Pivaloylschutzgruppen bewirkt<sup>[117]</sup>. Ihre Nützlichkeit für die Gewinnung enantiomerenreiner  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>[105–113]</sup> wurde bereits dokumentiert.

### 7.3. Synthese chiraler Homoallylamine

Das quasi-Enantiomerenpaar D-Galactose/L-Fucose hatte sich schon früher in stereoselektiven Synthesen von (*S*)-<sup>[118, 119]</sup> und (*R*)-Homoallylaminen<sup>[120]</sup> bewährt. Die Reaktion von Aldiminen mit Allyltrimethylsilan war selbst für den einfachen achiralen Fall noch nicht beschrieben worden. Daß sie unter Lewis-Säure-Katalyse mit *N*-Glycosyliminen wie 59 gelingt, ist wahrscheinlich auf die höhere Elektrophilie dieser Schiff-Basen von Halbaminalethern wie 113 und 128 zurückzuführen. Allerdings muß die Reaktion in Tetrahydrofuran durch 2.2 Äquivalente Zinntetrachlorid initiiert

und bei 0–25 °C durchgeführt werden. Dennoch wird eine hohe bis exzellente Stereoselektivität erreicht, wobei aus Galactosyliminen 59 (*S*)-Homoallylaminderivate 130 im Verhältnis von 7-21:1 bevorzugt gebildet werden. Auf diese Weise läuft der Prozeß allerdings nur mit Iminen aromatischer Aldehyde (59) ab. Einige Beispiele zeigt Tabelle 13.

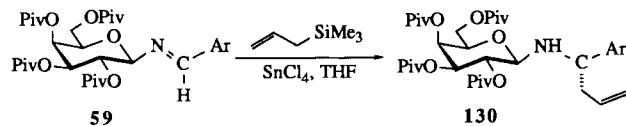
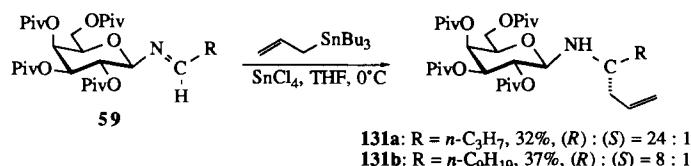


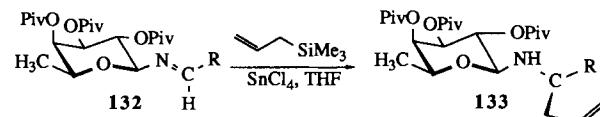
Tabelle 13. Diastereoselektive Synthese von *N*-Galactosyl-1-aryl-homoallylaminen 130 [119].

Ar	t [d]	Ausb. [%]	( <i>S</i> ):( <i>R</i> )
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	49	22:1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	65	14:1
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.5	73	8:1
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4.5	55	22:1
4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	49	15:1

Analoge Imine 59 aliphatischer Aldehyde anomерisieren und zersetzen sich unter diesen Bedingungen. Ihre Umsetzung zu Homoallylaminen 131 gelingt aber bei –78 °C mit Allyltributylstannan anstelle von Allylsilan, wiederum in Gegenwart von SnCl<sub>4</sub> (1.2 Äquiv.). Dabei werden bei gleicher Induktionsrichtung selektiv die (*R*)-Homoallylamine 131 erhalten<sup>[118, 119]</sup>. Als Nebenprodukte treten die  $\alpha$ -Anomere von 131 auf, deren Bildung mit geringerer Stereoselektivität erfolgt.



Verwendet man in diesen Reaktionen statt *N*-Galactosyliminen 59 die quasi-spiegelbildlichen *o*-Pivaloyl-geschützten L-Fucosylin 132, so erreicht man die selektive Bildung der (*R*)-konfigurierten Homoallylamine 133, wenn R ein Arylrest ist, oder der (*S*)-Homoallylamine, wenn R ein unverzweigter aliphatischer Rest ist<sup>[1120]</sup>. Von Iminen aromatischen Aldehyden werden (*R*)-Homoallylamine 133 in hoher Selektivität gebildet, während die aliphatischen Verbindungen wiederum nur mit Allyltributylstannan bei –78 °C in niedriger Ausbeute und in diesem Fall mit mäßiger Selektivität zu 133 reagieren. Einige Beispiele zeigt Tabelle 14. Die meisten *N*-Fucosylhomoallylamine 133 sind kristallin und können durch einfaches Umkristallisieren diastereomerenrein oder im (*R*)-Diastereomer stark angereichert erhalten



scher Aldehyde werden (*R*)-Homoallylamine 133 in hoher Selektivität gebildet, während die aliphatischen Verbindungen wiederum nur mit Allyltributylstannan bei –78 °C in niedriger Ausbeute und in diesem Fall mit mäßiger Selektivität zu 133 reagieren. Einige Beispiele zeigt Tabelle 14. Die meisten *N*-Fucosylhomoallylamine 133 sind kristallin und können durch einfaches Umkristallisieren diastereomerenrein oder im (*R*)-Diastereomer stark angereichert erhalten

