

Die Selbstregeneration von Stereozentren (SRS) – Anwendungen, Grenzen und Preisgabe eines Synthesepinzips

Dieter Seebach*, Andrea R. Sting und Matthias Hoffmann

Unserem verehrten Lehrer und Vorbild, Herrn Prof. Dr. Vladimir Prelog, zum 90. Geburtstag gewidmet

Zum Ersatz eines Substituenten am einzigen stereogenen Zentrum eines chiralen Moleküls ohne Racemisierung wird zunächst diastereoselektiv ein Hilfschiralitätszentrum generiert, dann das ursprünglich vorhandene tetragonale Zentrum durch Entfernen eines Substituenten trigonalisiert und – wiederum diastereoselektiv – ein neuer Ligand eingeführt, worauf das temporäre Zentrum wieder entfernt wird. Durch diese vier Schritte gelingt es, ohne chirale Hilfsstoffe in Anspruch zu nehmen (unter „Selbstregeneration des Stereozentrums“, SRS), 2- und 3-Amino-, -Hydroxy- und -Sulfanylcabonsäuren unter Bildung tertiärer Kohlenstoffzentren zu alkylieren und damit das Potential dieser wohlfeilen chiralen Synthesebausteine beträchtlich zu erweitern. Es wird – auch am Beispiel von Naturstoffsynthesen – gezeigt, daß auf diese Weise heterocyclische Acetale mit Enamin-, Enol-ether-, Enolat-, Dienolat-, Enoat-, Radikal- und Acyliminium-Reaktivität sowie Reaktanten für Michael-Additionen und für pericyclische Prozesse (beispielsweise elektronenreiche und elektronenarme Dienophile und Diene), gewöhnlich in beiden enantiomeren Formen, zugänglich sind. Bei anderen Wegen zur Realisierung des SRS-Prinzips dienen

stereogene Stickstoffatome von Aziridinen, Boratome in cyclischen und offenkettigen Systemen oder auch stereogene Ebenen von π -Komplexen als Hilfschiralitätselemente. Um die hohen Reaktivitäten der für die SRS entwickelten Verbindungen und vor allem die hervorragenden Stereoselektivitäten der Reaktionen auch dann nutzbar zu machen, wenn es keine geeigneten chiralen Vorstufen gibt, werden – unter Preisgabe des Prinzips! – enantiomerenreine Derivate, z. B. von Glycin, von Hydroxy- und Sulfanylessigsäure, von 3-Aminopropionsäure oder von 3-Oxocarbonsäuren durch Racematspaltung über diastereomere Salze oder durch Chromatographie an chiralen Säulen hergestellt. So verfügbare 2-*tert*-Butyl-1,3-imidazolidin-3-one, -oxazolidin-5-one, -dioxin-3-one oder -hydropyrimidinone mit nur einem stereogenen Zentrum – am Acetal-C-Atom – dienen zur Herstellung fast beliebiger 2-Amino- oder 3-Hydroxycarbonsäuren, wobei kein chiraler Hilfsstoff abgetrennt und zurückgewonnen werden muß; ein Beispiel ist die Synthese von 4-Fluor-MeBmt, einem Derivat der C₉-Aminosäure aus Cyclosporin. Im abschließenden Kapitel werden nützliche Erkenntnisse besprochen, die im Laufe der Untersuchungen über die

Selbstregeneration von Stereozentren und über chirale Acetale in der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen (EPC-Synthese) gewonnen worden sind: die Bildung und Eigenschaften von Komplexen aus Li-Enolaten oder anderen Li-Verbindungen und sekundären Aminen, die Verwendung von α -Alkoxy- und α -Amino-Li-Alkoholaten als In-situ-Basen und Quellen für Aldehyde zur C-C-Verknüpfung mit instabilen Enolaten oder Nitronaten, die Bedeutung des A^{1,3}-Effektes für den stereochemischen Verlauf von nucleophilen, radikalischen sowie elektrophilen Reaktionen N-acylierter Heterocyclen und homo- oder heterocyclischer Carbonsäureester-Enolate sowie die Einflüsse von Amid-Schutzgruppen auf die Reaktivität benachbarter Zentren und auf die Stereoselektivität der Reaktionen an diesen Zentren. Am Ende des Beitrags befindet sich ein Anhang mit Tabellen, die eine weitgehend vollständige Sammlung von Beispielen enthalten.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Chirale Synthesebausteine · Enolate · Lithiumverbindungen

1. Einführung und Definition der Problemstellung

*Was nicht sein kann,
das nicht sein darf!*

Es ist Bestandteil einer jeden Grundvorlesung in Organischer Chemie, daß bei der Reaktion an einem trigonalen Zentrum mit drei unterschiedlichen Substituenten in einem achiralen Mole-

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. A. R. Sting, Dipl.-Chem. M. Hoffmann
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-1144
E-mail: seebach@org.chem.ethz.ch

kül unter Bildung eines Chiralitätszentrums racemische Produkte entstehen, falls weder der Reaktionspartner noch die Umgebung chiral sind. Die Folge ist, daß in einer über eine Homolyse oder Heterolyse verlaufenden Substitution am einzigen Chiralitätszentrum eines Moleküls enantiomere Produkte im Verhältnis 1:1 entstehen, also ein racemisches Gemisch gebildet wird (Schema 1 a). Falls das trigonale Zentrum in der Zwischenstufe kationisch oder Teil eines π -Systems ist, hat es trigonal-planare Geometrie; falls es radikalisch oder anionisch mit trigonal-pyramidalen Geometrie ist, wird es, vor allem in offenkettigen Systemen, schnell invertieren.

Natürlich gibt es Ausnahmen, die von praktischer Bedeutung sein können, wie die S_N1 -Retentionssubstitution von OH durch Cl mit Thionylchlorid (Schema 1 b^[1]) oder die kationische Cyclisierung des Linalol-*p*-nitrobenzoates zum Terpeneol (Schema 1 c^[2]). Auch über carbanionische Zwischenstufen verlaufende stereoselektive Substitutionen sind bekannt: Während der D/H-Austausch unter Retention (Schema 1 d)^[3] eher von akademischem Interesse ist, liefert die in Schema 1 e gezeigte Decarboxylierung unter Retention ein Zwischenprodukt für die Herstellung des Anästhetikums Desfluran^[4]. Nachdem sich die Erkenntnis durchgesetzt hat, daß es in der „Carbanionen-

chemie“ immer auch ein Kation, meist ein Metallion, gibt, das fest genug gebunden sein kann^[5], um konfiguratativ stabile metallorganische Derivate^[6–8], wie die in Schema 1 f gezeigten, zu ergeben, entwickelte sich ein ganz neuer Zweig der stereoselektiven Synthese^[9–14].

Selbst im Falle der Enolatchemie gibt es Ausnahmen von der oben formulierten Regel (Beispiele in Schema 2). Aggregate der achiralen Enolate mit chiralen Komponenten im Reaktionsgemisch (Schema 2 a)^[15] oder konformativ genügend stabile Enolat-Zwischenstufen mit Chiralitätsachsen (Schema 2 b–e)^[16–20] werden dafür verantwortlich gemacht, daß trotz Aufhebung des einzigen im Edukt vorhandenen Chiralitätszentrums enantiomerenangereicherte oder -reine Produkte entstehen. Auch bei den Reaktionen der Enolate spielt das Kation eine entscheidende Rolle^[21–24]. Die Aggregate („supramolekulare“ Strukturen) von Li-, Na-, K- und Mg-Enolaten^[21–25] und ihrer Komplexe mit Salzen^[26, 27], Amiden^[28] und Aminen^[21–24, 29, 30], die in Borenolaten verkleinert^[31] und in Titanenolaten erweitert^[32–34] Koordinationssphäre der beteiligten Metallzentren, die Aktivierung der Reaktionspartner durch Lewis-Säuren^[34] und die Verwendung von metallfreien Basen wie F^- in Bu_4NF ^[35] oder Phosphazenen^[36–38] zur Enolatbil-

Andrea Rolf Sting, geboren 1963 in Sammedan, Kanton Graubünden (Schweiz), absolvierte nach einer Chemielaborantenlehre und dreijähriger Berufstätigkeit bei der Ciba-Geigy AG (Division Farbstoffe und Chemikalien), Basel, an der Ingenieurschule Beider Basel (IBB) in Mut-



A. R. Sting

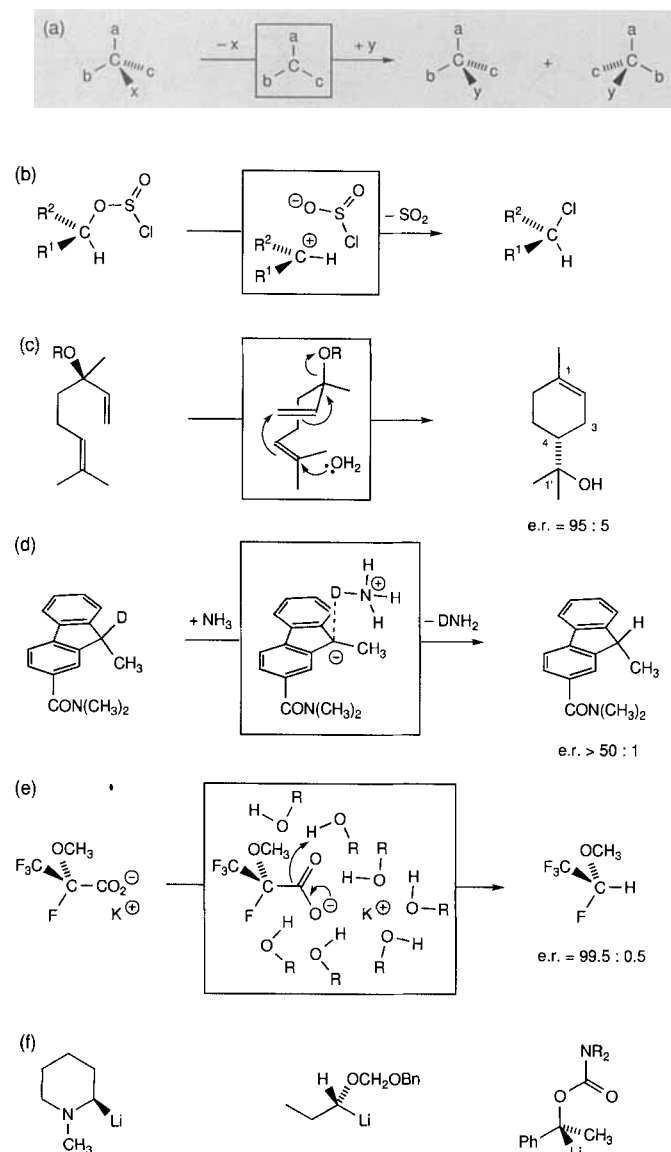
D. Seebach

M. Hoffmann

tenz, Kanton Basel-Land, von 1986 bis 1989 eine Ausbildung zum Dipl.-Chem. HTL. Anschließend studierte er Chemie an der ETH Zürich (Diplom 1992) und trat 1993 in die Arbeitsgruppe von Prof. D. Seebach ein. Im Frühjahr 1996 schloß er hier seine Dissertation über die Synthese von 4-Fluor-MeBmt ab und ist seitdem bei der Ciba-Geigy AG (Division Pflanzenschutz), Basel, tätig.

Dieter Seebach, 1937 in Karlsruhe geboren, studierte an der dortigen Universität Chemie. 1964 wurde er mit einer Arbeit über kleine Ringe und Peroxide bei Prof. R. Criegee promoviert. Nach einem fast zweijährigen Aufenthalt an der Harvard University als Postdoktorand (bei Prof. E. J. Corey) und Lecturer kehrte er nach Karlsruhe zurück und habilitierte sich 1969 mit einer Arbeit über S- und Se-stabilisierte Carbanion- und Carbenderivate. 1971 folgte er einem Ruf an die Universität Gießen und 1977 einem an die Eidgenössische Technische Hochschule in Zürich. Er hatte Gastprofessuren an den Universitäten in Madison (Wisconsin), Straßburg, München (TU), Kaiserslautern sowie am Caltech (Pasadena) und am Max-Planck-Institut in Mülheim. Ein Hauptarbeitsgebiet ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden, in den letzten zehn Jahren vor allem das hier besprochene Thema und die Ti-TADDOLate. Daneben werden mechanistische Untersuchungen und Strukturbestimmungen durchgeführt. In neuerer Zeit stehen chirale Dendrimere, kurzkettige Oligomere der 3-Hydroxybuttersäure, das Biopolymer PHB sowie Rückgrat-modifizierte Peptide im Vordergrund.

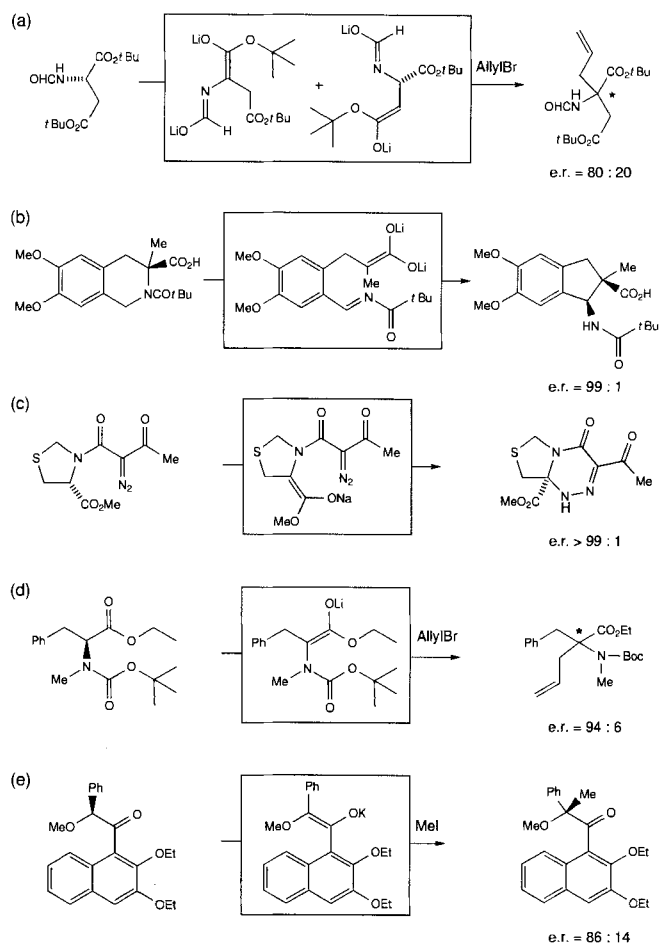
Matthias Hoffmann wurde 1969 in Zürich, Schweiz, geboren. Nach einem Chemiestudium an der ETH Zürich, welches er mit einer Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Seebach 1993 abschloß, begann er im selben Jahr eine Doktorarbeit im gleichen Arbeitskreis. Zur Zeit beschäftigt er sich mit der Entwicklung einer Methode zur Herstellung von enantiomerenreinen, nichtproteinogenen Aminosäuren.



Schema 1. Dissoziative Reaktionen an einem Chiralitätszentrum (a–e) und chirale Organolithium-Verbindungen (f). Die Enantiomerenreinheit von Verbindungen wird in diesem Beitrag ausschließlich in Form des Enantiomerenverhältnisses (e.r. = enantiomer ratio) angegeben, welches heute durch NMR-, GC-, oder HPLC-Analyse bestimmt wird. a) Racemisierung bei der dissoziativen Substitution an einem Chiralitätszentrum über eine trigonale Zwischenstufe. b) OH/Cl-Substitution unter Retention der Konfiguration mit Thionylchlorid [1]. c) Hoch stereoselektive Cyclisierung von Linalol zu Terpineol; mit geeignet markierten Derivaten wurde gezeigt, daß nicht nur an C4, sondern auch an C3 (H/D) und an C1' (CH_3/CD_3) konfiguratив einheitliche Produkte entstehen [2]. d) Unter Retention verlaufender D/H-Austausch an einem Fluorenderivat mit Ammoniak als Base; das Verhältnis der Geschwindigkeiten von Isotopenaustausch (k_e) und Racemisierung (k_r) liegt über 50:1 [3]. e) Decarboxylierung von (R)-2,3,3,3-Tetrafluor-2-methoxypropionat zu (R)-1,1,1,2-Tetrafluor-2-methoxyethan unter Retention der Konfiguration [4]. f) Konfiguratив stabile Organolithiumverbindungen nach Gawley et al. [6], Stille et al. [7] sowie Hoppe et al. [8].

dung aus Si-Enolethern^[39] bzw. durch direkte Deprotonierung haben eine derartige Vielfalt von Möglichkeiten geschaffen, daß heute nahezu jede gewünschte Art von Reaktivität und Selektivität dieser Nucleophile von zentraler Bedeutung in der organischen Synthese bewirkt werden kann.

Im Rahmen unserer viele Jahre zurückliegenden Arbeiten über den Einbau wohlfeiler, einfacher chiraler Naturstoffe („pool of chiral building blocks“^[40]) in komplexe Zielmoleküle, stellten wir uns auch die Frage, ob es möglich sei, Enolate der



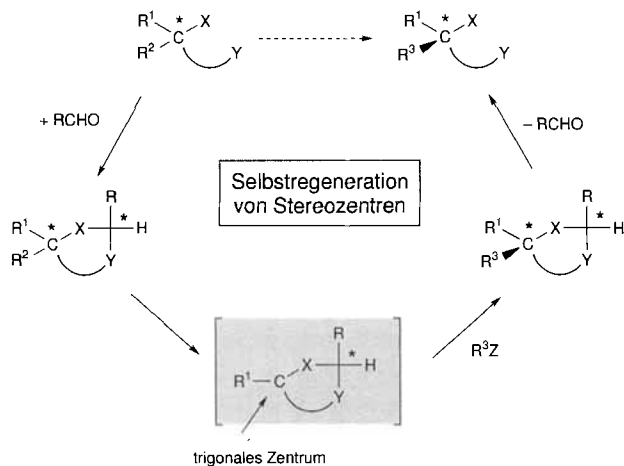
Schema 2. Einige Reaktionen enantiomerenreiner Ester und eines Ketons mit einem einzigen Chiralitätszentrum in der α -Carbonyl-Position über die zugehörigen Enolate unter Bildung enantiomerenreiner oder -angereicherter Produkte. a) Enantioselektive Reaktion eines achiralen Enolates in Gegenwart eines chiralen Enolates [15]. b) Tetrahydroisochinolin/Aminoindan-Ringverengung ohne Verlust der Enantiomerenreinheit, vermutlich über ein Imino-Endiolat [16]. Formal handelt es sich um das Stickstoff-Analogon einer Wittig-Umlagerung unter Retention am wandernden C-Atom (siehe hierzu auch die Umlagerungen nach Stevens, Sommelet und Hauser [17]). c) Stereoselektiver intramolekularer Enolatfänger durch eine Diazooxester-Gruppe unter Retention [18]. d) Herstellung eines α -verzweigten N-Methylaminoesters durch Enolatalkylierung ohne chiralen Hilfsstoff und ohne Hilfschiralitätszentrum [19]. e) H/Me-Austausch unter Inversion an einem 1-Naphthylketon (über eine axial chirale Zwischenstufe?) [20].

chiralen α -Amino- und α -Hydroxysäuren durch einen Trick so zu bilden, daß die Produkte der Umsetzungen mit Elektrophilen mit Sicherheit nicht racemisch anfallen. Dies führte zu einem einfachen, breit anwendbaren Syntheseprinzip^[41–43], welches wir die „Selbstregeneration von Stereozentren“ (SRS) nennen^[44–48].

2. Das Prinzip der Selbstregeneration von Stereozentren (SRS)

*Wenn Zwei das Gleiche tun,
ist es noch lange nicht Dasselbe.*

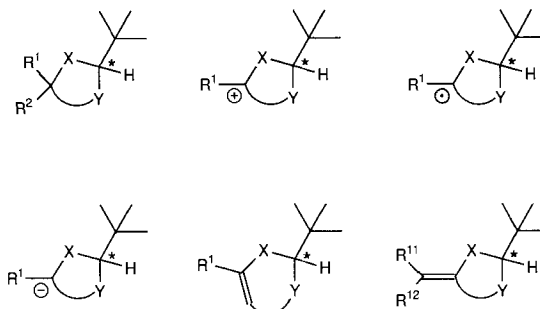
Das Prinzip ist denkbar einfach (Schema 3): Das chirale Edukt mit einem, und nur einem, stereogenen Zentrum und mit



Schema 3. Prinzip der Selbstregeneration einer stereogenen Einheit am Beispiel des Chiralitätszentrums. De facto wird einer der vier Substituenten am einzigen stereogenen Zentrum des Eduktes über vier Stufen ersetzt, ohne daß sich ein racemisches Produkt bildet. Hilfsstoff ist ein achiraler Aldehyd.

zwei funktionellen Gruppen wird unter Acetalisierung mit einem Aldehyd cyclisiert. Dabei entsteht in der Regel ein Diastereomer bevorzugt. Aufhebung des ursprünglichen Chiralitätszentrums unter Bildung eines trigonalen Zentrums liefert ein Zwischenprodukt oder eine Zwischenstufe, welche wegen des acetalischen Hilfszentrums chiral ist. Eine anschließende Reaktion am trigonalen Zentrum ist unter dem Einfluß des Hilfszentrums diastereoselektiv, und somit führt die Acetalspaltung schließlich zu einem Produkt, in dem einer der Substituenten am Chiralitätszentrum des ursprünglich eingesetzten Eduktes durch einen neuen ausgetauscht worden ist. Die Reaktionsfolge führt zu einer dissoziativen enantioselektiven Substitution an einem Chiralitätszentrum, und zwar ohne Verwendung eines chiralen Hilfsstoffes – deshalb der Name „Selbstregeneration“. Ein Hilfsstoff ist freilich nötig: der Aldehyd, welcher im Acetalisierungsschritt eingeschleust und bei der Hydrolyse wieder freigesetzt wird.

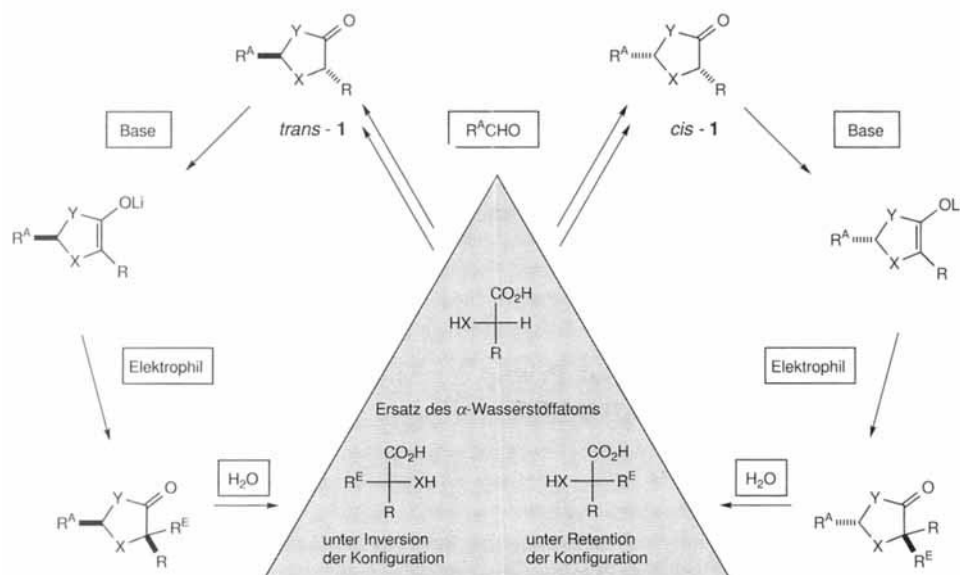
Natürlich kann statt eines Aldehyds auch ein unsymmetrisches Keton^[49–52] oder eine andere achirale Verbindung einge-



Schema 4. Chirale Spezies mit kationischem, radikalischem oder anionoidem trigonalen Zentrum oder mit einem π -Elektronensystem, welche als Zwischenstufen bei der Selbstregeneration eines Stereozentrums nach Schema 3 auftreten können.

setzt werden, die mit der abzuwandelnden Vorstufe diastereoselektiv so reagiert, daß dessen trigonales Zentrum „ungestraft“ aufgehoben werden kann; dabei kann auch statt eines Hilfschiralitätszentrums ein anderes Chiralitätselement (Achse oder Ebene^[53–56]) temporär gebildet werden (siehe Abschnitt 6).