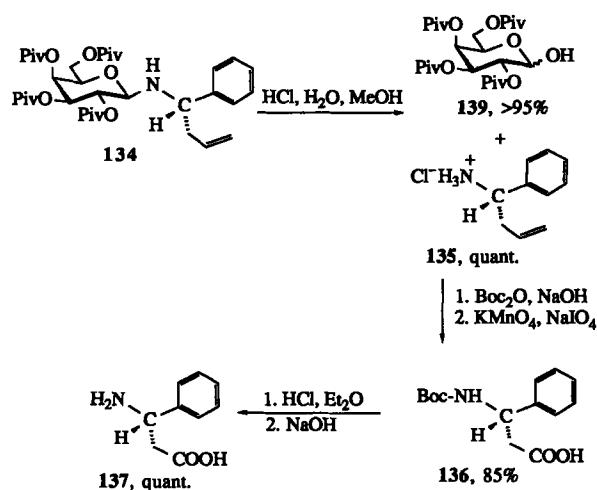
Tabelle 14. Stereoselektive Synthese von *N*-(L-Fucosyl)homoallylaminen 133 [120].

R	T [a]/t	Ausb. [%]	(R):(S)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT/36 h	66	9:1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	RT/4 d	44	23:1
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT/2 d	68	20:1
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT/60 h	43	49:1
4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT/2 d	56	13:1
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-30 °C/36 h	26	4.5:1

[a] RT = Raumtemperatur.

werden. Die Homoallylamine 130, 131 und 133 lassen sich in vielfältiger Weise in andere chirale Produkte umwandeln.

Durch Behandeln von Phenyl derivat 134 mit Salzsäure (H<sub>2</sub>O/MeOH) wird 1-Phenyl homoallylamin 135 vom Kohlenhydratauxiliar quantitativ abgespalten. Nach Einführung der Boc-Schutzgruppe (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) und Oxidation der Doppelbindung erhält man Boc-geschütztes  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -alanin 136, das acidolytisch zu freiem (*S*)- $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -alanin 137 reagiert. Das Kohlenhydratauxiliar kann



nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. (*S*)- $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -alanin 137, ein Vorläufer von Wintersteins Säure<sup>[121]</sup>, wird so ausgehend von Galactosamin 113 über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 41 % synthetisiert, während eine 15stufige Synthese, ausgehend von L-Diethyltartrat, (*S*)-137 in 4.3 % Ausbeute und geringerer optischer Reinheit liefert<sup>[122]</sup>. Dieser Vergleich illustriert den Nutzen der Allylsilanaddition an *N*-Glycosylimine<sup>[118–120]</sup>.

#### 7.4. Synthese chiraler $\beta$ -Aminosäuren

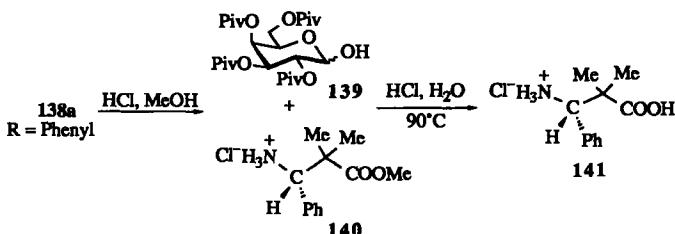
Glycosylimine, beispielsweise solche vom Typ 59, eröffnen eine alternative, direkte und hoch stereoselektive Synthese chiraler  $\beta$ -Aminosäuren. Sie reagieren unter Katalyse von Zinkchlorid in Tetrahydrofuran mit Silylketenacetalen im Sinne einer Mannich-Reaktion zu *N*-Glycosyl- $\beta$ -Aminosäu-

reestern 138, wie das für das Silylketenacetal von Isobuttersäuremethylester gezeigt ist<sup>[123]</sup>. Die Reaktion läuft unter hoher Stereokontrolle ab und liefert die Produkte häufig in Diastereomerieverhältnissen von >100:1. Selbst bei Raumtemperatur wird eine wirksame Stereoselektion beobachtet. Einige Beispiele sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

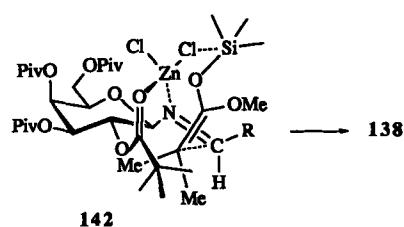
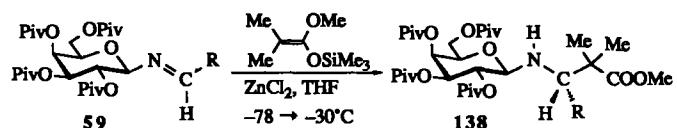
Tabelle 15. Diastereoselektive Synthese von *N*-Galactosyl- $\beta$ -aminosäureestern 138 durch asymmetrische Mannich-Reaktion [123].

R	T [°C]/t [h]	Ausb. [%]	L:D
3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-30/24	90	68:1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-30/24	89	150:1
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-30/24	88	105:1
2-Naphthyl	+30/72	90	10:1
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-30/24	83	250:1

Die bevorzugte Bildung der (*S*)-diastereomeren  $\beta$ -Aminosäureester 138 konnte durch Überführen von Phenyl derivat 138a in freies  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -phenyl- $\beta$ -alanin 141, dessen (*R*)-Enantiomer literaturbekannt ist<sup>[124]</sup>, sichergestellt werden. Die Behandlung von 138a mit HCl in Methanol führt quantitativ zur Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung, wobei das Auxiliar 139 vollständig zurückgewonnen wird. Erwärmen von  $\beta$ -Aminosäureester 140 in wässriger HCl liefert die freie (*S*)-Aminosäure 141. Diese Vorgehensweise ist allgemein zur Gewinnung der freien enantiomerenreinen  $\beta$ -Aminosäuren aus den Diastereomeren 138 anwendbar.