Eine Vorstellung über die Anwendungsbreite des SRS-Prinzips vermittelt die in Schema 4 gezeigte Aufstellung von möglichen reaktiven Zwischenstufen sowie Derivaten, in denen das ursprüngliche Chiralitätszentrum durch Abspaltung eines seiner Liganden R^2 aufgehoben ist: Kationische (elektrophile), radikalische oder anionische (nucleophile) Reaktivität kann erhalten werden, oder es kann ein endo- oder exocyclisches π -Elektronensystem entstehen, welches ein oder mehr als ein trigonales Zentrum mit diastereotopen Seiten enthält. In Schema 4 ist die *tert*-Butylgruppe als Substituent am acetalischen Hilfschiralitätszentrum gezeigt. In den eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet bevorzugen wir Pivalaldehyd zur Acetalisierung aus mehreren Gründen: a) Die sperrige *t*Bu-Gruppe ergibt besonders hohe Diastereoselektivitäten im Acetalisierungsschritt (Schema 3). b) Die Acetalisierungsausbeuten sind in der Regel gut, mit den neuen Übergangsmetallkatalysatoren^[52] von Venanzi^[57] sogar nahezu quantitativ. c) Die *t*Bu-Gruppe bewirkt auch hohe Diastereoselektivitäten bei den Folgereaktionen am trigonalen Zentrum. d) Die *t*Bu-Gruppe ist völlig unreaktiv (im Unterschied zu einer mit Benzaldehyd eingebrachten Ph-Gruppe), und es kön-



Schema 5. α -Alkylierung einer α -Amino-, α -Hydroxy- oder α -Sulfanylcyclohexanone ohne Racemisierung. Je nachdem, ob ein *cis*-substituierter Heterocycl *cis*-1 (bei $Y = NH$, NCH_3 , O) oder das *trans*-Isomer gebildet wird (bei $X = NH$, $Y = NCH_3$ möglich), können im Deprotonierungsschritt heterochirale Enolate entstehen, deren diastereoselektive Alkylierung letztlich zu enantiomerenreinen Produkten einer elektrophilen Substitution des α -Carbonylprotons führt. Der Buchstabe A in R^A vom eingesetzten Aldehyd und am acetalischen, temporären stereogenen Zentrum steht für Auxiliar (Hilfszentrum). R^E in den Produkten steht für eine in Form eines Elektrophils eingeführte Gruppe. Für konkrete Beispiele siehe Tabelle A im Anhang. Ein- bis zweiseitige Übersichten über die Imidazolidinone [75] und Oxazolidinone [66] aus Aminosäuren und über die Dioxolanone [67] aus α -Hydroxycarbonsäuren sind in der *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* publiziert (siehe auch die Übersichten in Lit. [48, 68]).

nen sich keine Enolderivate bilden. e) Die *t*Bu-Gruppe gibt in den NMR-Spektren scharfe Singulett-Signale, ohne Überlagerungen in weiten Teilen des Spektrums, und sie dient als nützliche Referenz bei der NMR-Analyse von Rohprodukten. f) Pivalaldehyd ist großtechnisch zugänglich: Es fällt einerseits als Nebenprodukt bei der Hydroformylierung von Isobutylen an^[58], und wird andererseits in der Riechstoffsynthese eingesetzt^[59]. g) Wegen des niedrigen Siedepunkts von Pivalaldehyd (74 °C) kann dieser bei der Hydrolyse im letzten Schritt der Reaktionssequenz von Schema 3 bequem entfernt werden^[60].

3. Chirale heterocyclische Enolate von 2-Amino-, 2-Hydroxy- und 2-Sulfanylcarsbonsäuren

Keine Regel ohne Ausnahme!

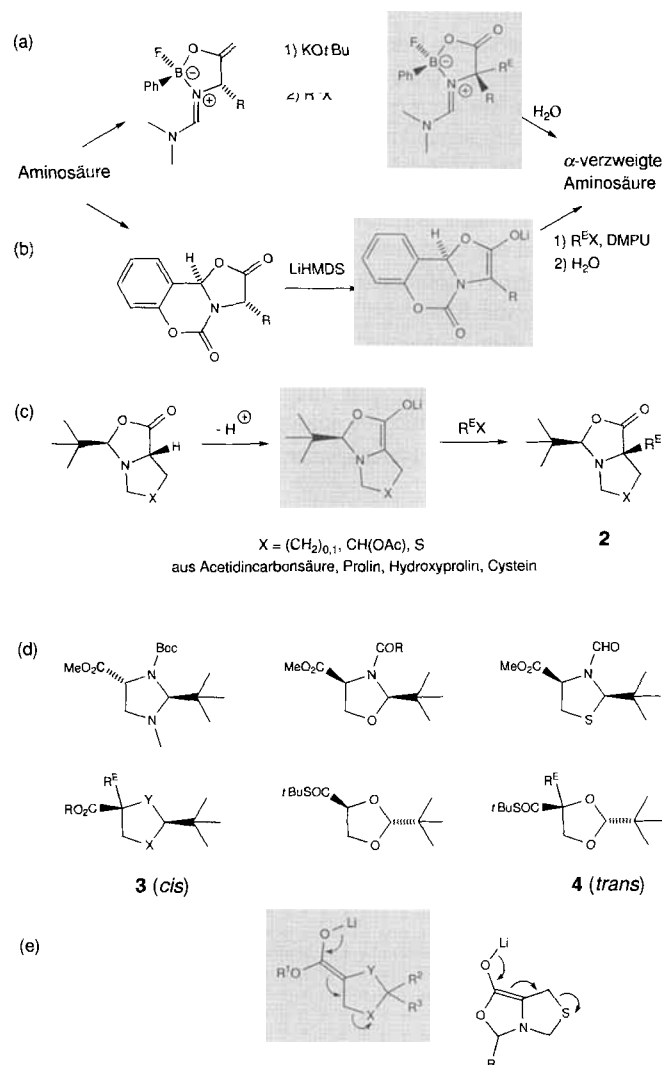
Die zwanzig proteinogenen Aminosäuren und die daraus durch Diazotierung in wässrigem Medium unter Retention der Konfiguration verfügbaren α -Hydroxysäuren sowie weitere in der Natur vorkommende Verbindungen dieser Substanzklasse wie Milch-, Glycerin-, Äpfel- und Mandelsäure sind ein riesiger Schatz an chiralen Synthesebausteinen, welche nach dem SRS-Prinzip durch Alkylierung am Chiralitätszentrum zu Produkten mit tertiärem C-Atom umgesetzt werden können^[61].

Im ersten Schritt der Reaktionssequenz, der Acetalisierung, entsteht aus den genannten Carbonsäurederivaten unter thermodynamischer Steuerung gewöhnlich das *cis*-substituierte Oxazolidinon, Dioxolanon oder Thioxolanon bevorzugt^[62], was auch für das aus Aminosäureamid gebildete Imidazolidinonderivat^[63, 64] (Vorstufe für ein besonders reaktives Li-Enolat) gilt. Unter kinetischer Kontrolle lassen sich darüber hinaus auch die *trans*-Imidazolidinone herstellen, so daß aus den (*S*)-Amino-, -Hydroxy- und -Sulfanylcarsbonsäuren die am Acetalzentrum (*R*)- und/oder (*S*)-konfigurierten Li-Enolate erhalten werden können und durch Umsetzung mit Elektrophilen und abschließende Acetalspaltung die α -verzweigten α -heterosubstituierten Carbonsäuren zugänglich werden (siehe Schema 5^[65–68] und Tabelle A im Anhang mit zahlreichen Literaturhinweisen^[47, 48]).

Die Selektivität, mit der sich der *cis*-Heterocyclus **1** bildet, liegt meist über 90 %, und da die Enantiomerenreinheit des angestrebten Substitutionsproduktes nicht größer sein kann als die Diastereomerenreinheit des cyclischen Acetals, muß dieses in der Regel durch Umkristallisation oder Chromatographie gereinigt werden^[69]; ausführliche Vorschriften für die Herstellung der Imidazolidinone (**1**, X = NCOPh, Y = NMe^[63]) und Oxazolidinone (**1**, X = NCOPh, Y = O^[70, 71]) aus Alanin, Phenylalanin, Valin und Methionin^[71, 72] und des durch Kristallisation nur bis zu einem *cis/trans*-Verhältnis von 96:4 anreicherbaren Dioxolanons aus Milchsäure (**1**, X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = Me) und Pivalaldehyd liegen vor^[46, 47]; auch Äpfelsäure gibt bei der säurekatalysierten Acetalisierung eine Dioxolanylessigsäure und nicht eine Dioxanoncarbonsäure^[47, 73, 74].

Von den Li-Enolaten sind die der Imidazolidinone am stabilsten und vertragen bei Umsetzungen mit Elektrophilen Temperaturen über 0 °C, während die Enolate der Dioxolanone^[46, 47, 75–79] nur bei tiefen Temperaturen gehandhabt werden

können. Gebildet werden die Enolate am besten mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder -hexamethyldisilazanid (LHMDS). Alle gängigen Elektrophile wie H⁺, D⁺, Alkyl-, Allyl- und Benzylhalogenide, α -Halogenester und -amide, Aldehyde, Ketone, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und Nitroolefine, aber auch ausgefallener wie Tricarbonylbenzolchrom wurden eingesetzt (siehe R^E in Tabelle A des Anhangs und die zugehörigen Literaturzitate). Die Reaktionen finden mit hoher Selektivität



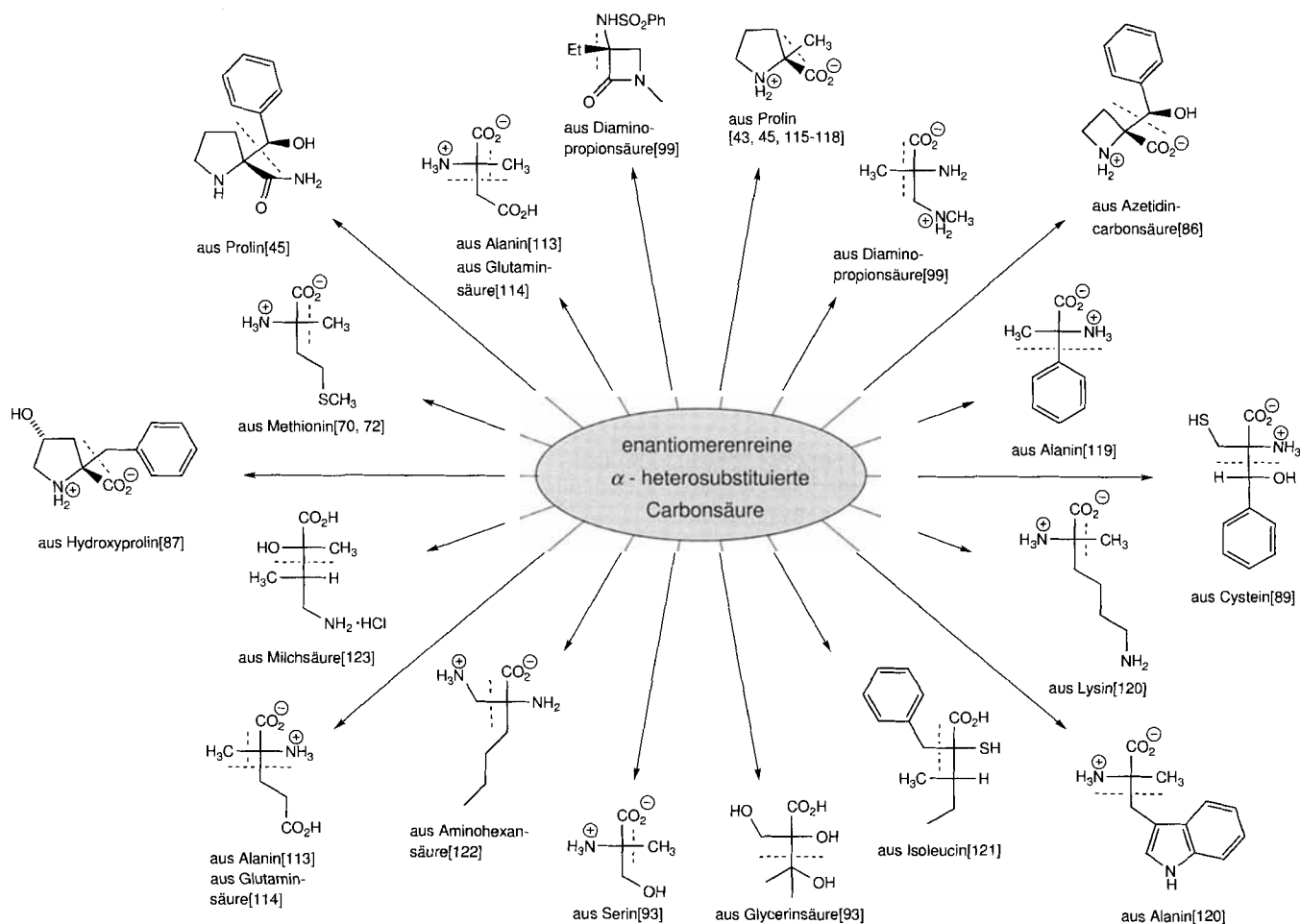
Schema 6. Weitere α -Alkylierungen von Aminosäuren nach dem SRS-Prinzip. a) Ein Borafoxazolidinon [84] wird über ein K-Enolat mit Chiralitätszentrum am Boratom alkyliert (durchgeführt mit Phenylalanin, Phenylglycin und Valin, die mit Methyl- und Propyliodid sowie Allyl- und Benzylbromid umgesetzt wurden). b) Die Aminosäuren Alanin, Phenylalanin und Leucin wurden über einen Tricyclus (aus Salicylaldehyd) [85] methyliert und allyliert. c) Alkylierungen cyclischer Aminosäuren über ein bicyclisches Enolat [43, 45, 86–89]; im Falle des Cysteinabkömmlings (X = S) gelingt die Enolatisierung, ohne daß β -Eliminierung auftritt (siehe e)), nur mit einem speziellen Trick (siehe Abschnitt 9) [89, 90]; beim *O*-Acetylhydroxyprolin (X = CHOAc) wird auch die Acetatgruppe enolisiert [87, 88]. d) Verzweigung von 2,3-Diaminopropionsäure [99], Serin [93, 100, 101], Cystein [103–109] und Glycerinsäure [93, 102] über die geminal disubstituierten Zwischenprodukte **3** und **4**; die intermediär auftretenden Li-Enolate (siehe e)) mit exocyclischer Doppelbindung sind trotz (endocyclischer) β -Abgangsgruppe einigermaßen stabil [93, 102–109]; wie man im Falle der Cysteinderivate sieht, hängt die Stabilität aber empfindlich von der *N*-Acylgruppe ab: Nur das Formylderivat bildet ein Enolat, das für die Alkylierung stabil genug ist [93, 105–109] (siehe auch Schema 33 in Abschnitt 9). Beispiele sind in Schema 7 sowie in Tabelle B und C im Anhang zusammengetragen. LiHMDS = Lithium-hexamethyldisilazanid, DMPU = *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-propylenharnstoff, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

an der der *tert*-Butylgruppe am Acetalzentrum abgewandten Seite der Enolatdoppelbindung statt^[80], und die Produkte sind häufig kristallin oder lassen sich durch Chromatographie reinigen, so daß einheitliche Diastereomere beim abschließenden Hydrolyseschritt eingesetzt werden können. Dadurch, daß das stereogene Zentrum im gewünschten Endprodukt, in der α -heterosubstituierten, α -verzweigten Carbonsäure, stabil ist, können bei der Hydrolyse der Heterocyclen im letzten Schritt der SRS-Sequenz von Schema 5 drastische Bedingungen angewendet werden^[64, 81–83].

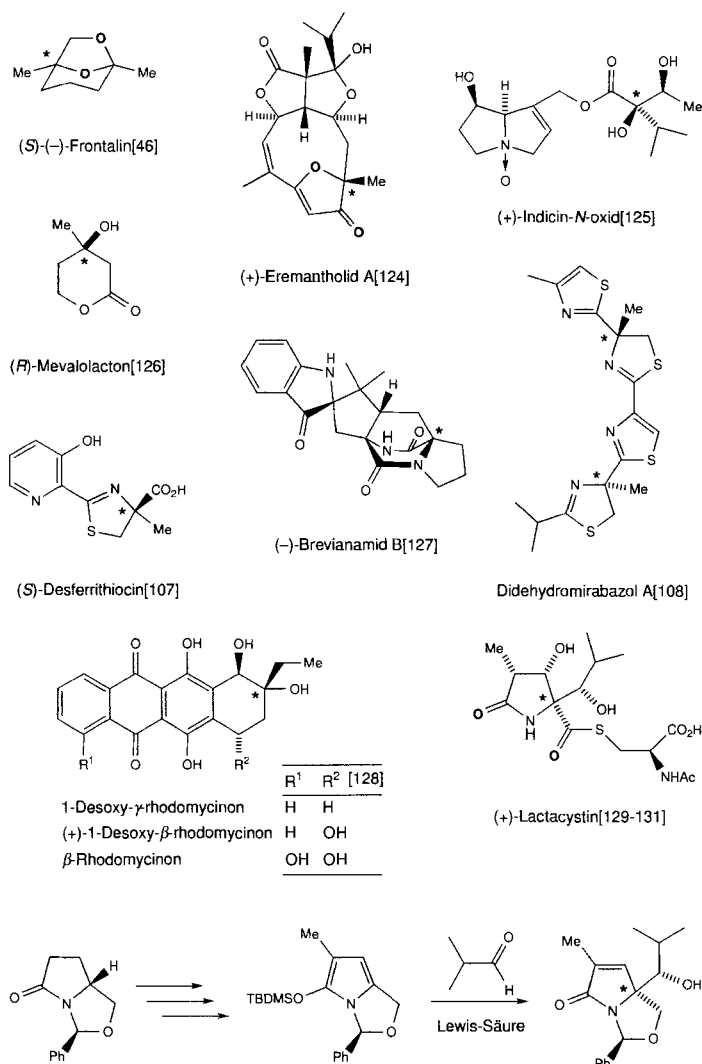
Einfache Aminosäuren wurden auch über andere heterocyclische Derivate und deren Enolate verzweigt. In Schema 6a ist ein besonders raffinierter Trick skizziert, bei dem das Hilfschiralitätszentrum ein Boratom ist; die Hydrolyse nach der Alkylierung verläuft entsprechend mild^[84]. Auch Salicylaldehyd wurde als achiraler Hilfsstoff für eine SRS-Alkylierung von Aminosäuren eingespannt (Schema 6b)^[85]. Die cyclischen Aminosäuren wie die Azetidincarbonsäure^[86], Prolin^[43, 45], Hydroxyprolin^[87, 88] und das Cysteinderivat 4-Thiaprolin^[89, 90] lassen sich über bicyclische Enolate alkylieren, welche ausschließlich von der *exo*-Seite mit Elektrophilen reagieren (siehe **2** in Schema 6c und Tabelle B im Anhang)^[91–98].

Besonders interessant sind die von 2,3-Diamino-^[99], 2-Amino-3-hydroxy-^[93, 100, 101] und 2,3-Dihydroxy-carbonsäuren^[93, 102] abgeleiteten Heterocyclen (Schema 6 d). Bei der Ace-

talisierung entstehen wiederum *cis/trans*-Gemische, und das Diastereomerenverhältnis ist stark abhängig von den Bedingungen (thermodynamisch bei Säurekatalyse^[62, 93, 101 – 109], kinetisch bei Rh^{3+} -Katalyse^[52, 57]), von der Substitution am Ring und vom Heteroatom im Ring. Die Oxazolidin-^[93, 100, 101] und Thiazolidincarbonsäureester^[103 – 109] entstehen normalerweise als *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis 1:1; bei der anschließenden N-Acylierung bilden sich daraus die reinen *cis*-Derivate^[62, 93, 100, 101, 103 – 110]. Die Enolate der N,N-, N,O- und N,S-Heterocyclen werden von der der *tert*-Butylgruppe abgewandten Seite zu den Produkten *cis*-**3** alkyliert (Schema 6d^[100, 104 – 109]). Ganz anders verhält sich das Glycerinsäurederivat: Der *tert*-Butylthiolester cyclisiert bevorzugt (5:1) zum *trans*-Produkt, und die Alkylierung erfolgt *cis* zur *t*Bu-Gruppe (\rightarrow **4**^[93, 102]). Die Enolate der heterocyclischen Carbonsäureester haben sehr unterschiedliche Stabilitäten bezüglich β -Eliminierung (Schema 6e links), die stereoelektronisch ungünstig sein sollte^[111]. Trotzdem erhält man unter geeigneten Bedingungen sehr hohe Ausbeuten an den gewünschten Produkten. Beispiele mit Literaturverweisen finden sich in Tabelle C des Anhangs und in Schema 7 und 8, wo wir einige Strukturen von α -verzweigten Aminosäuren bzw. von Naturstoffen zeigen, welche über die in Schema 5 und 6c,d,e gezeigten Zwischenprodukte oder durch andersartige Anwendungen des SRS-Prinzips hergestellt worden sind^[112 – 131].