Die hoch selektive Bildung der (*S*)-konfigurierten  $\beta$ -Aminosäurediastereomere 138 setzt einen Angriff auf die *Re*-Seite des *N*-Galactosyliminzinkkomplexes 117 voraus. Er kann, ähnlich wie die (*S*)-selektive Strecker-Synthese in Chloroform (siehe 117 → 116, Abschnitt 7.1), über eine einleitende Wechselwirkung der Silylgruppe des Silylketenacetals mit einem Chloroliganden am Zinkatom erklärt werden (142). Die

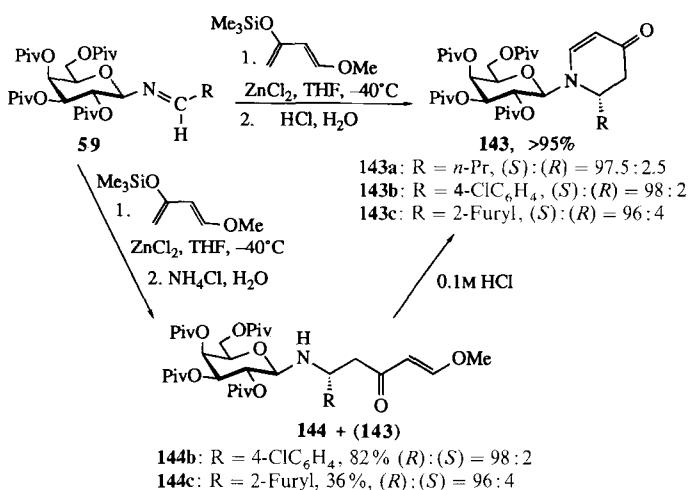


Fixierung des Reaktionspartners lenkt die Einführung so, daß sie selektiv von der *Re*-Seite des Imins (Frontseite in 142) erfolgt. Diese in 142 illustrierte Wechselwirkung Cl → Si erzeugt die zur Reaktion notwendige Nucleophilie des Ketenenacetals und leitet den zur C-C-Bindung führenden Elektro-

nentransfer ein. Angeregt wurde diese Interpretation durch die beobachtete Stereochemie bei vermeintlichen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen zwischen Galactosyliminen **59** und Silyloxydienen (siehe Abschnitt 7.5) [125].

## 7.5. Synthese chiraler 2-substituierter Piperidine und Mannich-Basen

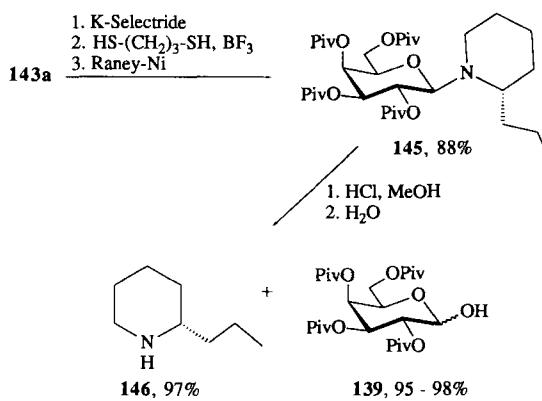
Bei Hetero-Diels-Alder-Reaktionen an *N*-Galactosyliminen **59** [57] (siehe Abschnitt 4.2) ist als elektronenreiches Dien 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien-1,3 [126] eingesetzt worden. Aufgrund der hohen Reaktivität läuft die Reaktion schon bei Katalyse mit Zinkchlorid in Tetrahydrofuran und tiefer Temperatur ( $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$ ) ab. Nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure entstehen *N*-Galactosyl-2,3-dehydropiperidin-4-anderivate **143** in hoher Ausbeute und ausgezeichneter Stereoselektivität. Daß die Reaktion nicht als konzertierte Cycloaddition abläuft, zeigte sich erst, als Ansätze mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert wurden. Dann konnten die primär gebildeten Mannich-Basen **144** isoliert und charakterisiert werden. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch analytische HPLC aus den hydrolysierten Reaktionslösungen ermittelt und ergeben für **143** und **144** gleiche Werte [125]. Die Bildung der



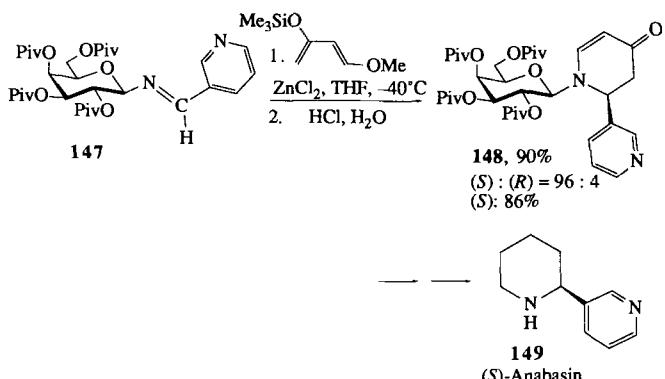
chiralen Piperidinone **143** erfolgt danach als Tandem-Mannich-Michael-Addition, der sich die Abspaltung von Methanol im Kondensationsschritt anschließt. Durch Umkristallisation oder Flash-Chromatographie sind die reinen Hauptdiastereomere der chiralen Heterocyclen **143** in Ausbeuten von 60–90% erhalten worden [125].