Schema 7. Einige ausgewählte Beispiele von α -disubstituierten α -Heterocarbonsäuren, welche nach dem in Schema 5 und 6 gezeigten SRS-Prinzip hergestellt worden sind. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schema 8. Für sämtliche hier dargestellten Naturstoffe wurde in mindestens einem Schritt das Prinzip der Selbstregeneration von Stereozentren angewendet; die so entstandenen tertiären C-Atome sind jeweils durch ein Sternchen markiert. (S)-(-)-Frontalin wurde durch Alkylierung des Enolates von *cis*-1 (X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = Me, Schema 5), also letztlich aus Milchsäure, mit 1-Iod-4,4-dimethoxy-pentan, Lithiumalanatreduktion und Umacetalisierung erhalten. In der Synthese von (+)-Eremantholide A wurde im Schlüsselschritt das gleiche Milchsäure-Enolat mit 2,3-Dibrompropen umgesetzt, worauf noch viele Stufen bis zum Endprodukt folgten. Die Säure für die Esterseitenkette des Alkaloids (+)-Indicin-N-oxid wurde durch Hydroxyalkylierung von *cis*-1 (X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = *i*Pr) mit Acetaldehyd in 43% Ausbeute hergestellt. (R)-Mevalolacton wurde sowohl aus Milchsäure über *cis*-1 (X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = Me) als auch aus Äpfelsäure (1, X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = CH₂CO₂tBu) durch Anwendung des SRS-Prinzips hergestellt. Das Besondere an dieser Synthese sind die vielfältigen Möglichkeiten, (¹³C-, ²H-, ³H-) markierte Derivate für biosynthetische Untersuchungen herzustellen. Zur Totalsynthese von Brevianamid B wurde von Prolin ausgegangen und über die Umsetzung des in Schema 6c gezeigten Bicyclus (X = CH₂) mit Allylbromid das Produkt 2 (R^E = Allyl) hergestellt, welches als Ausgangsverbindung für Williams elegante Synthese diente. Die Mirabazole sind eine Gruppe von Alkaloiden, welche als wiederkehrendes Strukturelement ein α-Methylcystein-Derivat enthalten. Das Didehydromirabazone A wurde aus α-Methylcysteinmethylester synthetisiert, den man aus dem entsprechenden Heterocyclen *cis*-3 (Y = NCHO, X = S, R = Me, R^F = Me, Schema 6) erhielt. Genauso wurde auch zur Synthese von (S)-Desferriothicin α-Methylcystein verwendet. Für die Synthese der Rhodomyconine wurde von enantiomerenreiner (S)-Aminobuttersäure ausgegangen, welche durch Diazotierung in die Hydroxysäure überführt und anschließend nach üblichem Muster über das Enolat von 1 (X = Y = O, R^A = *t*Bu, R = Et, Schema 5) mit Allylbromid umgesetzt wurde. Reduktion der Carbonylfunktion mit DIBALH, Umacetalisierung und Ozonolyse lieferten den entsprechend geschützten 1,4-Dialdehyd für die zu den Rhodomyconinen führende Marschall-Reaktion mit den entsprechend substituierten Anthrahydrochinonen. (+)-Lactacystin wurde auf drei Arten totalsynthetisiert, wobei in zweien [129, 130] das SRS-Prinzip und im dritten die in Lit. [92] beschriebene Strategie angewendet wurde: E. J. Corey und Mitarbeiter [129] begannen die Synthese mit einem Oxazolidinon aus Serin, welches mit Isobutyraldehyd zu einem Produkt vom Typ *cis*-3 (X = O, Y = BnN, R = Me, R^F = Me₂CHCH(OH), Schema 6) hydroxyalkyliert wurde; J. E. Baldwin und Mitarbeiter [130] beschrieben eine besonders raffinierte Anwendung des SRS-Prinzips. Sie gingen von Pyroglutaminsäure aus, welche durch Umsetzung mit Benzaldehyd und Reduktion in den in der untersten Zeile gezeigten Bicyclus überführt wurde. Dieser lieferte über mehrere Stufen das gezeigte Silyloxypyrrol, welches im anschließenden Schlüsselschritt mit Isobutyraldehyd stereoselektiv reagierte.

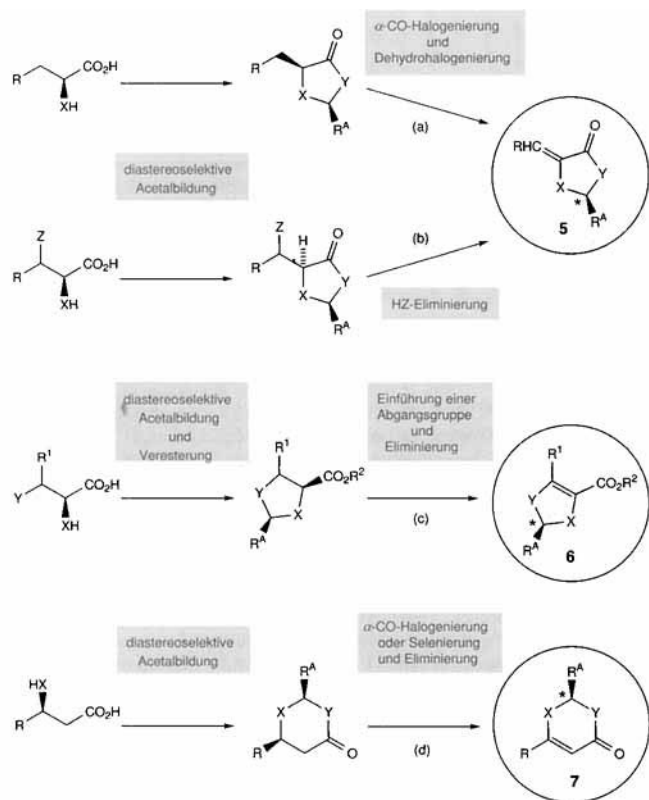
4. Herstellung und Umsetzungen von α,β-ungesättigten α- und/oder β-heterosubstituierten Carbonsäuren (Dienolate, Radikale, Michael-Acceptoren und Komponenten für Cycloadditionen) nach dem SRS-Prinzip

*Ich habe nicht mehr Glück als Sie,
aber ich probiere mehr als Sie!*

Adolf von Baeyer

Um auch in der β- und γ-Position zur Carbonylgruppe einer chiralen, heterosubstituierten Carbonsäure nach dem für die α-Position im vorigen Abschnitt skizzierten Schema neue Substituenten einführen zu können, müssen cyclische Acetale mit endo- oder exocyclischer C-C-Doppelbindung hergestellt werden. Dafür gibt es mehrere Vorgehensweisen (Schema 9). Zunächst werden mit einem Aldehyd R^ACHO die uns schon vertrauten Fünfringacetale aus den α- bzw. α,β-Amino-, -Hydroxy- oder -Sulfanylcarsäuren diastereoselektiv hergestellt. Die einfachen, so gebildeten Dioxolanone, Oxazolidinone und Imidazolidinone können dann z. B. radikalisch bromiert werden, wobei die CH-Position neben der Carbonylgruppe (*capto-dative* Radikalstabilisierung^[132]) gegenüber der am Acetalzentrum,

die durch eine sperrige R^A-Gruppe, z. B. *t*Bu, sterisch behindert wird, überraschenderweise stark bevorzugt ist^[133–136]; bei derartigen Bromierungen wurde auch schon die Diastereoselektivität bei solchen Reaktionen beobachtet, die nicht über Enolat (Schema 5 und 6), sondern über α-Carbonyl-Radikal-Zwischenstufen verlaufen^[133] (siehe Abschnitt 9.3). HBr-Eliminierung führt dann zu den Acetalen 5 mit exocyclischer Doppelbindung (Weg a in Schema 9). Diese sind im einfachsten Fall chirale, nichtracemische Derivate von α-Hydroxy- oder α-Aminocarsäure, also letztlich von Brenztraubensäure! Ein anderer Weg (b in Schema 9) geht von einer Carbonsäure aus, die in α- und β-Stellung eine funktionelle Gruppe trägt: Nach geeigneten Schutzgruppenmanipulationen erhält man ein Fünfringacetal mit Abgangsgruppe in der exocyclischen β-Carbonylposition, aus dem wiederum ein Alkylidenderivat 5 zugänglich wird^[137–139]. Oxazolin- und Thiazolincarbonsäureester 6, also Heterocyclen mit konjugierter endocyclischer C-C-Doppelbindung können über die entsprechenden Acetale von Serin, Threonin^[140] oder Cystein^[103, 104] hergestellt werden (Schema 6d und 9c). Schließlich lassen sich, aus β-Amino- und β-Hydroxycarbonsäuren diastereoselektiv präparierte Perhydropyrimidinone^[62, 141–149] bzw. Dioxanone^[150–162] auf unterschiedlichen Wegen zu heterocyclischen α,β-ungesättigten Car-

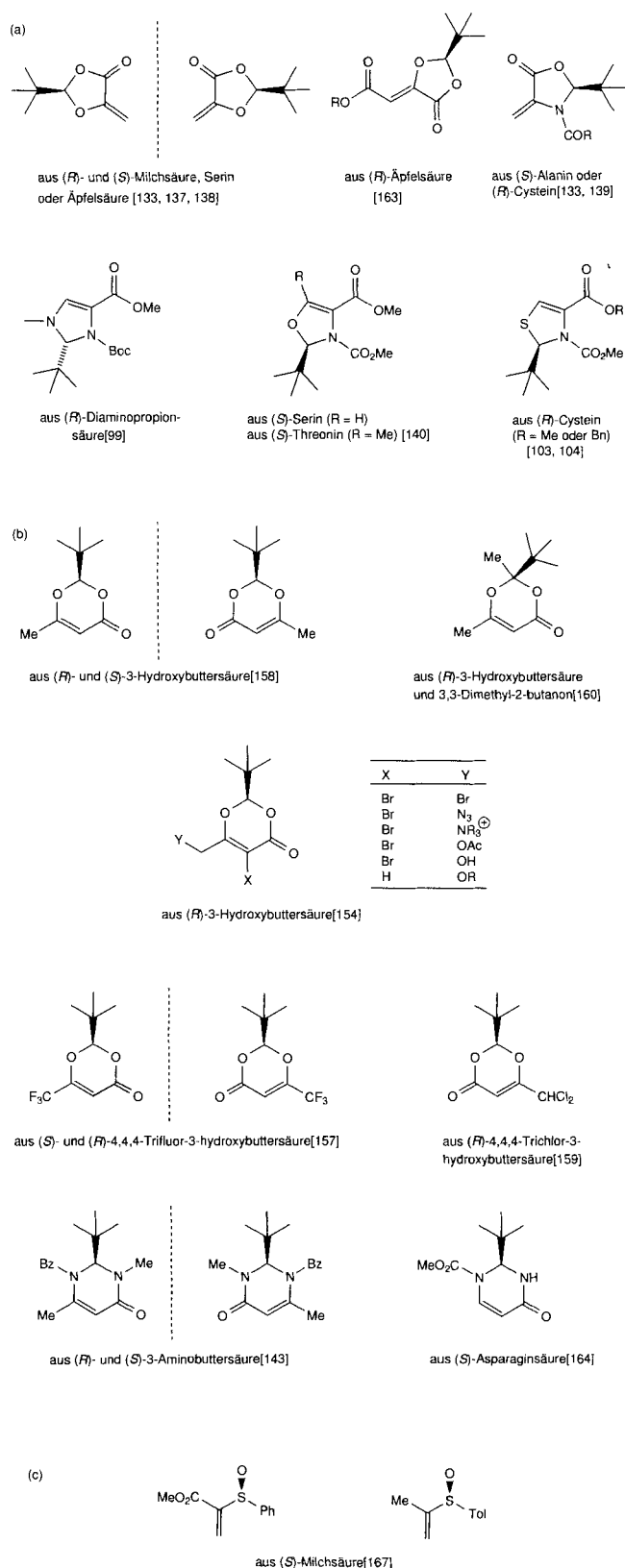


Schema 9. Herstellung chiraler α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen aus Amino-, Hydroxy- und Sulfonycarbonsäuren unter Aufhebung des ursprünglich vorhandenen stereogenen Zentrums in α - und/oder β -Stellung zur Carbonylgruppe. (Für konkrete Beispiele siehe Schema 10, für Umsetzungen Schema 11–14, für Kommentare über die Wege (a)–(d) siehe Text und für Anwendungsbeispiele auch Tabelle D1–D4 im Anhang.)

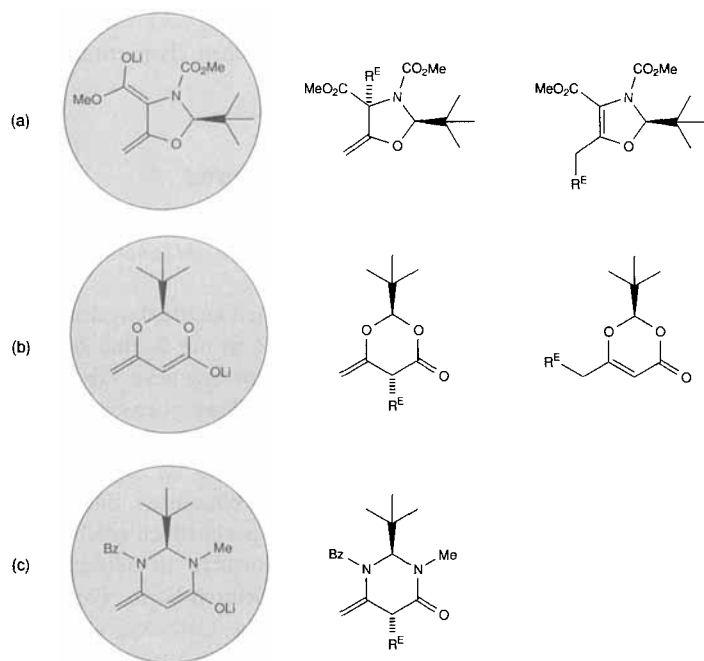
bonylverbindungen **7** dehydrieren (Schema 9 d), in welchen chirale, nichtracemische Acetale z. B. von Acetessigsäure oder anderen β -Ketocarbonsäuren vorliegen.

In Schema 10 a und b sind die Formeln einiger Fünf- und Sechsringheterocyclen mit α,β -ungesättigter Carbonyl-Funktionalität sowie die zugehörigen Vorstufen gezeigt^[163–166]; in Schema 10 c sind schließlich ein α -Sulfinylacrylat und ein 2-Propenylsulfoxid dargestellt, in denen nicht ein acetalisches, sondern ein sulfoxidisches stereogenes Zentrum für den Erhalt der Chiralität der Michael-Acceptoren sorgt^[167, 168].

Mit den so zugänglichen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen stehen chirale Bausteine für Michael-Additionen von Nucleophilen (z. B. Cuprate oder Cu^{I} -dotierte Grignard-Reagentien), für Additionen von Radikalen, für Cycloadditionen (photochemische [2 + 2]-Cycloadditionen, Diels-Alder-Reaktionen), für katalytische *cis*-Hydrierungen oder Deuterierungen und auch – über die in Schema 11 gezeigten Dienolate – für Reaktionen mit Elektrophilen, durch welche in der α - oder in der γ -Position zur Carbonylgruppe neue Substituenten eingeführt werden können, bereit (Schema 11 a–c). Mehrere Produkte, die durch unterschiedliche Additionen an die acceptorsubstituierten C-C-Doppelbindungen der oben besprochenen Heterocyclen gebildet wurden, sind in Schema 12^[169–176] gezeigt. Verbindungen, welche sich von 3-Hydroxybuttersäu-

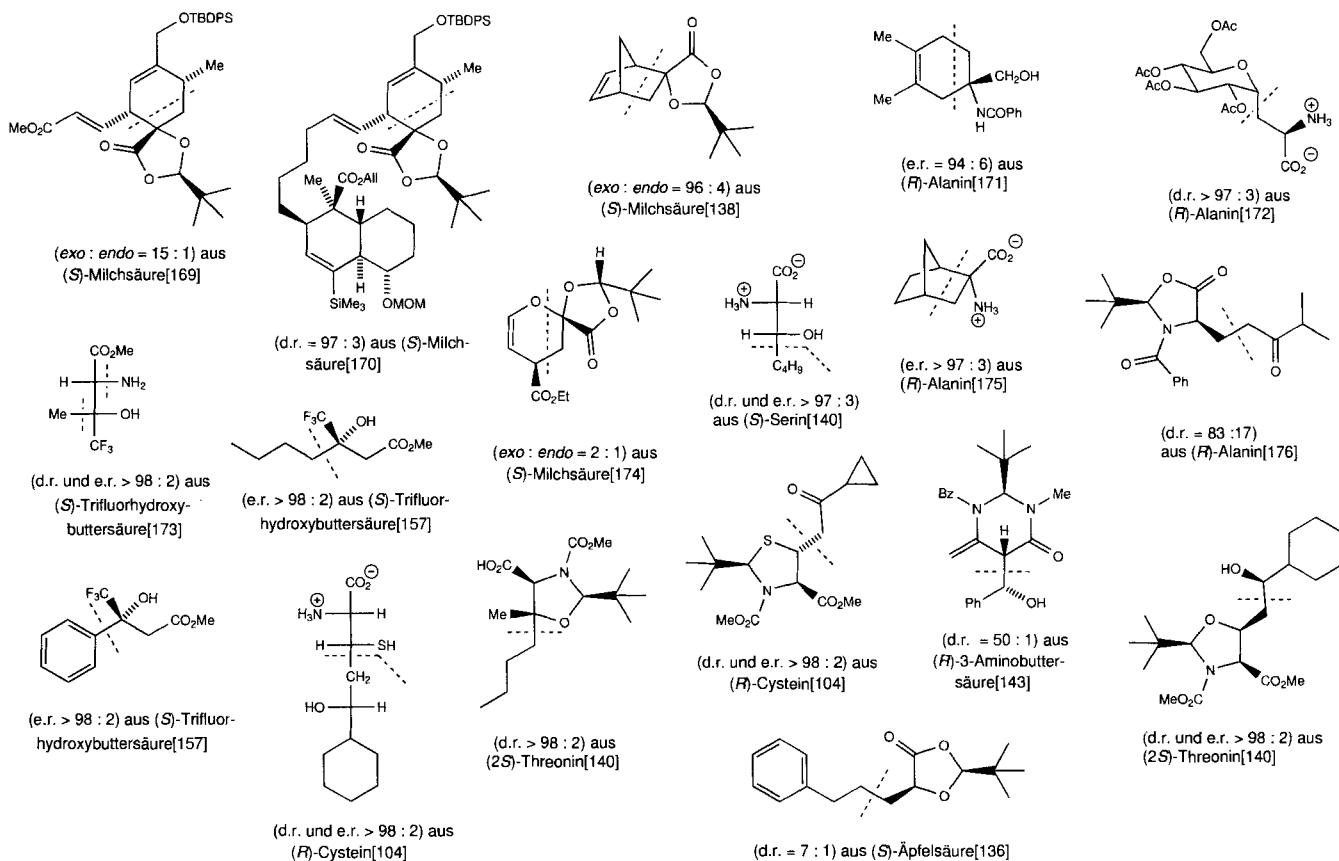


Schema 10. Chirale Dehydrierungsprodukte aus Milchsäure, aus Äpfelsäure, aus 3-Hydroxybuttersäuren sowie aus den Aminosäuren Alanin, Serin, Threonin, Cystein, Asparaginsäure und 3-Aminobuttersäure. a) Fünfringheterocyclen aus α - und α,β -disubstituierten Säuren. b) Sechsringheterocyclen aus β -Hydroxy- und β -Aminosäuren. c) Chirale offenkettige Sulfoxide aus Milchsäure. Folgeprodukte siehe Schema 11–14 und Tabelle D1–D4 im Anhang. Kurze Übersichten mit Angaben über Methylenderivate von Dioxolanonen [67], Oxazolidinonen [66] und Oxazolidindicarbonsäureestern [165] sowie über die Dioxinone [166] siehe *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Bz = COC_6H_5 , Tol = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$.

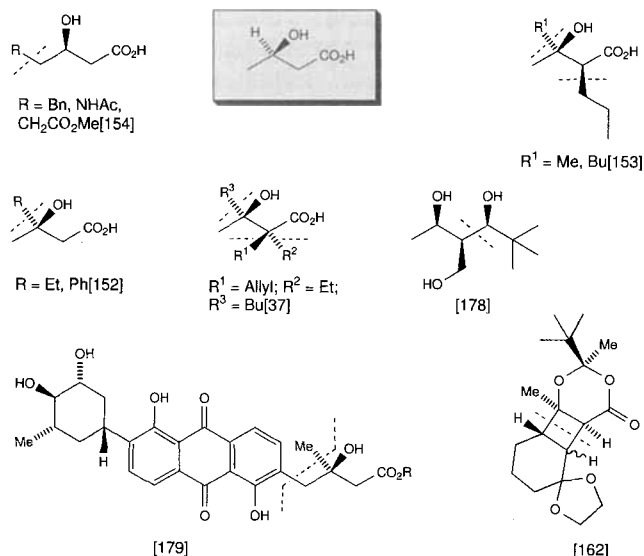


Schema 11. Chirale Li-Dienolate, die sich von Threonin (a), 3-Hydroxybuttersäure (b) und 3-Aminobuttersäure (c) ableiten, sowie zugehörige Produkte aus Reaktionen mit Elektrophilen. Konkrete Beispiele siehe Schema 12 und 13.

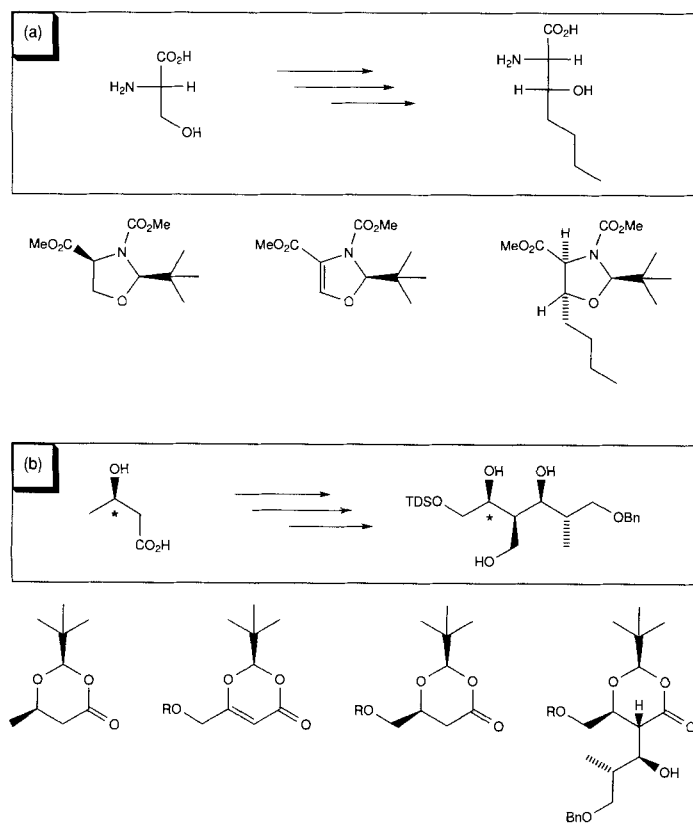
re^[151, 177] ableiten und sämtlich über die erwähnten Dioxinone 7 (Schema 9 d, 10 b und 11 b) aufgebaut wurden, sind in Schema 13^[178–180] dargestellt. Schließlich enthalten die Tabellen D1–D4 im Anhang eine weitgehend vollständige Dokumentation weiterer bisheriger Anwendungen des SRS-Prinzips über α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Die Selbstregeneration ist dabei nicht immer gleich ersichtlich; die zwei in Schema 14 gezeigten Beispiele mögen dies demonstrieren. Im ersten Fall wird ein Wasserstoffatom an C3 von Serin diastereoselektiv durch eine Butylgruppe ersetzt^[140], wobei am ursprünglichen stereogenen Zentrum des Serins scheinbar gar nichts passiert ist. Betrachtet man aber die Reaktionsfolge, so wird klar, daß auch an C2 substituiert wurde: Das H-Atom wurde zunächst bei der Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) durch ein Br-Atom ersetzt, und das trigonale Zentrum des in der Cuprataddition gebildeten Enolates wurde diastereoselektiv protoniert, so daß sich im kettenverlängerten Serin ein „neues“ Wasserstoffatom in der 2-Stellung befindet! In der zweiten Reaktionssequenz von Schema 14 wird ebenfalls das – durch ein Sternchen gekennzeichnete – stereogene Zentrum der Edukt-Hydroxysäure scheinbar unverändert ins Produkt übernommen (Teil einer Soraphen-Synthese^[181]). Tatsächlich war dieses C-Zentrum vorübergehend trigonal: Nur im Dioxinon ist die endständige CH₃-Gruppe der Hydroxybuttersäure überhaupt funktionalisierbar.