Piperidinone sind Ausgangsstoffe für weitere Umwandlungen. In diesem Sinne ergab die Reduktion und Desoxyge-  
nerierung von **143a** *N*-Galactosyconiin **145** und nach einfacher Abspaltung der Kohlenhydratmatrix enantiomerenreines (*S*)-Coniin **146**. Damit wurde gleichzeitig die absolute Konfiguration der Mannich-Basen **144** und der Piperidinone **143** geklärt.

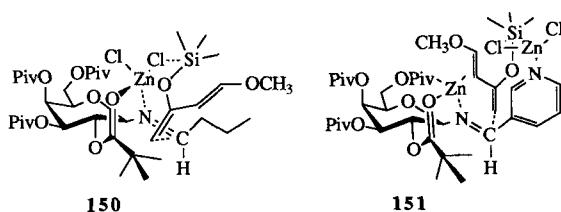
Die Schiff-Base (**59**) von 3-Pyridinaldehyd **147** ging mit 1-Methoxy-3-silyloxybutadien den Tandem-Mannich-Michael-Prozeß ebenfalls mit hoher Stereoselektivität (96:4) ein, wobei aber zwei Äquivalente Zinkchlorid benötigt wurden. Die Reaktion zeigte die entgegengesetzte Induktionsrich-



tung unter Bildung von (*S*)-konfiguriertem Piperidinon **148**. Wiederum wird das reine Hauptdiastereomer **148** durch einfache Flash-Chromatographie in hoher Ausbeute gewonnen. Durch die zu Coniin analoge Reaktionsfolge wird **148** in enantiomerenreines (*S*)-Anabasin **149** überführt, was die erstaunliche entgegengesetzte Induktionsrichtung an den Tag brachte und die nähere Untersuchung der vermeintlichen Cycloadditionen auslöste. Die entgegengesetzte diastereofa-



ciale Selektivität in der einleitenden Mannich-Reaktion zu **145** oder **148** wurde über die Reaktion der Zinkkomplexe **150** bzw. **151** mit Silyldienolether erklärt [125].



Die Reaktionen der Schiff-Basen **59** mit Silyloxydien erfordern nur ein Äquivalent Zinkchlorid. Die Stereochemie der aus ihnen gebildeten Produkte **143** läßt sich über einen zur Silylketenacetalreaktion (**142**) analogen Reaktionsweg (**150**) erklären. Bei 3-Pyridylaldimin **147** wird das erste Äquivalent Zinkchlorid an das nucleophile Pyridinstickstoffatom koordiniert. Dieses Äquivalent Zinkchlorid steht somit für die Aktivierung des Imins nicht zur Verfügung, trägt aber konsequenterweise die nucleophileren Chloroliganden, die in **151** für die Wechselwirkung mit dem Silyloxydienmolekül begünstigt sind und die alternative Einführung des Nucleophils von der *Si*-Seite des Imins (Rückseite) bewirken. Diese

Interpretationen der Reaktionsabläufe sind Arbeitshypothesen, die jedoch systematische Schlußfolgerungen aus den Selektionsvorgängen an Kohlenhydratauxiliaren möglich machen und neue Experimente anregen. So haben sich gerade für die Reaktionen von Glycosylaminen Konzepte herausgebildet, die Voraussagen über die zu erwartende Stereochemie von ins Auge gefaßten Prozessen an Kohlenhydratauxiliaren ermöglichen.

## 8. Stereoselektionsmerkmale an Kohlenhydraten

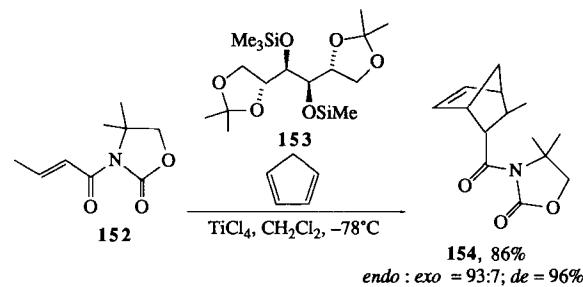
Als stereodiskriminierende Auxiliare bieten Kohlenhydrate vielfältige Möglichkeiten zur räumlichen Differenzierung an einer reaktiven Gruppe, wobei im Prinzip durch Wahl des Kohlenhydrats, durch regioselektive Bindung der Substrateinheit, durch gezielte Einführung sterisch abschirmender Gruppen, durch Epimerisierung an chiralen Zentren und durch komplexierende Organisation der reaktiven und der kohlenhydrateigenen Funktionen zahlreiche Parameter zur Einjustierung einer gewünschten Stereoselektion gegeben sind. Die sterische Abschirmung charakterisiert beispielsweise vorwiegend die Wirkung von Diacetonglucose in chiralen komplexen Borhydriden<sup>[81–88]</sup> oder in chiralen Titan-Lewis-Säuren<sup>[92–96]</sup>, die Aldolreaktionen und nucleophile Übertragungen von Allylresten auf Carbonylverbindungen sterisch sehr wirksam kontrollieren. Auch die Stereoselektivität von Cycloadditionen wird in Abwesenheit von koordinierenden Lewis-Säuren offenbar sterisch kontrolliert, wobei die Effekte bei Anbindung z.B. in 3-Stellung an Diacetonglucose<sup>[46, 56]</sup> in der Regel höher sind als bei Anbindung am anomeren Zentrum<sup>[44, 45, 42–44]</sup>.