Schema 12. Ausgewählte Beispiele für Produkte, welche über die in Schema 9–11 gezeigten, ungesättigten Heterocyclen hergestellt wurden. Die jeweils neu gebildeten Bindungen sind durch gestrichelte Linien angedeutet. Sie kommen durch Michael-Additionen, radikalische Additionen, Diels-Alder-Reaktionen sowie Umsetzungen von Enolaten und Dienolaten mit Elektrophilen zustande; weitere Beispiele finden sich in Schema 13 und 14 sowie in Tabelle D1–D4 des Anhangs. Für Einzelheiten muß auf die angegebene Literatur verwiesen werden. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, All = Allyl, MOM = Methoxymethyl.



Schema 13. Produkte, die aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure zugänglich sind und bei deren Herstellung das ursprünglich vorhandene stereogene Zentrum vorübergehend aufgehoben war, siehe die Dioxinon-Derivate in Schema 9d, 10b, 11b, 14b und in Tabelle D3 und D4 des Anhangs. Selbstverständlich sind die hier verwendeten Methoden nicht nur auf beide Enantiomere der Hydroxybuttersäure, sondern generell auf 3-Hydroxycarbonsäuren anwendbar (siehe z. B. auch Lit. [180]).



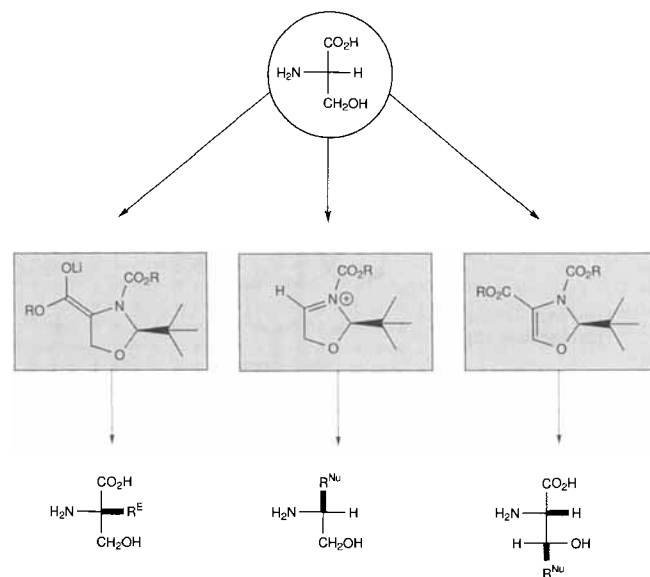
Schema 14. Umsetzungen von Serin (a) [140] und (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (b) [181] unter Substitution von Wasserstoffatomen in β - bzw. γ -Stellung zur Carbonylfunktion durch C_4H_9 - bzw. RO -Gruppen. Die Formeln der wichtigsten Zwischenprodukte sind jeweils dargestellt. Es wird vorübergehend das ursprünglich vorhandene stereogene Zentrum aufgehoben, um die gewünschte Reaktivität in 3- bzw. 4-Stellung des C-Gerüsts zu erzielen. In den beiden Produkten ist auch das H-Atom von C2 des Serins und von C3 der Hydroxybuttersäure stereoselektiv (unter Retention!) durch ein neues ersetzt worden, was durch eine Deuterolyse im Fall (a) und durch Verwendung von D_2 im Fall (b) zu beweisen wäre.

und das Wasserstoffatom am markierten C-Atom des Produktes stammt effektiv von dem in einem katalytischen Hydrierungsschritt eingesetzten H_2 !

5. SRS über Acyliminium-Ionen und deren Folgeprodukte

Umpolung verdoppelt die Möglichkeiten

In den beiden vorhergehenden Abschnitten wurde dargelegt, wie man über Enolat- und Enolat-Chemie in der 2- und der 3-Stellung von Carbonsäuren ohne Racemisierung neue Substituenten mit elektrophilen bzw. nucleophilen Reagentien einführen kann; für Serin sind in Schema 15 links und rechts nochmals die entscheidenden Zwischenstufen und die über sie zugänglichen, modifizierten 2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren dargestellt. Statt, wie in den bisherigen Fällen ausschließlich geschehen, Wasserstoffatome durch neue Substituenten zu ersetzen, kann im Falle der trifunktionellen Aminosäuren Serin, Threonin, Cystein und Asparaginsäure auch die Carboxygruppe nach dem SRS-Prinzip gegen andere Gruppen ausgetauscht werden. Für Asparaginsäure läuft dieser Prozeß z. B. über das in Schema 10b gezeigte Dihydropyrimidinon^[145–149] und für Serin über das in der Mitte von Schema 15 dargestellte Acylimini-



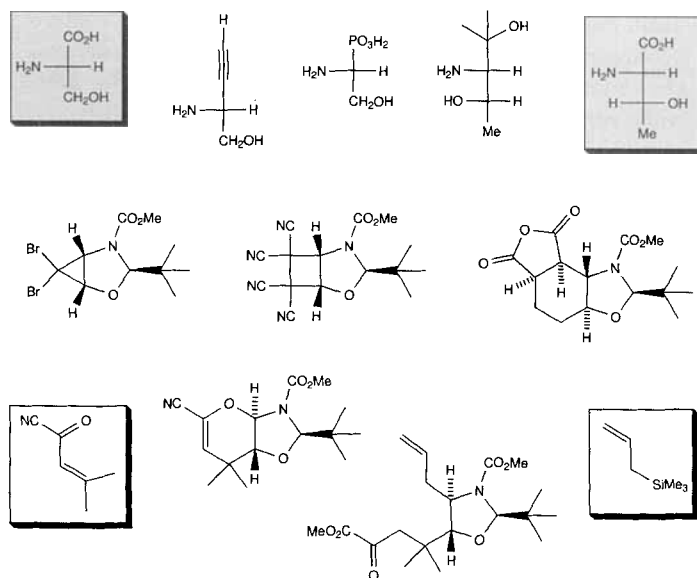
Schema 15. Stereoselektiver Ersatz von H-Atomen und von der CO_2H -Gruppe des Serins durch neue Substituenten nach dem SRS-Prinzip. Fett markierte Bindungen entstehen bei der entsprechenden Umwandlung neu (und stellen keine Verletzungen der Konvention für die Darstellung von Fischer-Projektionen dar, siehe Mitte und rechts). Die Alkylierung zu α -verzweigten Aminosäuren (links) und die Modifikation unter Kettenverlängerung am β -C-Atom (rechts) ist auch mit einfachen Aminosäuren wie Alanin möglich (Schema 5, 9a, 10a), die decarboxylierende Alkylierung (Mitte) [182] dagegen nicht.

nium-Ion^[182]. Wie man sieht, wird dabei die Carboxygruppe durch einen über ein nucleophiles Reagens eingeführten neuen Substituenten R^{Nu} ersetzt (Umpolung der nucleophilen Reaktivität der Li-Enolate in eine elektrophile Reaktivität am chemaligen C2 der Säure). Interessanterweise gelingen derartige Reaktionen wesentlich besser mit einer *i*Pr- statt der üblichen *t*Bu-Gruppe am Hilfschiralitätszentrum, und sie verlaufen allge-

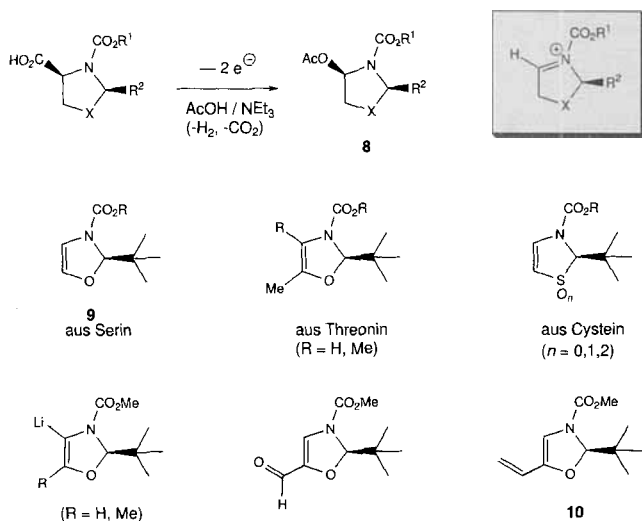
mein bevorzugt so, daß der neue Substituent *cis* zum Substituenten am Acetal-C-Atom eintritt^[183]!

Der Schlüsselschritt für die Entfernung der Carboxygruppe aus Serin-, Threonin- und Cysteinderivaten ist die anodische Oxidation, die Carbonsäure-Elektrolyse. Sie führt bei einfachen Carbonsäuren nach Faraday^[184] und Kolbe^[185] zur Kuppelung ($2\text{RCO}_2\text{H} \rightarrow \text{R}-\text{R} + 2\text{CO}_2 + \text{H}_2$) und bei Carbonsäuren mit Kation-stabilisierenden Substituenten R nach Hofer und Moest^[186] zu einer oxidativen Decarboxylierung ($\text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{ROR}' + \text{CO}_2 + \text{H}_2$). Für die erwähnten Aminosäuren gestaltet sich die Reaktion wie in Schema 16 angegeben. Anders als bei sonstigen Elektrolysen ist die Decarboxylierung eine denkbar einfach durchführbare Reaktion: Es sind keine diaphragmagetrennten Elektrodenräume nötig, und man braucht kein Leitsalz zuzusetzen. In einer ungeteilten Zelle wird eine Lösung der Oxazolidin-^[101] oder Oxidthiazolidin-carbonsäure^[103] in einem protischen Lösungsmittel wie Essigsäure (das viel schwerer decarboxylierbar ist!) oder Methanol mit etwas Triethylamin versetzt (wodurch das Leitsalz $\text{RCO}_2^-\text{Et}_3\text{NH}^+$ entsteht) und so lange elektrolysiert, bis die Gasentwicklung beendet ist und die Leitfähigkeit absinkt, weil alles Carboxylat verbraucht ist. Die Reaktion kann im Multi-gramm-Maßstab bei hoher Konzentration der Säure durchgeführt werden und liefert in ausgezeichneter Ausbeute das Decarboxylierungsprodukt (**8**, $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$, ca. 90% Ausbeute für den Decarboxylierungsschritt, ca. 55% Ausbeute über vier Stufen ausgehend von Serin^[101]; analog läßt sich das 2-Isopropylderivat herstellen). Man beachte, daß auch hier schon die *cis*-Acetoxoxazolidine entstehen, daß also das in Schema 16 hervorgehobene Acyliminiumsalz von der schein-

ma 17 oben sind die mit Bis(trimethylsilyl)acetylen und über eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion (Triphenylphosphit/ TiCl_4) erhaltenen Produkte gezeigt (80 bzw. 95% Ausbeute, Diastereoselektivität 90 bzw. 80%)^[182, 195].



Schema 17. Obere Zeile: ein Acetylenylaminoalkohol und ein Phosphoserin, hergestellt aus dem in Schema 16 gezeigten Heterocyclen **8** [182, 195] (also aus Serin); ein durch Addition des Li-Derivates aus Schema 16 ($\text{R} = \text{Me}$) an Aceton, Hydrierung der Doppelbindung und Hydrolyse [140] (also aus Threonin) erhaltenes Aminodiol. Mittlere Zeile: Addukte von Dibromcarben, Tetracyanethylen und einem Acylcyanid an **9**. Aus dem Diels-Alder-Addukt von Maleinsäureanhydrid an das Dien **10** [192] entsteht nach Hydrierung ein Produkt mit vier benachbarten stereogenen Zentren, von denen zwei von Serin stammen. Untere Zeile: Das α,β -ungesättigte Acylcyanid addiert sich an **9** offensichtlich über ein Zwitterion (Enolat/Acyliminium-Ion), das sich zum *trans*-verknüpften Bicyclus neutralisiert; der entstandene Bicyclus wird mit Allylsilan/ TiCl_4 nach Sakurai *cis* zur *t*Bu-Gruppe unter Bildung eines 6-Amino-5-hydroxy-4,4-dimethyl-2-oxonon-8-encarbonsäure-Derivates allyliert (die zwei vom Serin stammenden C-Atome der C_9 -Kette sind hier ebenfalls stereogene Zentren).



Schema 16. Elektrolyse der von den L-Aminosäuren abgeleiteten Oxazolidin- und Thiazolidin-carbonsäuren (\rightarrow **8**), HOAc-Eliminierung zu den Oxazolin- und Thiazolin-Derivaten (z. B. **9** [165]) und elektrophile Substitution an deren C-C-Doppelbindung über Lithierungen oder durch direkte Vilsmeier-Formylierung (anschließende Wittig-Olefinierung liefert das elektronenreiche Dien **10**) [101, 103, 140, 182, 190].

bar sterisch stärker gehinderten Seite angegriffen wird^[183]. An den ergiebig verfügbaren, enantiomerenreinen Derivaten **8**^[140, 187–194] können nun Lewis-Säure-vermittelte nucleophile Substitutionen der AcO-Gruppe vorgenommen werden, die wohl wiederum über das Acyliminiumion verlaufen; in Sche-

Elektrolyseprodukte vom Typ **8** aus Serin, Threonin und Cystein haben aber ein über die nucleophile Substitution weit hinausgehendes Synthesepotential. Eliminierung von Essigsäure liefert die in der mittleren Zeile von Schema 16 dargestellten Heterocyclen mit hochreaktiven C-C-Doppelbindungen; das Oxazolin **9** enthält die Struktureinheiten eines Enolethers und eines N-Acyl-Enamins^[101, 140, 182, 190, 192]. Die beiden Wasserstoffatome an der Doppelbindung von **9** können über eine N-Acyl-dirigierte Metallierung (neben dem N-Atom) und eine Friedel-Crafts-artige Reaktion (neben dem O-Atom) substituiert werden, wobei wiederum die Stabilität des Acyliminium-Ions für die Regioselektivität kinetisch gesteuerter Umsetzungen mit Elektrophilen sorgt^[140, 192, 196] (siehe den Formyl- und den daraus hergestellten Vinyloxazolin-carbonsäureester **10** in Schema 16 und die aus Cycloadditionen resultierenden Bicyclen und Tricyclen in Schema 17). Die relative Konfiguration der häufig vollständig diastereoselektiv gebildeten Produkte wurde gemäß den Befunden aus chemischen Korrelationen oder NMR-spektroskopischen Messungen zugeordnet, und alle Verbindungen sind enantiomerenrein und auch in der anderen enantiomeren Form zugänglich (aus D- statt L-Serin, -Threonin bzw. -Cystein).

6. Andere Tricks zur Selbstregeneration von Stereozentren

Phantasie ist wichtiger als Wissen

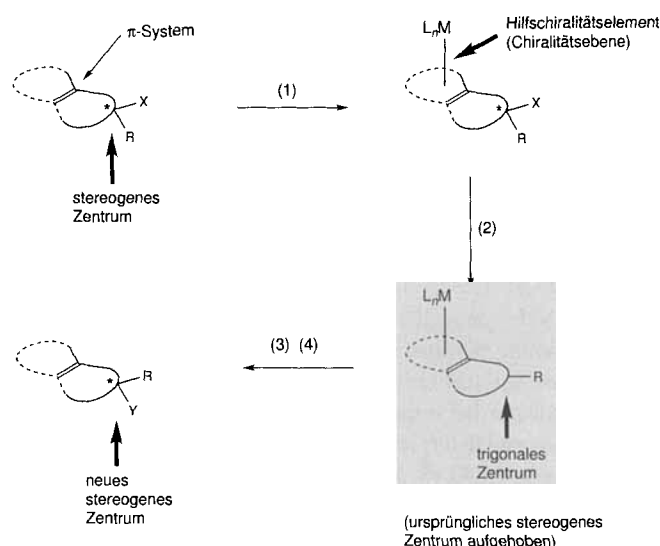
Albert Einstein

Wenn einmal ein Syntheseprinzip erkannt worden ist, wird allein mangelnde Phantasie dem Chemiker Grenzen zu setzen vermögen! In den vergangenen Jahren sind denn auch zahlreiche Umsetzungen bekannt geworden, welche bewußt oder unbewußt vorgenommene Selbstregenerationen von Stereozentren sind^[197, 198]. Nur einige können hier erwähnt werden.

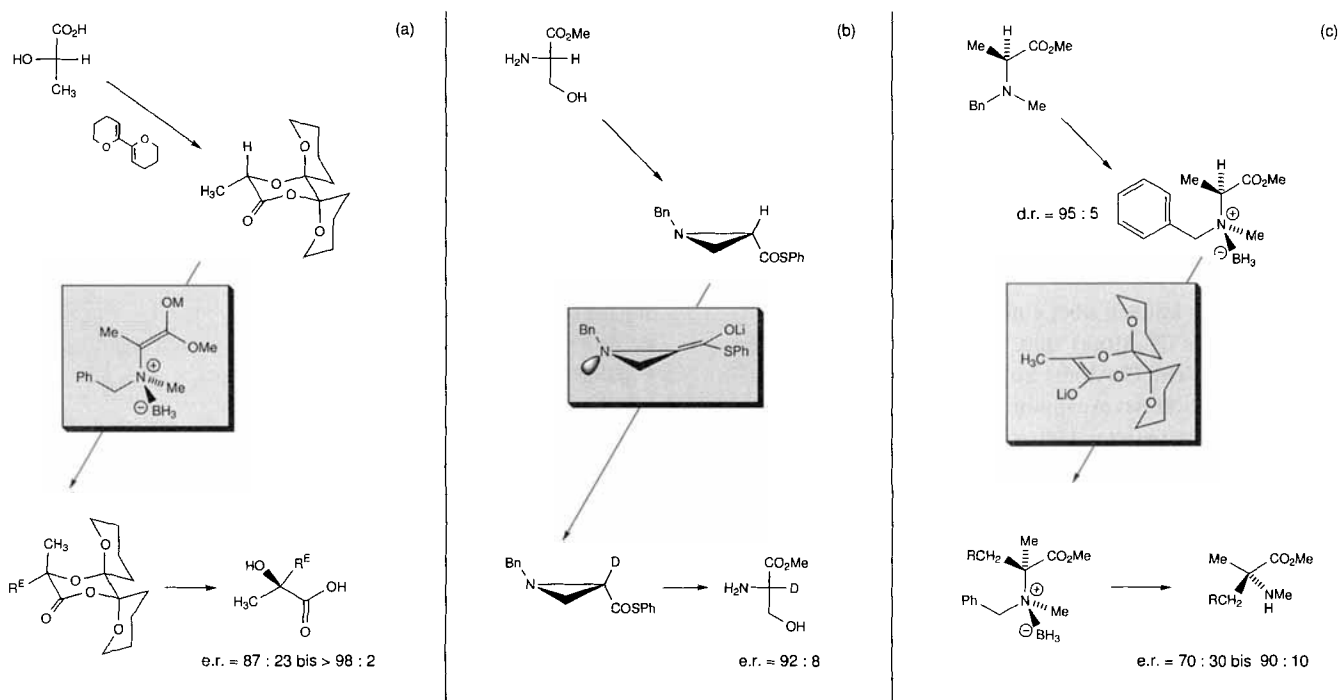
In Schema 18a ist die auch für andere Transformationen nützliche^[199–204] diastereoselektive Bildung eines Dispirodiacetals aus 1,1'-Bis(dihydropyran) und Milchsäure der Schlüsselschritt^[205]. In Schema 18b wird die Tatsache genutzt, daß das Stickstoffatom eines Aziridins ein konfigurativer stabiles stereogenes Zentrum ist, so daß in 2-Stellung von Serin auch^[206] über Enolate der Aziridincarbonsäureester neue Substituenten eingeführt werden können^[207–209]. In Schema 18c ist eine ganz raffinierte und gleichzeitig denkbar einfache α -Allylierung eines Aminosäurederivates gezeigt: Nach diastereoselektiver Bildung eines Lewis-Säure/Lewis-Base-Komplexes aus BH_3 und *N*-Benzyl-*N*-methylalaninmethylester wird ein Enolat gebildet, welches aufgrund des stereogenen N-Zentrums chiral ist und diastereoselektiv mit Alkylhalogeniden reagiert, so daß nach Entfernung von BH_3 und Debenzylierung α -verzweigte *N*-Methylaminosäuren in Enantiomerenverhältnissen von bis zu 9:1 entstehen^[210, 211].