Können sterische und komplexierende Effekte zusammen genutzt und zu einer starken Seitendifferenzierung zusammengefaßt werden, dann sind hohe Stereoselektivitäten zu erreichen, wie dies beispielsweise bei Diels-Alder-Reaktionen<sup>[46–48, 50]</sup> und Cyclopropanierungen<sup>[71]</sup> gezeigt wurde.

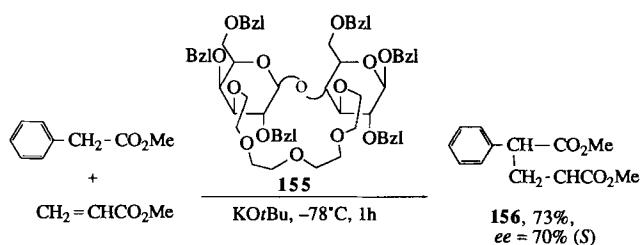
Ein besonderes Merkmal der Kohlenhydratauxiliare ist in den markanten stereoelektronischen Effekten gegeben, die insbesondere anomere Substituenten betreffen. So ist die exzellente Stereoselektivität in Cycloadditionen an anomeren Chlornitroso-mannofuranosen<sup>[53]</sup> auf einen *exo*-anomeren Effekt, der das Hetero-Dienophil räumlich fixiert, zurückgeführt worden. Können sterische, stereoelektronische und komplexierende Einflüsse agonistisch zusammengefaßt werden, dann ergeben sich wirksame Stereoselektionen, insbesondere auch bei Bindung der reagierenden Spezies am anomeren Zentrum. Das unterstreichen die Strecker- und Ugi-Synthesen von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten<sup>[105–113]</sup>, die Mannich-Reaktion zu  $\beta$ -Aminosäurestern<sup>[123]</sup> und zu chiralen Piperidinderivaten, die den Weg zur stereoselektiven Synthese von Alkaloiden eröffnen<sup>[125]</sup>. Die hohe Stereoselektivität der Reaktionen von Allylsilanen und -stannanen mit Glycosylininen resultiert aus den gleichen Quellen<sup>[118–120]</sup>. Durch bicyclische Kohlenhydratauxiliare erreicht man eine besonders effektive Seitendifferenzierung, die es z.B. ermöglicht, die 1,4-Addition von Alkyaluminiumverbindungen an ungesättigte Carbonsäurederivate hoch selektiv zu lenken<sup>[79]</sup>. Kohlenhydrate bieten weiterhin die Möglichkeit, alternativ und selektiv beide Enantiomerienreihen eines chiralen Produkts zu synthetisieren, wie dies für das Paar Galactosylamin/D-Arabinosylamin in der Strecker- und Ugi-Synthe-

se<sup>[110, 112, 113]</sup> und später auch in Cycloadditionen<sup>[48, 71]</sup> demonstriert wurde. Eine Vielzahl interessanter chiraler Produkte sind an Kohlenhydratauxiliaren oder mit Kohlenhydratreaktienten in diastereo- oder enantioselektiver Weise zugänglich. Dazu gehören chirale Carbocyclen, Heterocyclen, verzweigte Carbonsäuren, sekundäre Alkohole,  $\beta$ -Lactame sowie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren. Das Interesse am stereodifferenzierenden Informationspotential der Kohlenhydrate dürfte daher weiter zunehmen, so daß neben den breit entwickelten Ex-chiral-pool-Synthesen, in denen chirale Kohlenhydratstrukturen in chirale Produkte eingebaut werden, die Nutzung der Kohlenhydrate als vielseitige und modifizierbare chirale Auxiliare in der stereoselektiven Synthese als selbstständiges Forschungsgebiet hinzutreten wird. Auch auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse<sup>[127]</sup> scheinen die bisher – abgesehen von Hydrierkatalysatoren – noch kaum verwendeten Kohlenhydrate ein interessantes Potential zu bergen<sup>[128]</sup>. In einer frühen Arbeit verwendeten Inch et al.<sup>[129]</sup> Diacetonglucose **93** als äquimolare Lösungsmittelzusatz, um Grignard-Carbonylreaktionen stereoselektiv zu lenken. Bei der Addition von MeMgBr an Cyclohexylphenylketon wurde das entsprechende Methylcarbinol in 70% optischer und 95% chemischer Ausbeute gewonnen<sup>[129]</sup>.

Von D-Mannitol abgeleitete chirale Lewis-Säuren wie **153** wurden bei äquimolarem Zusatz erfolgreich in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit *N*-Crotonyl-4,4-dimethyl-oxazolidin-2-on **152** eingesetzt<sup>[130]</sup>.

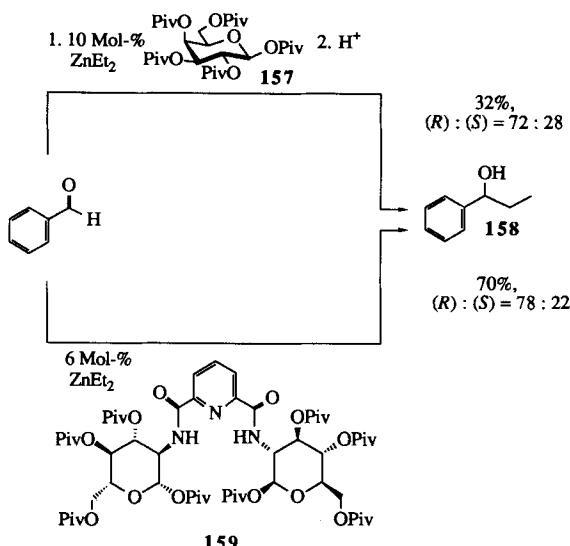


In den Bereich der katalytischen enantioselektiven Prozesse führt die Verwendung makrocyclischer Lactosederivate in asymmetrischen Michael-Additionen. So addiert sich Phenyllessigsäuremethylester bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart von je 2.5 Mol-% Kalium-*tert*-butylat und Katalysator **155** glatt in 70% optischer und 73% chemischer Ausbeute an Acrylsäuremethylester<sup>[131]</sup>.



Die Katalyse der Addition von Diethylzink an Aldehyde wie Benzaldehyd läßt sich durch Kohlenhydratkatalysatoren enantioselektiv beeinflussen. Setzt man einfache Penta-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranose **157**<sup>[132]</sup> der Reaktion von

Benzaldehyd mit Diethylzink in Toluol zu, so entsteht 1-Phenylpropanol bereits mit beachtlichem Überschuß an (*R*)-Enantiomer **158**<sup>[132]</sup>. Es ist bemerkenswert, daß **157** nicht nur relativ eben ist, sondern auch keine aciden Funktionen enthält, wie sie für die Katalyse der Zinkdiethylreaktion normalerweise notwendig sind.



Verwendet man bei dieser Reaktion das komplexere Diamid **159**<sup>[133]</sup>, das einfach aus Pyridin-2,6-dicarbonsäure und Glucosamin zu erhalten ist, als Katalysator, so beobachtet man eine völlig chemoselektive Reaktion. Es wird kein durch Hydridübertragung entstehender Benzylalkohol gebildet. Die Übertragung des Ethylrests erfolgt mit einer Enantioselektivität von 4:1 zugunsten von (*R*)-**158**<sup>[133]</sup>. Es ist leicht abzusehen, daß sich Kohlenhydrate durch gezielte Abwandlung in hochselektive Katalysatoren für die enantioselektive Synthese überführen lassen, womit diesen in der Regel billigen, „nachwachsenden“ Naturstoffen ein weiteres attraktives Anwendungsfeld erschlossen wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Forschung und Technologie und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten. K. R. dankt der Adolf-Todt-Stiftung der Universität Mainz für ein Preisträger-Stipendium und dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktoranden-Stipendium. H. K. drückt allen Mitarbeitern, die die stereoselektiven Synthesen an Kohlenhydraten mit Können und Energie vorangetrieben haben, seinen herzlichen Dank für die anregende Zusammenarbeit aus. Es sind dies neben der Co-autorin: Joachim Weißmüller, Bernd Müller, Jürgen Mohr, Wilfried Sager, Klaus-Jürgen Pees, Waldemar Pfrngle, Matthias Decker, Wolfgang Stähle, Dirk Schanzenbach, Sabine Laschat, Stefan Engel, Ingo Ganz, Michael Puhl, Helmut Haning, Dominique Hebrault, Andreas Burgard, Markus Weymann und Armin Stamm.

Eingegangen am 23. Juli 1992 [A 895]

- [1] Kurze neuere Übersicht: K.-A. Karlsson, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *12*, 265.
- [2] G. Ashwell, A. G. Morell, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1974**, *41*, 99.
- [3] a) G. N. Sando, E. F. Neufeld, *Cell* **1977**, *12*, 619; b) A. Kaplan, D. T. Achord, W. S. Sly, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 2026.