Selbstverständlich können nicht nur stereogene Zentren sich selbst regenerieren, sondern auch stereogene Achsen oder Ebenen, und ebenso selbstverständlich ist es, daß nicht nur ein temporäres Chiralitätszentrum, sondern jedes andere Chiralitätselement (Achse, Ebene, Helix) für die Selbstregeneration sorgen

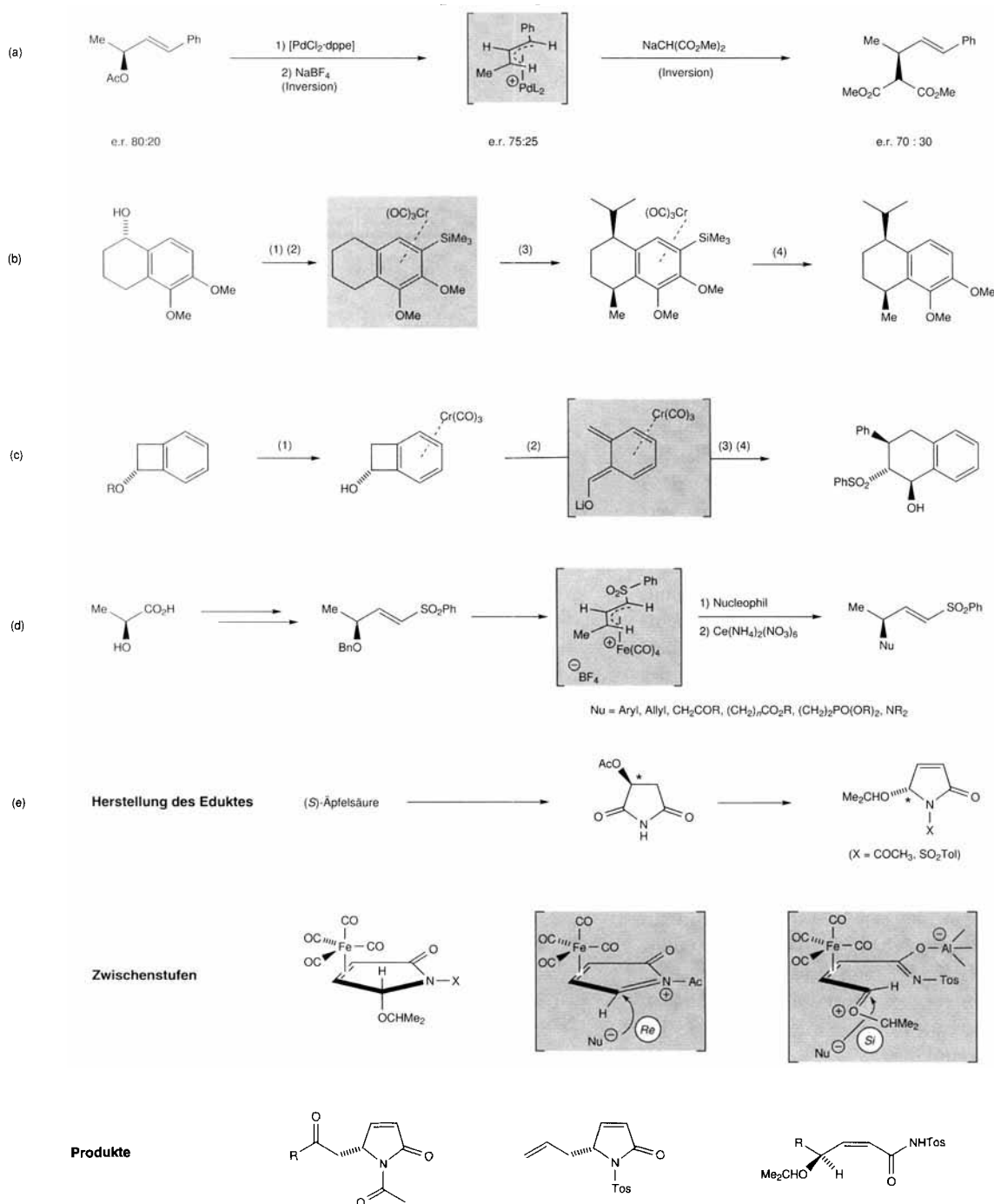
kann. Die Verwendung von Chiralitätsebenen in Form von Übergangsmetall- π -Komplexen ist wohl dokumentiert; das Prinzip ist in Schema 19 erläutert (siehe auch Schema 3), und einige konkrete Beispiele sind in Schema 20 zusammengestellt^[212–217]. Wie man sieht, wird das einzige stereogene Zentrum der Ausgangsverbindung im Verlauf der gezeigten Prozesse aufgehoben. Gleichzeitig bildet sich^[218] eine Chiralitätsebene, oder sie bleibt erhalten. Das Metallzentrum mit seinen



Schema 19. Selbstregeneration von Stereozentren mit Übergangsmetall- π -Komplexen. Eine enantiomerenreine Verbindung mit nur einem Chiralitätszentrum wird diastereoselektiv komplexiert (1). Die konfigurativer stabile Chiralitätsebene stellt sicher, daß bei der anschließenden Aufhebung des stereogenen Zentrums eine nicht-racemische Zwischenstufe entsteht (2) und daß eine nachfolgende Reaktion (3) diastereoselektiv verläuft, so daß bei der Zerstörung des π -Komplexes (4) eine enantiomerenangereicherte oder -reine Verbindung gebildet wird [212–217] (siehe auch Schema 3).



Schema 18. Drei Anwendungen des SRS-Prinzips: a) mit Spiroacetal-C-Atomen [205], b) mit einem Aziridinstickstoffatom [208] und c) mit dem Stickstoffatom eines Boran-Amin-Adduktes $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{N}^+\text{BH}_3^-$ [211] als Hilfschiralitätszentren.



Schema 20. SRS-Prozesse über π -Komplexe mit Chiralitätsebene. Die Schritte (1)–(4) in (b) und (c) entsprechen den Schritten (1)–(4) in Schema 19. a) Die unter zweimaliger Inversion erfolgende nucleophile Substitution in Allylstellung über einen stöchiometrisch oder katalytisch erzeugten Pd- π -Allylkomplex [213] (dppe = Ethan-1,2-diylbis-(diphenylphosphan)). b) Substitution einer OH- durch eine *i*Pr-Gruppe unter Inversion. Zwischenprodukt ist ein – in der *ortho*-Methoxyposition am Benzolring Me_3Si -geschützter – Benzol-Chromtricarbonyl-Komplex, der zunächst neben der Methoxygruppe lithiiert und methyliert und dann analog in der zweiten Benzylstellung isopropyliert wird. Die gezeigte Sequenz ist Teil einer Totalsynthese des Sesquiterpens *cis*-7,8-Dihydroxy-11,12-dehydrocalamenen [214]. c) Diels-Alder-Reaktion eines *ortho*-Chinodimethans mit ω -Phenylsulfonylstyrol. Der Edukt-Alkohol ist durch enzymatische kinetische Racematspaltung zugänglich. Das Li-Alkoholat des Benzoltricarbonylchromkomplexes öffnet sich bei ca. -30°C zum planar-chiralen Chinodimethan [215]. d) Umsetzung eines aus Milchsäure zugänglichen π -Allylcarbonylisenkomplexes mit Nucleophilen. Die Reaktion wurde zur Synthese einfacher Naturstoffe (z. B. Pheromone, Terpene) eingesetzt [216a]; analoge Reaktionen sind auch mit dem entsprechenden Komplex aus 4-Benzyloxy-2-pentensäureester möglich [216b]. e) Substitutionen über kationische Tetracarbonylisenkomplexe, deren organischer Ligand sich formal von Maleinsäurealdehyd und de facto von Äpfelsäure ableitet [216c] (siehe hierzu auch die Substitutionsreaktionen mit 8, Schema 16 und 17). Ähnliche Umsetzungen wurden mit Tricarbonylisenkomplexen von 2-Alkoxy-4-vinyl-2,5-dihydrofuranen durchgeführt [217] (Tol = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, Tos = $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$).

Liganden wirkt wie ein temporär eingeführter Substituent und beeinflusst wie dieser den stereochemischen Verlauf der weiteren Reaktion(en) und die Neubildung eines Chiralitätszentrums. Danach wird der Metallkomplex zerstört und der organische Ligand in enantiomerenreiner oder -angereicherter Form freige-

setzt. Als Resultat der Reaktionsfolge wird ein neuer Substituent stereoselektiv am ursprünglich vorhandenen stereogenen Zentrum eingeführt, ohne daß ein chiraler Hilfsstoff eingesetzt worden wäre, und damit handelt es sich um Selbstregeneration der Stereozentren.

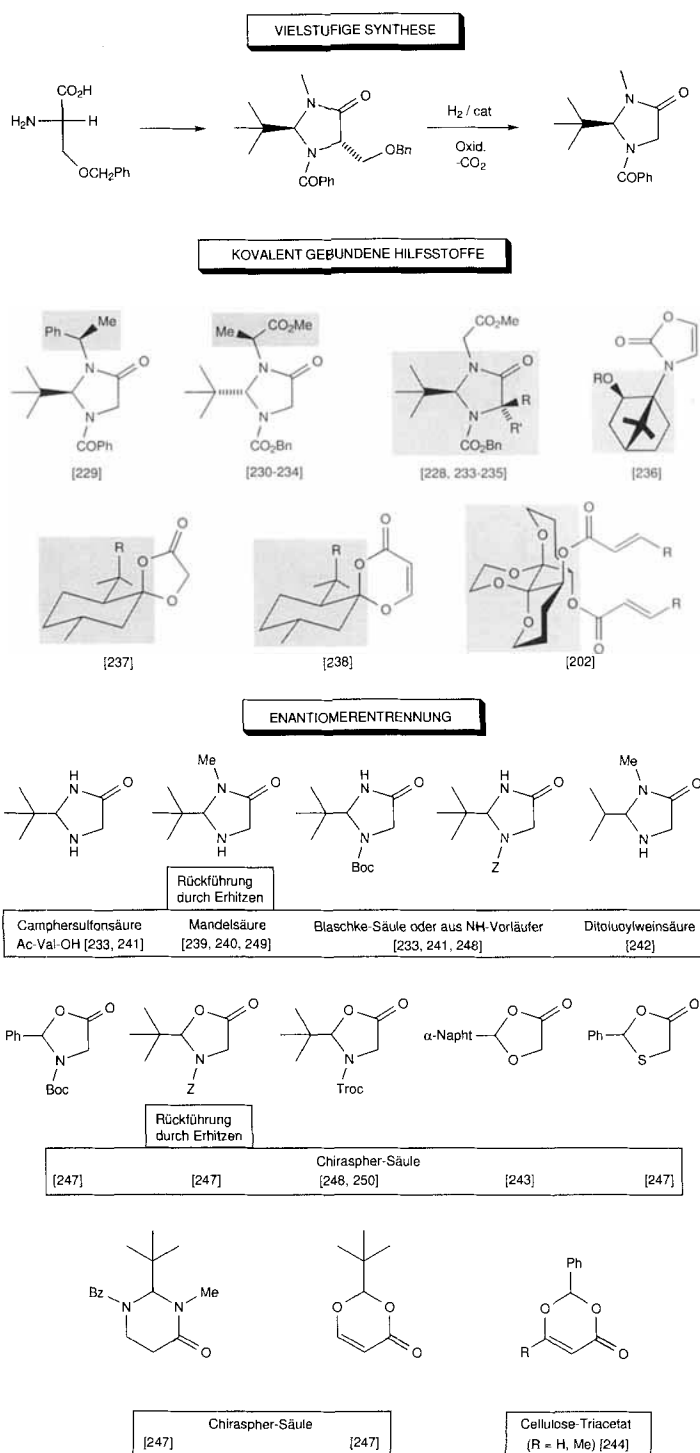
7. Was tun, wenn keine geeignete Vorstufe zur Selbstregeneration eines Stereozentrums verfügbar ist?

*Nichts ist schlimmer als
Prinzipienreiterei!*

Die in den Abschnitten 3–5 beschriebenen heterocyclischen Reaktanten – Li-Enolate, Michael-Acceptoren, radikalische Zwischenstufen, Acyliminium-Ionen – zeichnen sich durch hohe Reaktivität aus, und ihre Umsetzungen verlaufen meistens mit hervorragender Diastereoselektivität. Verfügbarkeit, Reaktivität und Stereoselektivität sind die Qualitätsmerkmale von präparativ nützlichen Verbindungen. Deshalb strebten wir an, derartige enantiomerenreine Dioxolanone, Oxazolidinone, Imidazolidinone, Perhydropyrimidinone und Dioxinone zugänglich zu machen, auch wenn es keine geeigneten wohlfeilen chiralen Vorstufen gibt. Die Problemstellung sei am Beispiel der α -Aminosäuresynthese^[219, 220] diskutiert. Wie in Abschnitt 3 gezeigt, können Aminosäuren durch SRS in α -Stellung verzweigt werden; wirklich leicht zugänglich sind demnach so nur solche Derivate, in denen ein Substituent am stereogenen Zentrum von einer der zwanzig natürlichen Aminosäuren stammt. In α -Stellung unverzweigte Aminosäuren mit einer „nicht-natürlichen“ Seitenkette können nach dieser Methode überhaupt nicht hergestellt werden. Was man braucht, ist ein chirales Glycinderivat mit Oxazolidin- oder Imidazolidinstruktur. Dieses könnte man dann einmal oder zweimal mit beliebigen Elektrophilen umsetzen, und die Hydrolyse ergäbe schließlich beliebige Aminosäuren. Es gibt drei Wege, ein solches Glycinderivat herzustellen; wir wollen sie als *mühsam*, als *modisch* und als *klassisch* bezeichnen.

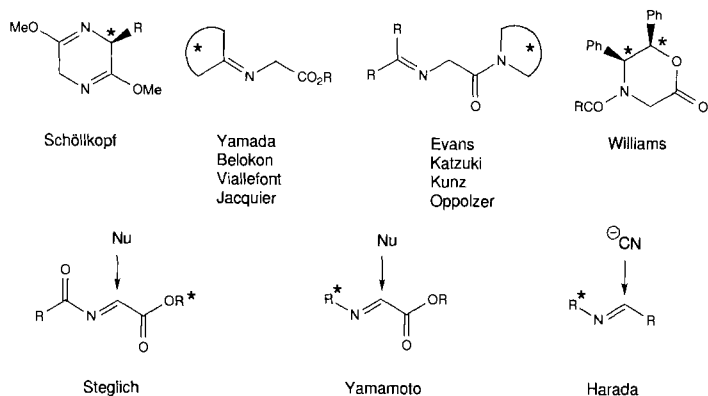
Will man das SRS-Prinzip beibehalten, so muß man den *mühsamen* Weg einschlagen^[221] (siehe Schema 21 oben). Serin wird O-Benzyl-geschützt, auf dem üblichen Weg (Schema 5) in ein Imidazolidinon überführt, dieses debenzyliert, zu einem Aminomalonssäurederivat oxidiert^[222, 223] und decarboxyliert. Jetzt liegt ein aufgrund des stereogenen Acetalzentrums chirales, nichtracemisches Glycinderivat vor, das wie üblich über Li-Enolate alkyliert werden kann^[71, 224].

Der heute wohl am häufigsten begangene Weg (*Mode!*) zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen (EPC-Synthese^[225]) ist die diastereoselektive Reaktion mit kovalent gebundenen chiralen Hilfsstoffen. Man verknüpft bei diesem äußerst erfolgreichen Hilfsstoffweg eine leicht zugängliche enantiomerenreine Verbindung mit einer achiralen, im Gesamtprozeß enantioselectiv zu modifizierenden zweiten Verbindung, führt eine – möglichst hoch diastereoselektive – Umsetzung durch und spaltet den Hilfsstoff wieder ab. Im Labormaßstab wird häufig auf dessen Rückgewinnung verzichtet, bei technischen Anwendungen muß der stöchiometrisch eingesetzte Hilfsstoff wohl in jedem Fall zurückgewonnen und wiederverwendet werden^[226]. Der Prototyp dieser Art von EPC-Synthese ist vielleicht die Methode von D. Evans, bei der vor allem die von Aminosäuren abgeleiteten, in 4-Stellung entsprechend substituierten Oxazolidin-2-one Anwendung finden^[31, 227]. Hilfsstoffderivate von Glycin gibt es zahlreich; unterschiedliche Typen mit Angabe der Wissenschaftler, die diese entwickelt haben, sind in Schema 22 gezeigt^[228]. Einige chirale Imidazolidinonhaltige Glycinabkömmlinge sind in Schema 21 gezeigt, wo auch



Schema 21. Drei Wege zu chiralen Acetalen achiraler Amino- und Hydroxycarbonsäuren (Glycin, Glycolsäure, Thioglycolsäure, Formyl- und Acetyllessigsäure, 3-Aminopropionsäure): die *vielfache Synthese* zur „Rettung“ des SRS-Prinzips [71, 221–224], der *Hilfsstoffweg* über kovalent gebundene Auxiliare (weitere Literaturhinweise siehe Text; die Hilfsstoffkomponente ist jeweils hervorgehoben) und die *Enantiomerentrennung* über diastereomere Salze oder durch präparative chromatographische Trennung an chiralen Phasen. Über die Imidazolidinone [65], Oxazolidinone [66], Dioxolanone [67] und Dioxinone [166] gibt es kurze Übersichtsartikel in der *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. α -Napt = α -Naphthyl, Bn = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Bz = COC_6H_5 , Boc = CO_2tBu , Z = CO_2Bn , Troc = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$.

Hinweise auf Hilfsstoffwege zur Reaktivität der Oxazoline (siehe 9 in Schema 16), der Dioxolanone (Glycolsäure, siehe Schema 5), der Dioxinone (siehe 7 in Schema 9 sowie Schema 10b,



Schema 22. Einige Glycin-, Dehydroglycin- und Imin-Derivate, die für den Hilfsstoffweg zur C-C-verknüpfenden Aminosäuresynthese verwendet werden oder hierfür vorgeschlagen wurden. Bei der Vielzahl unterschiedlicher Systeme und wegen der großen Zahl von Arbeitsgruppen, die auf diesem Gebiet tätig sind, konnten hier nur die Namen einiger weniger Autoren aufgenommen werden. Für weitere Informationen sei auf das Buch von Williams [219] und auf neuere Übersichtsartikel [220, 228] verwiesen. Die von Williams entwickelte Methode ist insofern dem in Schema 21 skizzierten Weg „Enantiomerentrennung“ ähnlich, als daß das verwendete 2-Amino-1,2-diphenylethanol durch Racematspaltung erhalten wird; anders als dort, wo das stereogene Zentrum zwar am Ende auch eliminiert wird (\rightarrow Aldehyd), zerstört man hier den zuerst hergestellten Hilfsstoff am Ende meist durch Hydrogenolyse (\rightarrow 1,2-Diphenylethan!).

11 b, 13, 14) und der Dispiro-THP-Derivate (siehe Schema 18 a) gegeben werden [229–238].

Den dritten, *klassisch* genannten Weg haben wir selbst beschrieben: die Racematspaltung über diastereomere Salze oder – eher modern oder modisch zu bezeichnen – die Enantiomerentrennung durch präparative HPL-Chromatographie an chiralen Säulen. Die Formeln der so getrennten heterocyclischen Acetale sind in Schema 21 unten gezeigt [239–250]. Folgende Vorteile dieser Methode wurden schnell evident:

- 1) Größere Mengen an beiden Enantiomeren sind leicht zugänglich. Hunderte von Gramm, ja viele Kilogramm des 2-*tert*-Butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-ons (BMI) können z. B. durch Kristallisation des Mandelsäuresalzes hergestellt werden [240, 249, 251]. Auch die chromatographische Enantiomerentrennung, z. B. von Benzyloxycarbonyl(Z)-geschütztem 2-*tert*-Butyloxazolidin-5-on auf einer 100 \times 400 mm Chiraspher-Säule, ist im Multigramm-Maßstab praktikabel [246, 247].
- 2) Das für ein bestimmtes Synthesziel nicht brauchbare Enantiomer kann durch thermische Racemisierung leicht recycelt werden (BMI [240], Oxazolidinon [246]).
- 3) Bei Verwendung der durch Enantiomerentrennung gewonnenen cyclischen Acetale (Schema 21, unten) müssen keine Hilfsstoffe zurückgewonnen werden. Der im Hydrolyse-schritt gebildete Aldehyd (Aryl-CHO, *i*PrCHO, *t*BuCHO) ist billig und kann verworfen werden. Chiraler Hilfsstoff ist die zur Trennung der Enantiomeren verwendete Säure oder die Chromatographiersäule, die in einem ganz frühen Stadium der gesamten Operation zur Anwendung kommen und deren Wiederverwendung nichts im Wege steht.
- 4) Die Reaktivität der heterocyclischen Glycin-Enolate und anderer Zwischenstufen ist hervorragend, die *t*Bu-Gruppe sorgt für hohe Diastereoselektivität.

- 5) Die Mehrzahl der Produkte sind nicht nur einfach Feststoffe, sondern sie zeichnen sich durch hohe Kristallisationstendenz aus. Wenn nötig, können die Hauptprodukte also in den meisten Fällen durch Umkristallisation weiter angereichert werden.
- 6) Auch nicht von Glycin abgeleitete Heterocyclen wie die Dioxolanone, Thioxolanone, Perhydropyrimidinone und Dioxinone (Schema 21, ganz unten) sind mit chiralen Säulen trennbar [243, 244, 247].

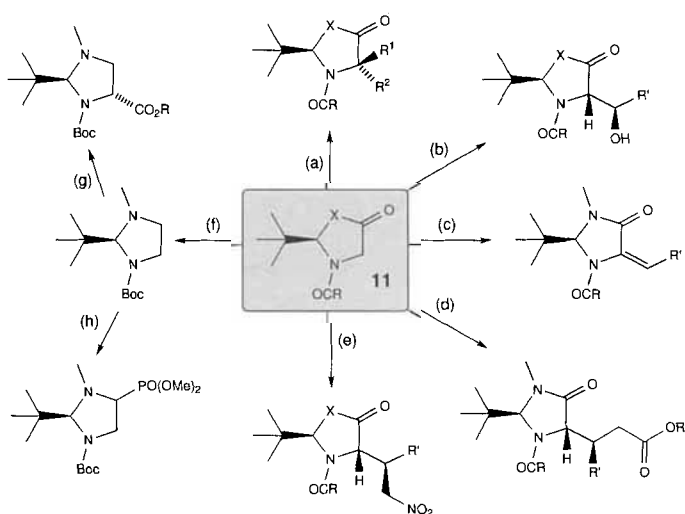
8. Aminosäuresynthese über chirale Imidazolidinone und Oxazolidinone aus Glycin – besser als nach dem SRS-Prinzip!

Le mieux est l'ennemi du bien.

Voltaire

Am Beispiel der Glycinderivate soll kurz die Vielfalt der Möglichkeiten dargelegt werden, die sich aus dem Racematspaltungsweg ergeben. Dabei sollen ausschließlich die *N*-Acyl-2-*tert*-butyl-1,3-imidazolidinone und -oxazolidinone berücksichtigt werden, weil sie sich als besonders nützlich erwiesen haben und ihre Chemie am eingehendsten untersucht worden ist [252].