- [4] Übersicht siehe z.B.: K.-A. Karlsson, *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 309.
- [5] Übersicht über tumorassoziierte Antigene, siehe z.B.: S.-I. Hakomori, *Adv. Cancer Res.* **1989**, *52*, 257.
- [6] a) Siehe z.B.: M. L. Phillips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singh, S.-I. Hakomori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, *250*, 1130; b) R. J. Wieser, F. Oesch, *J. Cell Biol.* **1986**, *103*, 361.
- [7] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212.
- [8] R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 347.
- [9] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294.
- [10] R. D. Marshall, A. Neuberger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 407.
- [11] W. I. Weis, R. Kahn, R. Fourme, K. Drikamer, W. A. Hendrickson, *Science* **1991**, *254*, 1608.
- [12] J. R. Vercellotti, R. Fernandez, C. J. Chang, *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 97.
- [13] R. Kuhn, I. Löw, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 219.
- [14] T. Mizoguchi, G. Levin, D. W. Woolley, J. M. Stewart, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 903.
- [15] H. Kunz, R. Kullmann, unveröffentlicht; R. Kullmann, Diplomarbeit, Universität Mainz, **1987**.
- [16] H. Kunz, R. Kullmann, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6115.
- [17] R. R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 39.
- [18] H. Kunz in *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions* (Hrsg.: D. Schinzer), Kluwer, Amsterdam, **1989**, S. 189.
- [19] T. D. Inch, *Synthesis* **1970**, 466.
- [20] a) S. R. Landor, B. J. Miller, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1922, 2280; b) S. R. Landor, B. J. Miller, A. R. Tatchell, *ibid.* **1967**, 197.
- [21] A. Vasella, R. Voeffrey, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1953.
- [22] S. Hanessian in *Organic Synthesis – an Interdisciplinary Challenge* (Hrsg.: J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill), (*Proc. 5th IUPAC Symp. Org. Synth.*), Blackwell, Oxford, **1985**, S. 267.
- [23] C. H. Heathcock, C. T. Busc, W. A. Kleschik, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.
- [24] Übersicht: J. Jurczak, S. Píkul, T. Bauer, *Tetrahedron* **1986**, *2*, 447.
- [25] K. L. Yu, S. Hand, R. Tsang, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 189.
- [26] C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. van Derveer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1296.
- [27] S. Brandänge, S. Josephson, L. Mörch, S. Vallén, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1981**, *35*, 273.
- [28] H. Kunz, J. Mohr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1315.
- [29] Eine Übersicht über Struktur und Eigenschaften von Lithiumenolaten findet man bei: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.
- [30] a) U. Schöllkopf, T. Tölle, E. Egert, M. Nieger, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 399; b) I. Hoppe, U. Schöllkopf, T. Tölle, *Synthesis* **1984**, 789.
- [31] In [30b] konnte die wahrscheinlich zutreffende (*E*)-Esterenolat-Konfiguration nicht belegt werden und ist in unwahrscheinlicher Konformation formuliert. Die Analyse der Resultate wird außerdem erschwert, weil die Alkylierungsprodukte **25** der Schiff-Basen von Alaninester [30b] und Leucinester einerseits und die von Valin- und Isoleucinester [30a] andererseits durchgehend als überwiegend (*S*)-konfiguriert angegeben werden.
- [32] J. Mülder, U. Steffen, L. Rorn, C. Schneider, E. Weinhold, W. Münch, R. Rüdert, P. Luger, H. Harth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4640.
- [33] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- [34] Übersicht: D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 1; C. H. Heathcock, *ibid.*, S. 111.
- [35] L. Duhamel, P. Angiland, J. R. Desmurs, J. Y. Valuot, *Synlett* **1991**, 807.
- [36] D. Horton, T. Machinami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 88.
- [37] a) S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, C. J. Maring, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1256; b) S. J. Danishefsky, R. Hungate, *ibid.* **1986**, *108*, 2486.
- [38] a) M. Chmielewski, Z. Kaluza, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 143; b) H. Redlich, J. B. Lenfers, J. Kopf, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 777.
- [39] S. David, A. Lubineau, A. Thieffry, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 299, zit. Lit.
- [40] R. C. Gupta, A. M. Z. Slawin, R. J. Stoddley, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 668.
- [41] R. C. Gupta, D. S. Larsen, R. J. Stoddley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 739.
- [42] S. W. Bird, A. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6227.
- [43] A. Lubineau, Y. Queneau, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1001.
- [44] A. Lubineau, Y. Queneau, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6697.
- [45] A. Lubineau, J. Augé, N. Bellanger, S. Caillebourdin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4147.
- [46] H. Kunz, B. Müller, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 269; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 267.
- [47] T. K. Shing, P. Lloyd-Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 423.
- [48] W. Stähle, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 260.
- [49] H. Kunz, W. Stähle, unveröffentlicht; W. Stähle, Dissertation, Universität Mainz, **1991**.
- [50] R. Nouguier, J.-L. Gras, B. Girard, A. Virgili, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5529.
- [51] a) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bishaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*,