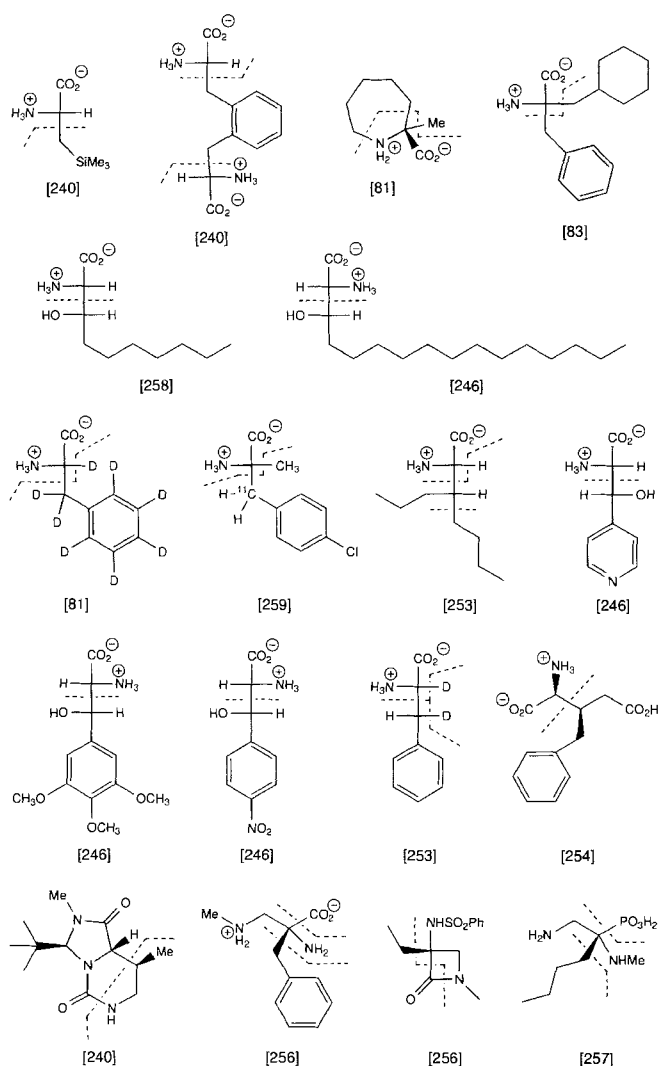
Die in Schema 23 in einer verallgemeinernden Formel dargestellten Heterocyclen **11** können einfach oder doppelt alkyliert werden (a), wobei die Ausbeuten der Erstalkylierung [81, 240] mit vielen Alkylhalogeniden so gut sind, daß man die Zweitalkylierung *in situ* anschließen kann [82, 83]. Durch die Reihenfolge, in der man zwei Elektrophile einsetzt, wird der Chiralitätssinn der letztlich isolierten α -verzweigten Aminosäure festgelegt. Für die Hydrolyse auch der meisten sperrig substituierten Imidazolidinone (aus Boc-BMI, **11**, X = NMe, R = *t*BuO) existieren jetzt geeignete Vorschriften [83]. Man findet besonders viele Anwendungen zur Herstellung radioaktiv markierter Aminosäuren (Beispiele in Tabelle E im Anhang). Die Aldoladditionen (b) an



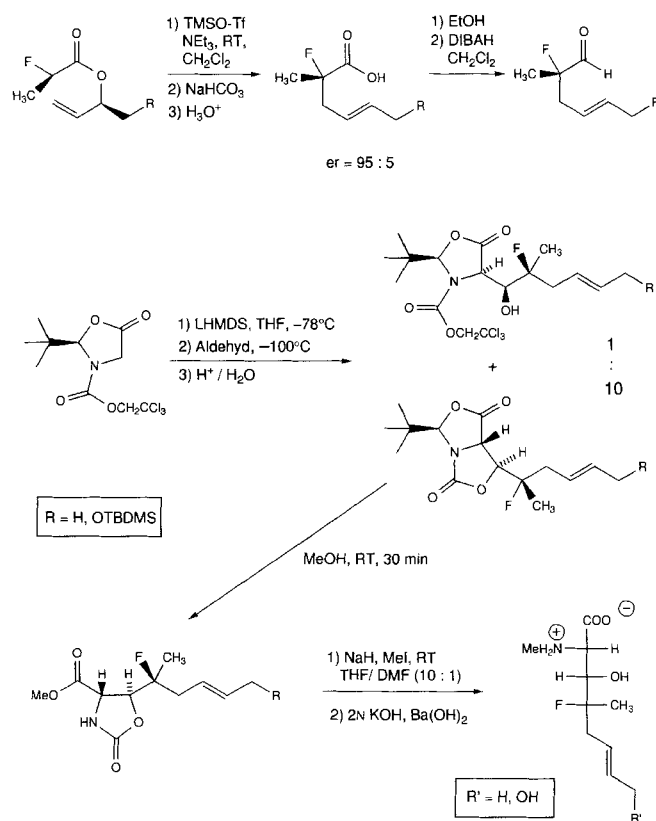
Schema 23. Umwandlungen (a)–(h) von Acyl-*tert*-butyloxazolidinonen **11** (X = O) und Acyl-*tert*-butylmethylimidazolidinonen **11** (X = NMe) zu unterschiedlichsten Aminosäure-Derivaten. Literaturhinweise siehe Text, kurze Übersichtsartikel findet man in Lit. [65, 66], konkrete Beispiele in Schema 24 und 25 sowie in Tabelle E (Anhang). Verbindung **11** (X = NMe, RCO = Boc) wird hier auch als Boc-BMI und das Oxazolidinon **11** (X = O, RCO = Z) als Z-BOX bezeichnet.

Aldehyde verlaufen mit höchster Diastereoselektivität mit dem Oxazolidinon 11, $X = O$, $R = \text{BnO}$ (Z-BOX)^[245, 246], wenn der Aldehyd chiral ist, wird die relative Topizität in den bisher untersuchten Fällen nahezu ausschließlich durch das Enolat festgelegt^[71, 245, 250] (Hinweis auf den Mechanismus siehe Abschnitt 9.3, Schema 29; Tabelle F). Aldolkondensationen (Schema 23, (c)) werden am besten mit Boc-BMI über eine Wittig-Horner-Olefinierung durchgeführt: Das Imidazolidinon wird mit NBS bromiert, das Bromid nach dem Michaelis-Arbuzow-Verfahren in einen Phosphonsäureester überführt ($\text{PO}(\text{OMe})_2$ *cis* zu *t*Bu) und dieser mit Aldehyden zu (*E*)-Alkyldenderivaten kondensiert^[134]. Diese sind perfekte Michael-Acceptoren, welche mit Cupraten nach wäßriger Aufarbeitung nahezu vollständig diastereomerenreine Derivate β -verzweigter α -Aminosäuren liefern (R'' und H werden von der der *t*Bu-Gruppe abgewandten Seite an die exocyclische Doppelbindung *cis*-addiert)^[253]. Michael-

Additionen der 11-Enolate an Enoate^[254] und Enone (d)^[255] und an Nitroolefine (e)^[240] verlaufen selektiv bezüglich beider neu gebildeter stereogener Zentren. Schließlich wird Boc-BMI mit LiBH_4 glatt am Ring desoxygeniert (f), und das gebildete chirale 1,2-Diaminoethanderivat kann alkoxy-carbonyliert (g) oder phosphonyliert werden (h), wodurch dann α -verzweigte α,β -Diaminopropion-^[99, 256] bzw. -ethanphosphonsäuren^[257] in enantiomerenreiner Form zugänglich werden. Einige ausgewählte Aminosäuren wurden in Schema 24 zusammengetragen^[258, 259], und eine weitgehend vollständige Liste findet sich in Tabelle E des Anhangs. In Schema 25 ist die Synthese von fluorsubstituiertem (*S,S,S*)-2-Amino-4-fluor-3-hydroxy-*N*,4-dimethyl-(*E*)-6-octensäure (MeBmt) skizziert^[250]; sie lehnt sich an die schon früher durchgeführte Synthese von MeBmt selbst an^[245], der einzigartigen Aminosäure aus dem Immunsuppressivum Cyclosporin, hat uns aber wieder einmal die eigenartigen Effekte vor Augen geführt, durch die F-Atome Eigenschaften und Reaktivität organischer Verbindungen beeinflussen^[260, 261].

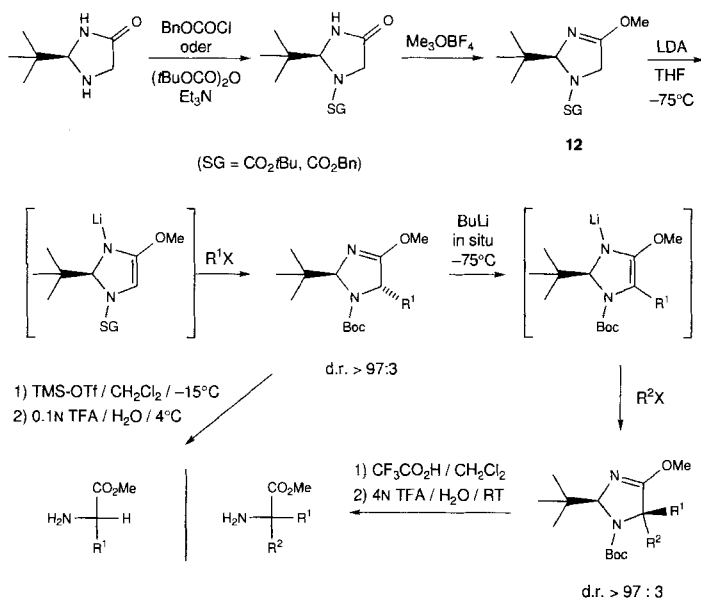


Schema 24. Amino-, Diamino- und Aminohydroxysäuren aus Boc-BMI und Z-BOX (11, $X = \text{NMe}$, $\text{RCO} = \text{Boc}$ bzw. $X = O$, $\text{RCO} = \text{Z}$, Schema 23). Die gestrichelten Linien zeigen die C-H-, C-D-, C-N-, C-C- und C-P-Bindungen an, welche am Gerüst des Bausteins 11 geknüpft worden sind. Man erkennt so die Komponenten von Enolat-Protonierungen, Deuterolysen und Alkylierungen, von Aldoladditionen und Michael-Additionen, von katalytischen C-C-Doppelbindungshydrierungen sowie von Carboxylierungen und Phosphonylierungen. Siehe auch Tabelle E im Anhang, wo man viele weitere Beispiele findet.



Schema 25. Synthese von fluorhaltigen Analoga von MeBmt (Formel unten rechts mit $R' = \text{H}$ und H statt F), der einzigartigen Aminosäure im Cyclosporin. Ausgehend von den gezeigten 2-Fluorpropionsäureallylestern wurden nach einer modifizierten Ireland-Claissen-Umlagerung die entsprechenden (2*S*,4*E*)-2-Fluor-2-methylhex-4-ensäuren ($R = \text{H}$, OTBDMS; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl) mit Enantiomerenverhältnissen von 95:5 erhalten (45–52% Ausbeute). Veresterung und anschließende Reduktion lieferten die Aldehyde (Formel oben rechts), welche mit dem enantiomerenreinen, (*R*)-konfigurierten Oxazolidinon Troc-BOX zu den gezeigten Produkten umgesetzt wurden (65%). Durch Methanololyse der bicyclischen Hauptprodukte und anschließende Methylierung am Stickstoffatom wurden die *trans*-konfigurierten cyclischen Carbamate erhalten, die unter möglichst milden Bedingungen (Gefahr der Epoxid-Bildung durch das intermediär auftretende Alkoholat unter Verlust von F^-) in die freien, in 4-Stellung fluorsubstituierten Aminosäuren überführt wurden^[250]. TMSO-Tf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, RT = Raumtemperatur, DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid, LHMDS = Lithium-hexamethyldisilazid.

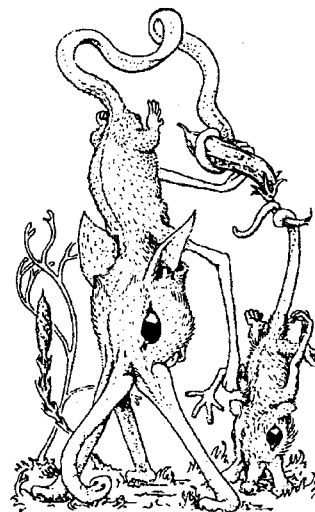
Bei allen hervorgehobenen Vorteilen der Glycinabkömmlinge **11** ließen die Hydrolysebedingungen, vor allem für die aus Boc-BMI hergestellten Aminosäurevorstufen noch zu wünschen übrig. Da der letzte Schritt die Spaltung eines *N*-Alkylcarbon-säureamids ist, sind in der Regel stark saure Bedingungen notwendig: Diese reichen je nach Substituent(en) in der α -Carbonylposition von 0.75 N HCl/saurer Ionenaustauscher/Rückfluß^[240] über 4 N HCl/Dioxan/H₂O/80 °C, 6 N HCl/H₂O/10 % MeOH/Rückfluß^[183] und konz. HCl/100 °C^[83] bis hin zu 6 N



HCl/180 °C/geschlossenes Rohr^[64, 81, 262]. Eine Lösung dieses Problems ist jetzt mit den in Schema 26 gezeigten Imidazolin **12** gefunden worden. Das durch Racematspaltung mit Camphersulfonsäure und *N*-Acetylvalin erhältliche, an beiden Stickstoffen unsubstituierte 2-*tert*-Butylimidazolidin-4-on wird am Aminstickstoffatom Boc- oder Z-geschützt und durch O-Methylierung mit dem Meerwein-Salz zum Methoxyimidazolin **12** umgesetzt. Dessen Enolat – genauer gesagt: Enaminat –, vor allem jenes mit Boc-Schutzgruppe, ist seinerseits ein hochreaktives Nucleophil; die Alkylierungsausbeuten sind so gut, daß man auch hier in situ ein zweites Mal alkylieren kann. In beiden Stufen ist die Stereoselektivität hervorragend, und die Hydrolyse gelingt bei den 5-monosubstituierten Produkten mit 0.1 N wäßriger Trifluoressigsäure bei 4 °C und bei den 5,5-disubstituierten mit 4 N wäßriger Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur^[233, 241]. Dadurch sind jetzt auch Aminosäuren mit sehr säureempfindlichen Seitenketten zugänglich (siehe die Produkte im unteren Teil von Schema 26).

Die Reaktionen der durch Racematspaltung hergestellten Glycinderivate verlaufen so gut, daß man diese Synthesebausteine vorzieht, auch wenn sich eine gewünschte α -verzweigte Aminosäure von einer natürlichen Aminosäure ableitet, also eine der Seitenketten „proteinogen“ ist, und damit die Herstellung nach dem SRS-Prinzip möglich wäre.

9. Was haben wir gelernt?



Es ist keine Schande,
nichts zu wissen,
wohl aber,
nichts lernen zu wollen.

Sokrates

Nasobem mit Kind (aus H. Stümpke, *Bau und Leben der Rhinogradentia*, Copyright © Gustav Fischer, Stuttgart, 1961).

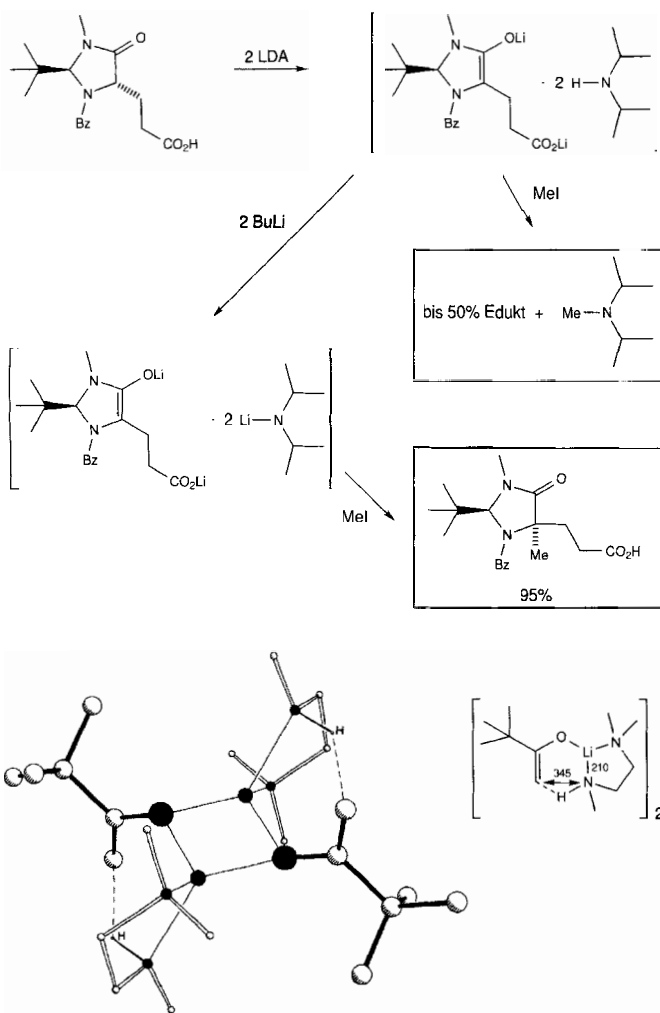
Schema 26. 1-Boc- und 1-Z-2-*tert*-Butyl-3-methoxy-4,5-dihydroimidazolin **12** (Schutzgruppe SG = Boc bzw. Z) als chiraler, nichtracemischer Glycin-Synthesebaustein [233, 241]. Umsetzungen mit Alkylhalogeniden verlaufen hoch selektiv; mit den im Überschuß eingesetzten racemischen Allylierungsmitteln Bromcyclopenten und -cyclohexen ist die kinetische Racematspaltung sehr effizient (wie übrigens auch bei der Umsetzung des Boc-BMI-Enolates mit 1-Brom-1-phenylethan [240, 254]); die absolute Konfiguration am Cycloalkenyl-C-Atom ist noch unbekannt. Die angegebenen Diastereomerenverhältnisse d.r. > 97:3 bedeuten, daß in den Hochfeld-NMR-Spektren der Rohprodukte kein zweites Isomer nachweisbar ist. Die angegebenen Ausbeuten der Imidazoline beziehen sich auf den Alkylierungsschritt, die der Aminosäuren auf den Hydrolyseschritt. Addition der deprotonierten, lithiierten Iminoester **12** an Aldehyde liefert nach der Hydrolyse nicht Threonine – wie mit den Enolaten der Heterocyklen **11** –, sondern Allothreonine. LDA = Lithiumdiisopropylamid, TFA = Trifluoressigsäure.

Außer einigen rekordverdächtigen Fällen von Stereoselektivität mit Fernwirkung (bis zu sechs Atome zwischen dem „induzierenden“ und dem neu gebildeten stereogenen Zentrum!)^[263–266] und von spektakulären Fluoreffekten (Umkehr von regio- und stereochemischem Verlauf beim Übergang vom CH₃- zum CF₃-Substituenten in einem Reaktanten^[267]), über

deren Ursache wir eher schüchtern (zum Teil nur in Fußnoten) zu spekulieren gewagt haben, führte die Beschäftigung mit der nucleophilen, radikalischen und elektrophilen Reaktivität der zur Realisierung des SRS-Prinzips hergestellten Heterocyclus zu einigen Erkenntnissen, welche sich – über dieses Gebiet hinaus – als allgemein bedeutsam erwiesen haben. Diese sollen im folgenden kurz behandelt werden.

9.1. Der Effekt sekundärer Amine

Dieser Effekt wurde von uns ursprünglich bei Umsetzungen von Oxazolidinon- und Imidazolidinon-Lithium-Enolaten entdeckt und tritt besonders ausgeprägt bei mehrfach lithiierten Derivaten auf^[29, 45, 114, 268]. Wie am Beispiel des von Glutaminsäure abgeleiteten Enolates in Schema 27 dargestellt^[269], bildet das Enolat-Carboxylat mit dem bei seiner Bildung entstandenen Diisopropylamin einen – auch durch Kristallstrukturanalyse nachweisbaren^[29] – Komplex, der bei der Umsetzung mit Elek-

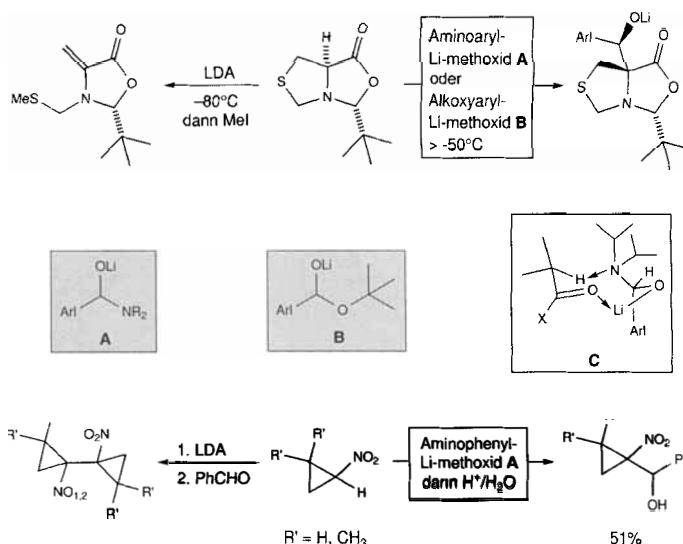


Schema 27. Der Effekt sekundärer Amine auf die Reaktivität von Li-Enolaten und anderer Li-Derivate. Im Komplex zwischen Enolat und Amin ist das Amin als Nucleophil stark aktiviert, so daß es unter dem Einfluß von Elektrophilen als Säure wirkt! Der Komplex Li-Enolat·Li-Amid hat ebenfalls seine eigene, von der des Enolates verschiedene Reaktivität^[269]. Die gezeigte Struktur ist ein Komplex aus dem Li-Enolat von Pinacolon und *N,N,N*-Trimethylethylendiamin mit einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH-Wasserstoffatom und dem Enolat-C-Atom^[29] (die Zahlen in der Formel unten rechts geben die interatomaren Abstände [pm] an).

trophilen bis zu 50% Edukt liefert. Es konnte gezeigt werden, daß das Proton vom Amin an das Enolat zurückgegeben wird (scheinbar *entgegen* den relativen pK_s -Werten von Lactam und Amin!) und daß das Amin unter Bedingungen N-methyliert wird, unter denen es sich ohne das Li-Enolat nicht umsetzen würde. Irreversibles Entfernen der NH-Protonen mit BuLi führt zu einem neuen Komplex aus Li-Enolat und Li-Amid, der das Alkylierungsprodukt in hervorragenden Ausbeuten liefert^[269]. Es ist heute gang und gäbe, daß man versucht, das schlechte Resultat bei der Umsetzung einer mit LDA hergestellten Li-Verbindung mit einem Elektrophil zu verbessern, indem man vor dem Elektrophil BuLi zugibt – es hilft oft, aber nicht immer^[270].

9.2. LiX-Addukte aromatischer Aldehyde – In-situ-Quellen für Base und Elektrophil

Beim Versuch der α -Alkylierung von Cystein über ein bicyclisches Acetal, analog dem Prolinderivat, hatten wir festgestellt, daß die – zu erwartende?^[271] – β -Eliminierung bei der Umsetzung mit LDA unter allen getesteten Bedingungen eintrat^[45]. Wird aber ein Addukt aus einem aromatischen Aldehyd und LDA^[272] oder Li-*tert*-Butylalkoholat eingesetzt, entstehen in guten Ausbeuten die in Schema 28 gezeigten Aldoladduk-



Schema 28. In-situ-Bildung und -Abfangen von instabilen Enolaten^[48, 89] und Nitronaten^[273, 274] mit aromatischen Aldehyden und den Aldehydaddukten **A**^[272] und **B** (lithiiertes „Aldehydammoniak“ bzw. lithiiertes Halbacetal^[89]; gewöhnlich werden die Li-Derivate **A** für Orthometallierungen aromatischer Aldehyde eingesetzt^[272]). Wegen der Instabilität des vom gezeigten Bicyclus abgeleiteten Enolates ist anzunehmen, daß dieses nicht mit im Gleichgewicht mit **A** vorhandenem freien $LiNR_2$ gebildet wird, sondern daß Deprotonierung, Bildung des Aldehyds und Aldol- bzw. Nitroaldoladdition in einem „Stoßkomplex“ stattfinden (siehe z. B. Formel **C** und zugehöriges Caveat im Text). Ar1 = Aryl.

te^[48, 89]. Auch andere instabile Anionenendervate wie das von Nitrocyclopropan^[273] können mit diesen als Basen und Elektrophile fungierenden lithiierten Halbaminalen oder -acetalen erfolgreich umgesetzt werden^[274]. Wohl wissend um die Komplexität der Reaktionen von Li-Verbindungen^[5, 21–29] formulieren wir in Schema 28 mit aller gebotenen Vorsicht ein mechanistisches Modell^[275].

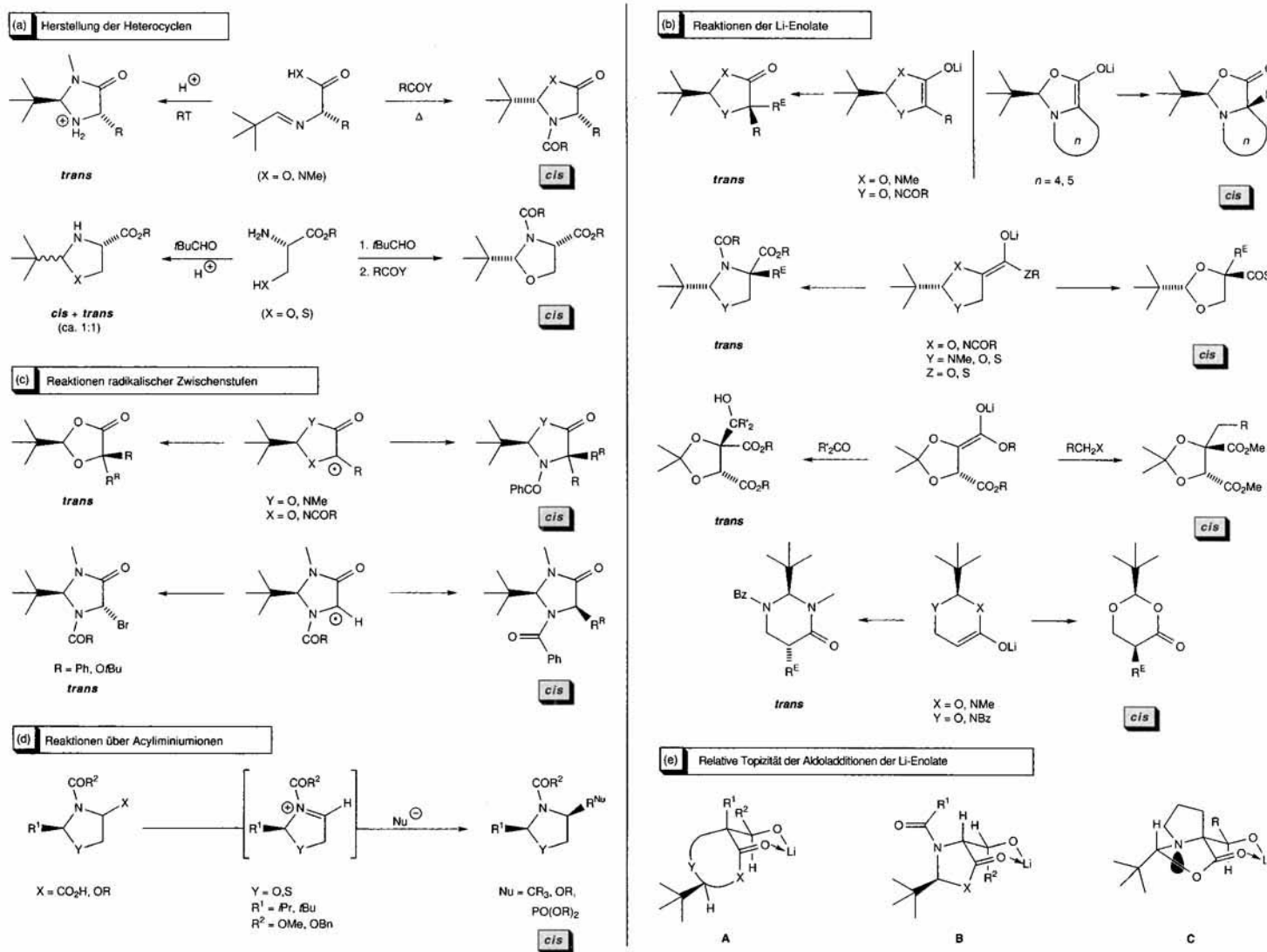
9.3. *cis*-Selektivitäten auf Schritt und Tritt – die Macht des A^{1,3}-Effektes

Dem aufmerksamen Leser der Abschnitte 3–8 und dem Betrachter der zugehörigen Schemata wird nicht entgangen sein, daß zahlreiche, auf den ersten Blick überraschende stereochemische Befunde zu verzeichnen sind, die man salopp *cis*-Effekte nennen könnte (Schema 29); außer in einigen der Originalveröffentlichungen haben wir in neueren zusammenfassenden Beiträgen^[62, 196, 254] Interpretationen präsentiert^[276].

Zunächst muß festgehalten werden, daß die mit unseren heteromonocyclischen Enolaten erhaltenen Stereoselektivitäten von Alkylierungen und Hydroxyalkylierungen in der carbocyclischen Reihe ihresgleichen suchen^[277]. So betragen die Diastereoselektivitäten der Reaktionen der 4- und 3-*tert*-Butylcyclohexanon-Li-Enolate mit CH₃I 55:45 bzw. 80:20^[278], und die

Addition von Cyclohexanon-Li-Enolat an PhCHO verläuft mit einer Diastereoselektivität von maximal 92:8^[279]. Entsprechende Umsetzungen der Fünf- und Sechsringenolate von Dioxolanonen, Dioxanonen, Oxazolidinonen, Imidazolidinonen, Thioxolanonen und Perhydropyrimidinonen mit Alkylhalogeniden, Aldehyden und Michael-Acceptoren sind dagegen häufig so selektiv, daß ein zweites Diastereomer in den Hochfeld-NMR-Spektren der Rohprodukte nicht entdeckt werden kann. Gleiches gilt für Michael-Additionen an Alkyldenderivate (z. B. von Boc-BMI^[253] oder von Dioxanonen^[153, 280]).

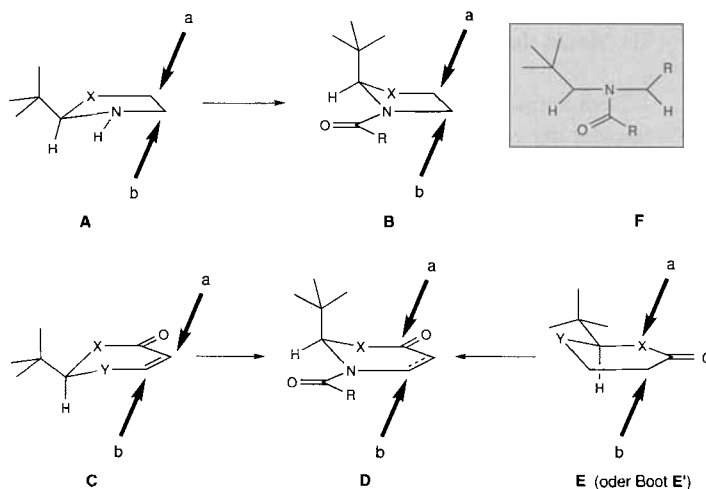
Neben diesem Aspekt des Selektivitätsgrades hat uns aber immer wieder der Selektivitätssinn, d. h. die Art und Weise, wie bestimmte Substituenten am Heterocyclus die relative Topizität des Reaktionsverlaufes beeinflussen, überrascht. In Schema 29 sind Reaktionen zusammengestellt, bei denen scheinbar kleine Strukturänderungen an Reaktanten eine Umkehr des stereoche-



Schema 29. Beispiele für Reaktionen der zur SRS verwendeten Heterocyclus *cis* zu einem vorhandenen Substituenten (für Literaturangaben siehe die Abschnitte 3–5). a) *cis*-Disubstituierte Fünfring-Heterocyclus, welche stabiler sind als die *trans*-Isomere. b) Reaktionen von Li-Enolaten der Fünfring- und Sechsring-N,N-, -N,O-, -N,S- und -O,O-Acetale führen manchmal bevorzugt zu *cis*-Produkten; die Geometrie an den exocyclischen Enolatdoppelbindungen ist unbekannt und hier willkürlich gezeichnet. c) Dichotomie von Reaktionen capto-dativ substituierter Radikalzentren in *cis*- und *trans*-selektive Prozesse. An der Zuordnung der Konfiguration der Brom-Derivate wurden allerdings Zweifel geäußert [135]. d) Die bisher bekannten Reaktionen über Acyliminium-Ionen von 1,3-Oxazolidinen und -Thiazolidinen liefern stark bevorzugt die *cis*-Produkte. e) Drei Zimmerman-Traxler-Bilder [291] für die Interpretation von Aldoladditionen der heterocyclischen Enolate an Aldehyde, Enone, Enoate und Nitroolefine siehe Tabelle F im Anhang. Für Deutungen der „*cis*-Effekte“ siehe Text und Schema 30–32.

mischen Verlaufs bewirken. Vor allem bemerkenswert ist dabei, wie bereits erwähnt, das häufige Vorkommen von *cis*-selektiven Reaktionen, also solchen, bei denen entweder das *cis*-Produkt thermodynamisch stabiler ist als das *trans*-Isomere oder bei denen kinetisch ein trigonales Enolat-, Radikal- oder Acyliminium-Zentrum vom Reaktionspartner bevorzugt von der dem Substituenten am Acetalzentrum (meist einer *t*Bu-Gruppe) zugewandten Seite angegriffen wird. So liefert die acylierende Cyclisierung von Schiff-Basen der Aminosäuren und deren Amiden überwiegend oder ausschließlich *cis*-Oxazolidine, -Oxazolidinone sowie -Imidazolidinone (Schema 29a^[281, 282]). Der in Schema 29b (oben rechts) in Erinnerung gerufene *cis*-Angriff an bicyclische Enolate^[283] führt zum thermodynamisch stabileren Produkt (*cis*-Verknüpfung der Vier- sowie Fünfringe, Substituenten in *exo*-Stellung!). Interessant sind besonders die *cis*-selektiven Reaktionen von Dioxolanon-Enolaten mit exocyclischer Doppelbindung^[284] und die Umkehr dieser Präferenz im Falle des Weinsäurederivates beim Übergang von der Alkylierung zur Hydroxyalkylierung^[92–94, 285]. Beim Wechsel vom Dioxanon- zum Perhydropyrimidinon-Enolat geht die Selektivität der Methylierung von einer schlechten *cis*- zu einer hervorragenden *trans*-Präferenz (66 bzw. 97% *ds*^[141, 286], Schema 29b, unten), wobei die Selektivitätssteigerung beim Übergang vom reinen O- zu einem N-Heterocyclus mit exocyclischer *N*-Acylgruppe sehr typisch ist (siehe hierzu die Esterenolate der Dioxolan- und der *N*-Acyloxazolidin- und -thiazolidin-carbonsäuren^[287]). Bei den radikalischen Reaktionen hängt der stereochemische Verlauf wieder vom ringständigen Heteroatom ab, aber jetzt wird das *N*-Acylderivat bevorzugt *cis*- und das Dioxolanon *trans*-ständig angegriffen, wobei das Resultat auch vom Reaktionspartner (R_3SnH , NBS) abzuhängen scheint (Schema 29c^[288–290]). Bei den wohl über Acyliminium-Ionen verlaufenden, Lewis-Säure-vermittelten, nucleophilen Substitutionen neben dem Stickstoffatom der in Schema 29d gezeigten *N*-Acyloxazolidine und -thiazolidine werden nahezu immer *cis*-konfigurierte Verbindungen als Hauptprodukte isoliert (siehe Abschnitt 5, zit. Lit.). Schließlich liefert die Anwendung des Sechsringsessel-Modells^[291] für die Li-Enolat-Aldoladditionen von *N*-Acylimidazolidinonen und -oxazolidinonen eine Bevorzugung für axiale Anordnung der R-Gruppe von RCHO, also *cis* zum heterocyclischen Ring (Schema 23b, 29e und Tabelle F^[254]).

Zur Deutung der festgestellten *cis*-Effekte war die Betrachtung von Kristallstrukturen, die wir – für die Konfigurationszuordnung unserer Produkte – selbst durchgeführt^[62, 143, 157, 229, 255, 292, 293] oder aus der Cambridge-Datenbank zusammengetragen hatten, äußerst aufschlußreich. Es war uns zwar schon vorher klar, daß Fünfringe („natürlicher“ Winkel 108°) mit trigonalen, d.h. sp^2 -Zentren („natürlicher“ Winkel 120°) gespannt sind und daß diese Spannung durch Pyramidalisierung herabgesetzt werden kann^[294], die Kristallstrukturen führten uns dann aber den enormen Effekt der 1,3-Allyl($A^{1,3}$)-Spannung^[295–297] von Amid- und Carbamatgruppen vor Augen: 1,3-Dioxolanone, 1,3-Dioxanone und 1,3-Dioxinone sowie nicht *N*-acylierte 1,3-Oxazolidinone und 1,3-Imidazolidinone tragen den Substituenten am Acetal-C-Atom in äquatorialer oder quasi-äquatorialer Position (A, C, E in Schema 30), wohingegen man in den *N*-Acylderivaten diesen Substituenten meist in quasi-axialer Position an den Fünfringen



Schema 30. Zusammenfassende schematische Darstellung der typischen Strukturen von acylierten (B, D) und nicht acylierten Heterocyclen (A, auch mit $NH = O$, C und E) wie Dioxolanon, Imidazolidinon, Oxazolidinon, Dioxanon, Dioxinon und Hydropyrimidinon, die für SRS eingesetzt werden (siehe auch Schema 29). Aus der Cambridge Structural Data Base erhält man für den Zeitraum 1991–1995 55 Strukturen (CSD-Codes siehe unten), zusätzlich finden sich 8 Strukturen in Lit. [143], und 14 weitere, ältere Strukturen sind in Lit. [62] gezeigt und besprochen. F ist die sehr häufig gefundene Anordnung mit pyramidalisiertem Amidstickstoff (zur Minimierung von Winkelspannung) und den größeren Substituenten an den benachbarten Zentren abgewandt (zur Minimierung der $A^{1,3}$ -Spannung). Von den erwähnten Strukturen gehören 6 zum Typ A (HEBSEM, KOYXIF, LERLEZ, VURBEP, VURBIT, YADSEB), 18 zum Typ B (HEVTIL, JILROL, JILRUR, JODMEU10, JOPWUG, JOPXER, LAFWEU, LAFWIY, LAXWEM, LAXXIR, PATCAO, PEFLOB, PEVWUI, PEXFED, PIWFIK, SOSDEJ, TAPSOS, VOBVUG), 2 zum Typ C (HEJNAL, KOHKEX), 8 zum Typ D (JOPYUI, JOPZAP, JOPZET, JOPZIX, JOPZOD, SUCJEF, SUCJII, SUMNIX), 8 weitere Typ-D-Strukturen sind in Lit. [143] beschrieben, 16 gehören zum Typ E (Sofa-Konformere) (JOPYAO, JOPYES, JOPYIW, JOPYOC, LEDXAT, LEDXEX, LESJEY, LESJIC, LESJOI, LESJUO, PEKTII, SOSFIP, WEBXAC, WEBXEG, WEBXIK, WEBXUW) und 5 zum Typ E' (Boot-Konformere) (PALFEN, PIPJAZ, PIPJED, PIPJIH, PIPJON). Die Strukturen wurden hauptsächlich von den Gruppen von A. L. J. Beckwith, S. G. Pyne, D. Seebach und F. J. Urban bestimmt; die hier nicht angegebenen zugehörigen Literaturzitate entnehme man der CSD-Datenbank.

und stets in axialer Position an den Hydropyrimidinonen findet (B und D in Schema 30). Die Amidstickstoffatome in den Fünfringen sind zudem in der Tat weitgehend pyramidalisiert (Abweichung $\Delta \leq 0.43 \text{ \AA}$ ^[298], was einem sp^3 -hybridisierten Aminstickstoffatom entspricht), aber die Amidgruppe ist in den meisten Fällen fast nicht verdreht; es ist offensichtlich mit viel weniger Verlust an Resonanzenergie verbunden, wenn eine Amidgruppe mit pyramidalisiertem N-Atom vorliegt, als wenn sie um die Amidbindung gedreht wird^[299]. Die resultierende Substruktur in den *N*-Acylheterocyclen sieht dann – vom Carbonyl-C-Atom her betrachtet – wie die in Schema 30 gezeigte Struktur F aus: Die $O=CR$ -Einheit befindet sich, wenn möglich, mehr (Fünfring) oder weniger (Sechsring)^[300] unterhalb und die Substituenten an den benachbarten C-Atomen oberhalb der durch die Ringatome C, N und C aufgespannten Ebene. Einige besonders eindrucksvolle Beispiele sind in Schema 31^[301] gezeigt.

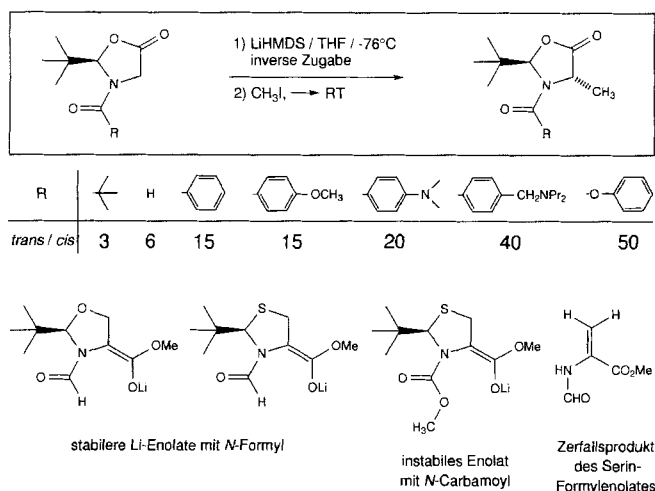
Mit den Strukturinformationen werden die größere thermodynamische Stabilität *cis*-konfigurierter *N*-Acyl-Fünfring-heterocyclen (Schema 29a) und viele Unterschiede zwischen der Reaktivität von Heterocyclen mit und ohne exocyclischer *N*-Acylgruppe (Schema 29b, c, e^[302]) verständlich. Für eine Deutung der *cis*-Selektivitäten einiger Enolat- und Radikalreaktionen (Schema 29b, c) ist aber ein anderer Typ von $A^{1,3}$ -Span-

A^{1,3}-Effekte wurden –erstmal 1977^[313]– auch bei Reaktionen von α -Carbonyl-Radikalen beobachtet, in denen das Radikalzentrum im Ring einen RCH₂-Substituenten trägt und einem ringständigen stereogenen Zentrum benachbart ist (Schema 32b^[290]).

Die *cis*-Selektivität von Reaktionen, die über Acyliminium-Ionen verlaufen (Schema 29d), wurde unter anderem darauf zurückgeführt, daß die RCO-N-Rotationsbarriere in den Kationen viel geringer ist als in Amiden (ca. ein Drittel) und daß dadurch der A^{1,3}-Effekt das Reaktionsgeschehen nicht mehr beherrscht^[62, 183, 196].

9.4. Schutzgruppen sind keine unbeteiligten Zuschauer!

Was wir schließlich auch an zahlreichen Beispielen bestätigt fanden, ist die wohlbekannte Tatsache, daß eine Schutzgruppe einen entscheidenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf einer benachbarten funktionellen Gruppe haben kann und beileibe nicht unbeteiligt sein muß. So hängen die Diastereoselektivitäten der Methylierung von Li-Enolaten der *N*-Acyl-2-*tert*-butyl-1,3-oxazolidin-5-one extrem stark von der Art der Acylgruppe ab (Schema 33^[314]). Aus den Strukturen von Enolderivaten



Schema 33. Einfluß von „Schutz“-Gruppen auf das Reaktionsgeschehen. Oben: Die Diastereoselektivität der Methylierung von unterschiedlich N-geschützten 2-*tert*-Butyl-1,3-oxazolidin-5-onen variiert von 3:1 bis 50:1. Unten: Die Stabilität der Enolate von 2-*tert*-Butyl-1,3-oxazolidin- und -thiazolidincarbonsäureestern hängt entscheidend von der *N*-Acylgruppe ab. Ein weiteres Beispiel für den Einfluß der *N*-Acylgruppe auf Enolatreaktionen derartiger Heterocyklen ist die Umsetzung des in Schema 25 gezeigten Aldehyds CH₃CH=CHCH₂CF(CH₃)CHO mit *N*-acylierten 2-*tert*-Butyl-1,3-oxazolidin-5-on-Li-Enolaten: Die Verwendung Allyloxy-, Benzoyloxy- oder Phenylloxycarbonyl-substituierter Oxazolidinone führte nicht zum gewünschten Produkt; erst mit der Trichlorethoxycarbonyl-Schutzgruppe gelangte man zum Erfolg. Wie bei allen in diesem Beitrag gezeigten Esterenolaten ist auch hier die Geometrie der Enolatdoppelbindung unbekannt und willkürlich gezeichnet, zur *cisoiden* Anordnung des Carbonylsauerstoffatoms der *N*-Acylgruppe und des Acetalzentrums siehe auch Legende von Schema 31; für die *N*-Formylgruppe wurde bisher keine Konformation zugeordnet.

derartiger Heterocyklen geht hervor (Schema 31, unten^[315]), daß der Substituent am Carbonyl-C-Atom dieser Acylgruppen mit den am Übergangszustand einer S_N2-Reaktion beteiligten Atomen und Gruppen förmlich in Berührung stehen kann. Ähnliches gilt für die Acylgruppe an den Oxazolidin- und Thiazolidincarbonsäureestern (Schema 33, unten): Die größere Sta-

bilität der *N*-Formyl-Enolate im Vergleich zu den Carbamoyl-analoga rührt vielleicht nicht nur von der stärkeren elektronenziehenden Wirkung der Formylgruppe her, sondern auch von der Tatsache, daß das formylsubstituierte Enolat geringerer A^{1,3}-Spannung unterliegt als das carbamoylierte^[316].

10. Schlußbemerkungen

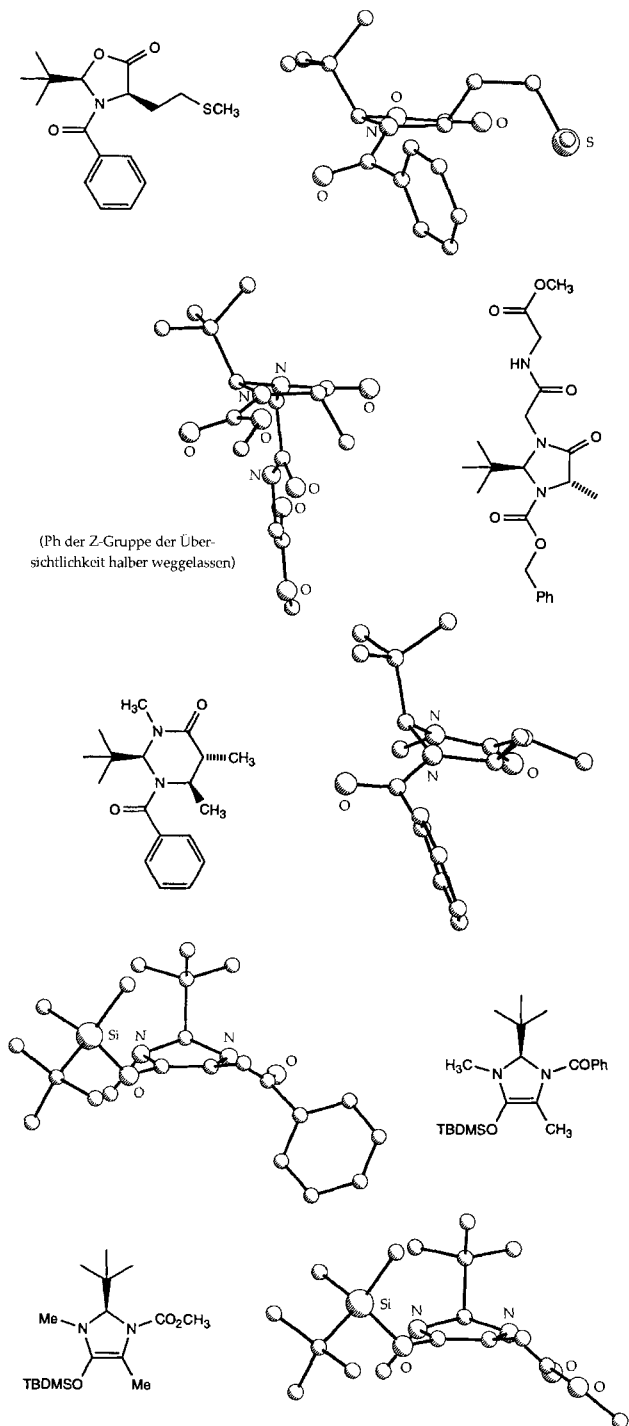
Das Prinzip der Selbstregeneration von Stereozentren hat nicht nur zur Erweiterung des Synthesepotentials leicht verfügbarer chiraler Synthesebausteine wie der natürlichen Aminosäuren geführt, sondern auch zur Entwicklung einfacher heterocyclischer Ausgangsverbindungen, die durch Racematspaltung zugänglich sind. Es ist nicht riskant vorherzusagen, daß das SRS-Prinzip noch zahlreiche Anwendungen erfahren wird und daß die angebotenen, auch kommerziell und im technischen Maßstab erhältlichen Acetale in Zukunft noch häufiger in der EPC-Synthese eingesetzt werden.