- 1238; b) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1986**, S. 261.
- [52] H. Kunz, B. Müller, W. Pfrengle, K. Rück, W. Stähle in *Cycloaddition Reactions in Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: R. M. Giuliano), (*ACS Symp. Ser.* **1992**, 494, 131).
- [53] a) H. Felber, G. Kresze, R. Prewo, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1137; b) H. Braun, R. Charles, G. Kresze, M. Sabuni, J. Winckler, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1129.
- [54] H. Braun, H. Felber, G. Kresze, A. Ritter, F. P. Schmidtchen, A. Schneider, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3313.
- [55] A. Choudhury, R. W. Frank, R. B. Gupta, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 37, 4921.
- [56] a) H. U. Reiβig, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 288; b) T. Arnold, B. Orschel, H.-U. Reiβig, *ibid.* **1992**, 104, 1084 bzw. **1992**, 31, 1033.
- [57] W. Pfrengle, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4261.
- [58] H. Kunz, D. Hebrault, unveröffentlicht (Abstract 243, XVI. Int. Carbohyd. Symp., Paris, 6.–10. Juli **1992**).
- [59] A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1273.
- [60] H. Huber, A. Knerzinger, E. Krawczyk, J.-P. Obrecht, A. Vasella in *Organic Synthesis – an Interdisciplinary Challenge* (Hrsg.: J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill), (*Proc. 5th IUPAC Symp. Org. Synth.*) Blackwell, Oxford, **1985**, S. 255, zit. Lit.
- [61] P. M. Wovkulich, F. Barcelos, A. D. Batcho, J. F. Sereno, E. G. Baggioni, B. M. Hennessy, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2283.
- [62] S. Mzengeza, R. A. Whitney, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4074.
- [63] T. Matsui, T. Morooka, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 417.
- [64] a) R. Pelzer, P. Jütten, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 487; b) H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 477–515.
- [65] Z. Kaluza, W. Fudong, C. Belzecki, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 38, 5171.
- [66] D. H. R. Barton, A. Gateau-Olesher, J.-A. Mateos, J. Cleophax, S. D. Gero, A. Chiaroni, C. Riche, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3211.
- [67] a) G. I. Georg, P. M. Mashava, E. Akgün, M. W. Milstead, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3152; siehe auch Corrigendum *ibid.* **1992**, 33, 152; b) G. I. Georg, E. Akgün, P. M. Mashava, M. W. Milstead, H. Ping, Z.-J. Wu, D. Vander Velde, F. Takusagawa, *ibid.* **1992**, 33, 2111.
- [68] B. C. Borer, D. W. Balogh, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1039.
- [69] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781; b) K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *ibid.* **1992**, 104, 711 bzw. **1992**, 31, 682.
- [70] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, **1979**.
- [71] a) A. B. Charette, B. Coté, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8166; b) A. B. Charette, J.-F. Marcoux, B. Coté, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7215.
- [72] K. Kakinuma, T. Koudate, H.-Y. Li, T. Eguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5801.
- [73] H. Kunz, K.-J. Pees, unveröffentlicht; K.-J. Pees, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.
- [74] H. Kunz, S. Laschat, unveröffentlicht; S. Laschat, Dissertation, Universität Mainz, **1990**.
- [75] M. Kawana, S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 910.
- [76] Y.-S. Hon, F.-L. Chen, Y.-P. Huang, T.-J. Lu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 879.
- [77] H. Kunz, K.-J. Pees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1169.
- [78] H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 712; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 694.
- [79] H. Kunz, K. Rück, *Synlett* **1992**, 343.
- [80] H. Kunz, K. Rück, unveröffentlicht; K. Rück, Dissertation, Universität Mainz, **1992**.
- [81] A. Hirao, H. Mochizuki, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1720.
- [82] A. Hirao, S. Itsuno, H. Mochizuki, S. Nakahama, N. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1424.
- [83] A. Hirao, S. Nakahama, H. Mochizuki, S. Itsuno, N. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4231.
- [84] A. Hirao, S. Itsuno, M. Owa, S. Nagami, H. Mochizuki, H. H. A. Zoorov, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 900.
- [85] J. D. Morrison, E. R. Gandbois, S. I. Howard, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4229.
- [86] a) H. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1936; b) H. C. Brown, W. S. Park, B. T. Cho, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5402.
- [87] H. C. Brown, B. T. Cho, W. S. Park, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1231.
- [88] B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 341.
- [89] Siehe z.B.: M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 411.
- [90] Siehe z.B.: D. Sinon, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, 14, 463, zit. Lit.
- [91] R. Selke, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 249.
- [92] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494.
- [93] R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertel, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 495.
- [94] G. Bold, R. O. Duthaler, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 497.
- [95] R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 659.
- [96] a) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 631; b) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.
- [97] L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281.
- [98] P. Duhamel, J. J. Eddine, J.-Y. Valmot, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3801.
- [99] J. M. Lera, J. Fernandez, F. Aleudia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7299.
- [100] F. M. Stoyanovich, E. P. Zakharov, Y. L. Goldfarb, M. M. Kraynshkin, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1986**, 1455.
- [101] U. Gerlach, S. Hüning, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1283.
- [102] a) L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7415; b) siehe auch: *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2521.
- [103] Übersichtliche Behandlung: R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**.
- [104] Übersicht: P. Cintas, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6079.
- [105] H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, M. Decker, DE-A 3624376 A1, **1986**; *Chem. Abstr.* **1988**, 111, 39830.
- [106] H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 557.
- [107] H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.
- [108] H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4397.
- [109] H. Kunz, D. Schanzenbach, unveröffentlicht; D. Schanzenbach, Diplomarbeit, Universität Mainz, **1988**.
- [110] H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651.
- [111] H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5487.
- [112] H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4109.
- [113] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.
- [114] M. Göbel, I. Ugi, *Synthesis* **1991**, 1095.
- [115] R. Huber, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1461, zit. Lit.
- [116] S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90.
- [117] H. Kunz, A. Harreus, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41.
- [118] S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51.
- [119] S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5883.
- [120] S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 629.
- [121] E. Graf, H. Boeddeker, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 613, 111.
- [122] T. Kaseda, T. Kichuchi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4539.
- [123] H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1068.
- [124] M. Furukawa, T. Okawara, H. Noguchi, Y. Terawaki, *Heterocycles* **1977**, 6, 1323.
- [125] H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067.
- [126] S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807.
- [127] a) H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49, zit. Lit.
- [128] H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 925.
- [129] T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury, D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 41, 3657.
- [130] C. Chapuis, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 436.
- [131] M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, S. Penadés, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3551.
- [132] H. Kunz, S. Engel, unveröffentlicht.
- [133] H. Kunz, M. Puhl, unveröffentlicht.