Nur durch die begeisterte Mitarbeit von Doktoranden und Postdoktoranden über die vergangenen 15 Jahre sind die hier beschriebenen Ergebnisse aus unserer Gruppe möglich gewesen; D. S. dankt allen zutiefst, ihre Namen sind in der Literaturliste angegeben; besonders hervorgehoben seien Reto Naef^[317] für seine entscheidenden Beiträge in der Phase der Aufstellung des SRS-Prinzips, sowie Robert Fützi^[318], Stefan Müller, Urs Gysel^[319] und Joachim Kinkel^[320] für die Ausarbeitung der Racematspaltung chiraler Glycinacetale. Für großzügige Chemikalienlieferungen gilt unser Dank der BASF AG, Ludwigshafen (Pivalaldehyd), der DEGUSSA AG, Hanau (Aminosäuren und Boc-BMI) und ZENECA Bio Products, Billingham (Großbritannien; PHB und BIOPOL). Für langjährige finanzielle Unterstützung unserer Arbeitsgruppe sind wir der SANDOZ Pharma AG, Basel (Schweiz), zu Dank verpflichtet. S. Sigrist und M. Graedel danken wir für die große Hilfe bei der Aufbereitung des Manuskriptes. Schließlich sei an dieser Stelle auch Herrn Privatdozent Dr. Volker Gramlich gedankt, dem Leiter des kristallographischen Praktikums an der ETH Zürich, wo zahlreiche Kristallstrukturen bestimmt wurden, die auch für die hier beschriebenen Arbeiten aus unserem Laboratorium von entscheidender Bedeutung waren.

Eingegangen am 7. März 1996 [A 153]

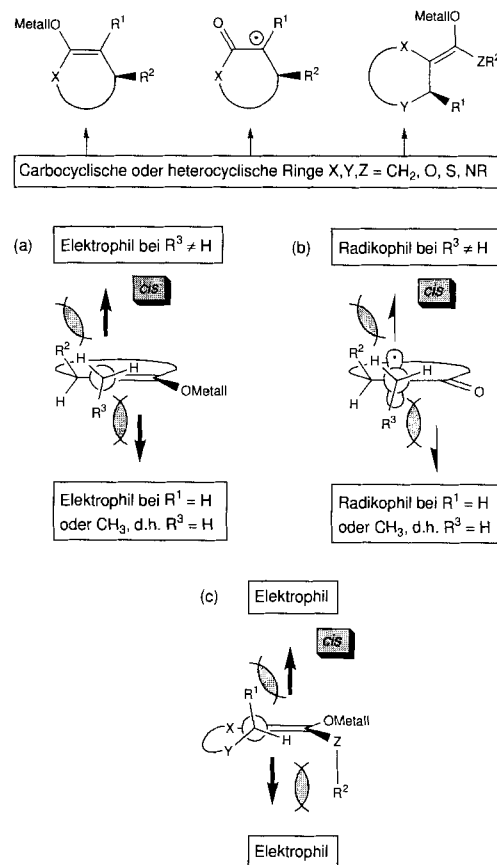
Anhang

In den anschließenden Tabellen wurden folgende Abkürzungen verwendet: All = H₂C=CHCH₂; Alloc = H₂C=CHCH₂-OCO; Bn = PhCH₂; Boc = *t*BuOCO; Bz = PhCO; MOM = MeOCH₂; TBS = TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; Z = PhCH₂OCO.



Schema 31. Typische Kristallstrukturen von *N*-Acylimidazolin-[301], -imidazolidin-[234], -oxazolidin-[62] und -perhydropyrimidin-Derivaten [62,143]. Die Benzolringebene von *N*-Benzoylgruppen in den hier gezeigten und in fast allen anderen bisher bekannten Strukturen dieses Typs steht nahezu senkrecht zur Carbonylebene. Die Pyramidalisierung Δ [298] am methylsubstituierten Ring-C-Atom des Methylcarbamat- und des Benzamid-Silylenolethers beträgt 0.07 bzw. 0.11 Å. In den meisten Strukturen ist das Carbonylsauerstoffatom der *N*-Acylgruppe *cisoid* zum Acetalzentrum angeordnet; Ausnahmen kommen vor allem in Strukturen vor, in denen sich am α -Carbonyl-C-Atom sperrige Substituenten befinden. Für Hinweise auf weitere Strukturen dieses Typs und Literatur siehe Schema 30.

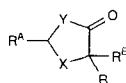
nung heranzuziehen (Schema 32): Es ist seit langem bekannt^[303], daß eine exocyclische CH_2R -Gruppe an einer Enolat-Doppelbindung zur Umkehr der durch einen „allylischen“ endocyclischen Substituenten verursachten Topizität des An-



Schema 32. Enolat- und α -Carbonylradikal-Reaktionen. Wenn die Gruppe R^1 der Systeme mit endocyclischer Doppelbindung H oder CH_3 ist, erfolgt die Reaktion von unten (*trans* zu R^2). Bei $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{R}^3$ steht die R^3 -Gruppe aufgrund von $\text{A}^{1,3}$ -Spannung nach unten und kann die Unterseite wirksamer abschirmen als R^1 die Oberseite abschirmt (siehe a) und b)). Ein analoger Effekt dürfte für die *cis*-Selektivität einiger Esterenolate mit exocyclischer Doppelbindung verantwortlich sein (c). Auf die Literatur wird im Text verwiesen.

griffs an der Doppelbindung führen kann (Schema 32 a). Dies wurde an carbocyclischen (Cyclopentanone^[303]) und heterocyclischen Enolaten (Lacton^[304], Dioxanon^[37,153,280]) mit endocyclischer Doppelbindung festgestellt. Darüber hinaus gibt es viele Beispiele für *cis*-selektive Reaktionen von Carbonsäureester- und -thioester-Li-Enolaten an Carbo-^[98] und Heterocyclen^[93–95,102,285], also bei elektrophilem Angriff am ringständigen C-Atom von exocyclischen Enolat-Doppelbindungen (Schema 29 b und 32^[305,306]). Auch dies könnte durch einen $\text{A}^{1,3}$ -Effekt bewirkt werden, wobei die RO- bzw. RS-Gruppe des Esterenolats die „Unterseite“ und der allylische Substituent am benachbarten stereogenen Zentrum die „Oberseite“ der Enolatebene abschirmt (zusätzlich könnte im Falle von heterocyclischen Carbonsäureesterenolaten ein Chelateffekt wirksam sein^[306]). Je nachdem, ob der Übergangszustand des elektrophilen Angriffs an der Enolatdoppelbindung auf der Reaktionskoordinate früh oder spät liegt, und je nach der relativen Größe der Gruppen R^1 und R^2 (Schema 32 c) kann ein Angriff von der zu R^1 *cis*-ständigen Seite des trigonalen Zentrums stattfinden; die Auslenkung der RZ-Gruppe aus der Esterenolatebene ist übrigens durch Kristallstrukturanalysen belegt^[209,307–312], und für einen Zusammenhang zwischen *cis*-Selektivität und Größe der RO-Gruppe gibt es Hinweise^[95].

Tabelle A. Beispiele für die α -Alkylierung verschiedener Amino-, Hydroxy- und Sulfanylcarbonsäuren nach Schema 5. In vielen Fällen wurden die heterocyclischen Alkylierungsprodukte nicht zu den zugrundeliegenden α -verzweigten α -heterosubstituierten Carbonsäuren hydrolysiert. Einige Beispiele für so hergestellte Carbonsäurederivate und für die Anwendung in der Naturstoffsynthese sind in Schema 7 und 8 gezeigt.



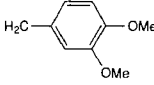



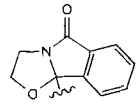

R	R ^A	X	Y	R ^E
Alanin				
Me	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	Et [64], Bn [64],  [64], CH ₂ (Boc-Indolyl) [120], CH(Me)CH ₂ NO ₂ [123]
Me	Ph	NBoc	NMe	<i>i</i> Pr [321]
Me	<i>t</i> Bu	NBz	O	Allyl [322], Ph [119], Bn [70], CH ₂ (Boc-Indolyl) [120]
Me	Ph	NBz	O	Et [323], CH ₂ CO ₂ Et [113]
Me	Ph	NZ	O	H [324, 325], Bn [324, 325], CH ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu [326], (CH ₂) ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu [326], (CH ₂) ₄ N(Boc) ₂ [326]
Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	NZ	O	Bn [324, 325]
Me		NCO <i>t</i> Bu	O	Bn [327]
Valin				
<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	D [64], Me [64], Et [64], Allyl [64]
<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	NBz	O	Me [70], Bn [70]
<i>i</i> Pr	Ph	NBz	O	CH ₂ CO ₂ Et [113]
<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	NAlloc	O	 [328]
<i>i</i> Pr	Ph	NZ	O	Me [329]
Leucin				
<i>i</i> Bu	<i>t</i> Bu	NAlloc	O	 [328]
<i>i</i> Bu	Ph	NZ	O	Et [329]
Isoleucin				
CH(Me)CH ₂ Me	Ph	NZ	O	Me [329]
Methionin				
(CH ₂) ₂ SMe	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	D [223], Me [64, 223], Et [64, 223], <i>i</i> Pr [223], CHMe(OH) [71]
(CH ₂) ₂ SMe	<i>t</i> Bu	NH	NMe	C(Me) ₂ OBz [71], CHPhOBz [71]
(CH ₂) ₂ SMe	<i>t</i> Bu	NBz	O	Me [70, 72], CH ₂ CN [330], CH ₂ (Boc-Indolyl) [120], CHMe(OH) [71],  [330]
(CH ₂) ₂ SMe	Ph	NBz	O	CH ₂ CO ₂ Et [113]
Phenylalanin				
Bn	<i>t</i> Bu	NBz	O	Me [70], CHPh(OH) [70]
Bn	Ph	NBz	O	CH ₂ CO ₂ Et [113]
Bn	Ph	NZ	O	Me [324, 325], CH ₂ COR (R = Cl, OH, OCHPh ₂) [331], (CH ₂) ₂ OH [332], CH ₂ COC(CO ₂ Et)=PPh ₃ [331]
Bn	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	NZ	O	D [324, 325], Me [324, 325]
Bn	<i>t</i> Bu	NAlloc	O	 [328]
Asparaginsäure				
CH ₂ CO ₂ H	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	D [114], Me [114], Bn [114]
Glutaminsäure				
(CH ₂) ₂ CO ₂ H	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	D [114], Me [114], Bn [114]
Lysin				
(CH ₂) ₄ NHZ	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	Me [120], Bn [120], CHMe(OH) [120], CHPh(OH) [120]
(CH ₂) ₄ NHBoc	<i>t</i> Bu	NBz	O	Me [120]
(CH ₂) ₄ NHZ	Ph	NZ	O	<i>i</i> Pr [329]
Ornithin				
(CH ₂) ₃ NHZ	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	Me [120]
(CH ₂) ₃ NHZ	Ph	NZ	O	Et [329]
Vinylglycin				
CH=CH ₂	<i>t</i> Bu	NBz	NMe	D [223], Me [223], Et [223], Allyl [223], Bn [223], CMe ₂ (OH) [71], CHMe(OH) [71]

Tabelle A. (Fortsetzung)

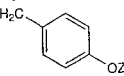
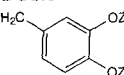
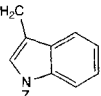
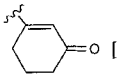


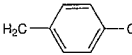
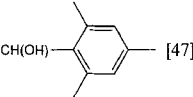

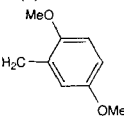
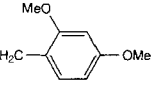
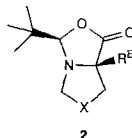
R	R ^A	X	Y	R ^E
2-Aminohexansäure Bu	Ph	NBz	O	CH ₂ NPhthaloyl [122]
Tyrosin 	Ph	NZ	O	Me [329]
DOPA 	Ph	NZ	O	Me [329]
Tryptophan 	Ph	NZ	O	Et [329]
Milchsäure Me	<i>t</i> Bu	O	O	Et [43, 47], Pr [47], Bu [42, 47], Heptyl [47], Allyl [42, 43, 47, 126, 333], Bn [43, 47], CH ₂ CBr=CH ₂ [124], CH ₂ CONMe ₂ [47], (CH ₂) ₃ C(OMe) ₂ Me [46], CMe ₂ (OH) [43, 47], C(CH ₂) ₄ (OH) [43, 47], CPh ₂ (OH) [43, 47], CPh(OH)Me [43, 47], CHMe(OH) [43, 47], CHEt(OH) [47], CH <i>t</i> Bu(OH) [43, 47], CH(OH)CH ₂ =CHPh [47], CHPh(OH) [43, 47], (CH ₂) ₂ NO ₂ [123], CH(Me)CH ₂ NO ₂ [123], CH(Et)CH ₂ NO ₂ [123], CH(CH ₂ Br)CH ₂ NO ₂ [123], CH(Ph)CH ₂ NO ₂ [123],  [334],  [47],  [334],  [335],  [47]
3-Chlormilchsäure CH ₂ Cl	<i>t</i> Bu	O	O	 (R = H, Me) [336]
3-(2,5-Dimethoxy)phenylmilchsäure 	<i>t</i> Bu	O	O	CH ₂ COR (R = Cl, OH) [337]
3,3,3-Trifluormilchsäure CF ₃	<i>t</i> Bu	O	O	Me [250]
2-Hydroxybuttersäure Et	<i>t</i> Bu	O	O	Allyl [128]
2-Hydroxy-3-methylbuttersäure <i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	O	O	CHMe(OH) [125, 338]
Äpfelsäure CH ₂ CO ₂ H	<i>t</i> Bu	O	O	Me [47], CD ₃ [126], Allyl [47], CH(Me)CH ₂ NO ₂ [123], Bn [47],  [337]
Mandelsäure Ph	<i>t</i> Bu	O	O	D [339], Me [42], Pr [42, 43, 47], CH ₂ Cl [336], Allyl [42], CH(Me)CH ₂ NO ₂ [123]
Ph	<i>i</i> Pr	O	O	Me [42]
Ph	Me	O	O	D [339]
Ph	Et	O	O	D [339]
Ph	Me	O	NMe	D [339]
Ph	Ph	O	NMe	D [339]
3-Methylphenylglycolsäure 3-MePh	<i>t</i> Bu	O	O	CH ₂ Cl [336]
3-Phenylmilchsäure Bn	<i>t</i> Bu	O	O	Me [47], Et [47], Pr [47], Allyl [47]

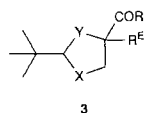
Tabelle A. (Fortsetzung)

R	R ^A	X	Y	R ^E
Thiomilchsäure Me	<i>i</i> Bu	S	O	Et [121], Allyl [47, 121], Bn [121], CMe ₂ (OH) [121], CHPh(OH) [121], CHMe(OH) [121], CMe(CH=CH ₂)(OH) [121], (CH ₂) ₂ COMe [121]
4-Methyl-2-sulfanylpentansäure <i>i</i> Bu	<i>i</i> Bu	S	O	Me [121], Bn [121]
(3<i>S</i>)-3-Methyl-2-sulfanylpentansäure CH(Me)CH ₂ Me	<i>i</i> Bu	S	O	Me [121], Bn [121]
Thi mandelsäure Ph	<i>i</i> Bu	S	O	Me [121], Bn [121]
3-Phenylthiomilchsäure Bn	<i>i</i> Bu	S	O	Me [121]

Tabelle B. Beispiele zu den in Schema 6c gezeigten α -Alkylierungen von bicyclischen Derivaten von Azetidincarbonsäure, Prolin, Hydroxyprolin und Cystein zu Produkten vom Typ 2 unter Retention der Konfiguration.

X	R ^E
Azetidincarbonsäure	
–	D [86], CHMe(OH) [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86], CH(OH)–, [86]
Prolin CH ₂	D [45], Me [45, 117, 118], Allyl [43, 45, 118, 127], Ph [45], PhS [45], Bn [45, 118], CH ₂ NMe ₂ [45], CH ₂ CO ₂ Me [45], CH ₂ CONMe ₂ [45], CHMe(OH) [45], CH <i>i</i> Bu(OH) [45], CMe ₂ (OH) [45], CMe(OH)CH ₂ CO ₂ Me [45], Ac [45], Bz [45], CO ₂ Me [45], H ₂ C=CH–TMS [340], CH(OH)–, [45], CH(OH)(CH ₂ NO ₂)–, [45], , [45], , [45], , [45], , [45], , [45], , [45], , [45]
Hydroxyprolin CHOAc	D [87], Me [87], Allyl [87], Bn [87], CHMe(OH) [87], CH(OH)–, [87]
Cystein S	CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89], CH(OH)–, [89]

Tabelle C. Beispiele zu den in Schema 6d aufgeführten Imidazolidin-, Oxazolidin- und Thiazolidin-Derivaten **3**, welche über Enolate mit exocyclischer Doppelbindung (Schema 6e links) alkyliert wurden. Man beachte, daß im Falle von Cystein nur dann befriedigende Ausbeuten erzielt werden können, wenn das Ringstickstoffatom mit einer Formylgruppe geschützt wird (siehe hierzu Lit. [104–109], die Diskussion in Lit. [111] sowie Schema 33, unten).



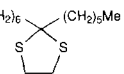
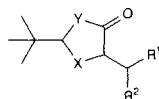
X	Y	R	R ^E
Serin			
O	NCHO	OMe	D [93], Me [93], Et [93], Allyl [93], Bn [93], CMe ₂ (OH) [93], Bz [93], C ₉ H ₁₉ [330], C ₁₅ H ₃₁ [330], CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₁₂ Me [330], CO(CH ₂) ₁₆ Me [341],  [341]
O	NCHO	OBn	C ₉ H ₁₉ [330]
O	NBn	OMe	CH <i>i</i> Pr(OH) [129]
Glycerinsäure			
O	O	S <i>i</i> Bu	D [93], Allyl [93], Bn [93], CMe ₂ (OH) [93], CHMe(OH) [93], CHPh(OH) [93], CH(CH=CHPh)(OH) [93], CMePh(OH) [93]
Cystein			
S	NCHO	OMe	Me [105–109], Et [106], Bn [106], Allyl [106], CH ₂ CO ₂ Me [106]
2,3-Diaminopropionsäure [342]			
NMe	NBoc	OMe	D [99], Me [99], Et [99], <i>i</i> Pr [99], Bu [99], Allyl [99], Bn [99], SPh [99], SePh [99], OH [99], CHRCH ₂ COCPh ₃ (R = Me, Ph) [255]

Tabelle D1. Produkte der Michael- und Radikal-Addition an **5** mit exocyclischer Doppelbindung. Die Herstellung der Acceptor-Verbindungen **5** ist in Schema 9a, b skizziert; einige dieser Verbindungen sind in Schema 10a oben gezeigt. Die neu eingeführten Substituenten sind mit R² bezeichnet. Ausgewählte Beispiele für Produkte dieses Typs findet man auch in Schema 12.



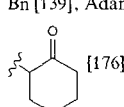
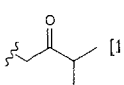
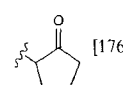
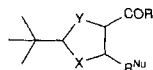
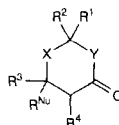
X	Y	R ¹	R ²
NBoc	NMe	H	Me [253], Bu [253]
NBoc	NMe	Me	Me [253], Et [253], Bu [253], Ph [253]
NBoc	NMe	Me	Et [253], Bu [253], Ph [253]
NBoc	NMe	Pr	Bu [253]
NCOPh	O	H	Me [139, 172], Pr [172], <i>i</i> Bu [139, 172], CH ₂ OMe [172], CH ₂ CO ₂ Me [172], C(Me)NO ₂ [343], (CF ₃) ₃ CF ₃ [172], Bn [139], Adamantyl [172], Tetra- <i>O</i> -acetylglucosyl [172], <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172],  [176],  [176],  [176]
NCOPh	NMe	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [139]
NCOMe	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
NCOBn	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
NCO(1-Naphthyl)	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
NCOOMe	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
NCOOPh	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
NCOOBn	O	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [172]
O	O	CO ₂ Et	Me [344], Et [344], Bu [344], <i>i</i> Bu [344], <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [344]
O	O	H	Bn [136], (CH ₂) ₂ Ph [136], <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ [136]

Tabelle D2. Produkte der Michael-Addition an **6** mit endocyclischer Doppelbindung. Die Herstellung von **6** ist in Schema 9c skizziert; einige dieser Verbindungen sind in Schema 10a unten gezeigt. So hergestellte Produkte findet man auch in Schema 12 und 14a (siehe auch Schema 15).



X	Y	R	R ^{Nu}
NMe	NBoc	OMe	Bu [99]
NMe	NBoc	Ph	Ph [99]
O	NCO ₂ Me	OMe	Bu [140]
S	NCO ₂ Me	OMe	
S	NCO ₂ Bn	OMe	Bu [104]

Tabelle D3. Produkte der Michael-Addition an **7** mit endocyclischer Doppelbindung. Die Herstellung von **7** ist in Schema 9d skizziert; einige dieser Verbindungen sind in Schema 10b gezeigt. Beispiele der hier aufgeführten Produkte findet man auch in Schema 12, 13 und 14b.



X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{Nu}
NAc	NMe	H	<i>t</i> Bu	H	H	Bu [147]
O	O	H	<i>t</i> Bu	CF ₃	H	Me [157], CD ₃ [157], Et [157], Pr [157], <i>i</i> Pr [157], Bu [157], <i>t</i> Bu [157], CH ₂ CH=CH ₂ [157], Ph [157], Bn [157]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Me	H	Me [152], CD ₃ [152], Et [152], Pr [152], Bu [152], Oct [152], Ph [152], CH ₂ CH=CH ₂ [152]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Me	Me	Me [153], Bu [153], Ph [153]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Me	Et	Me [153], Bu [153], Ph [153]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Me	Pr	Me [153], Bu [153]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Me		Me [153]
O	O	H	<i>t</i> Bu	Et	H	Me [152]
O	O	H	<i>t</i> Bu	CH ₂ OTBDMS	H	Bu [152]
O	O	H	<i>t</i> Bu		H	Me [179]
O	O	Me	<i>t</i> Bu	Me	H	Et [161, 162], Bu [161, 162]
O	O	H	Ph	H	H	Pr [244], Dec [244]
O	O	H	Ph	Me	H	Bu [244], Ph [244]

Tabelle D4. Strukturformeln der Produkte von Cycloadditionen (Diels-Alder-Reaktionen, [2 + 2]-Cycloadditionen) an 5–7 (Schema 9). Siehe auch Schema 10, 12 und 13.

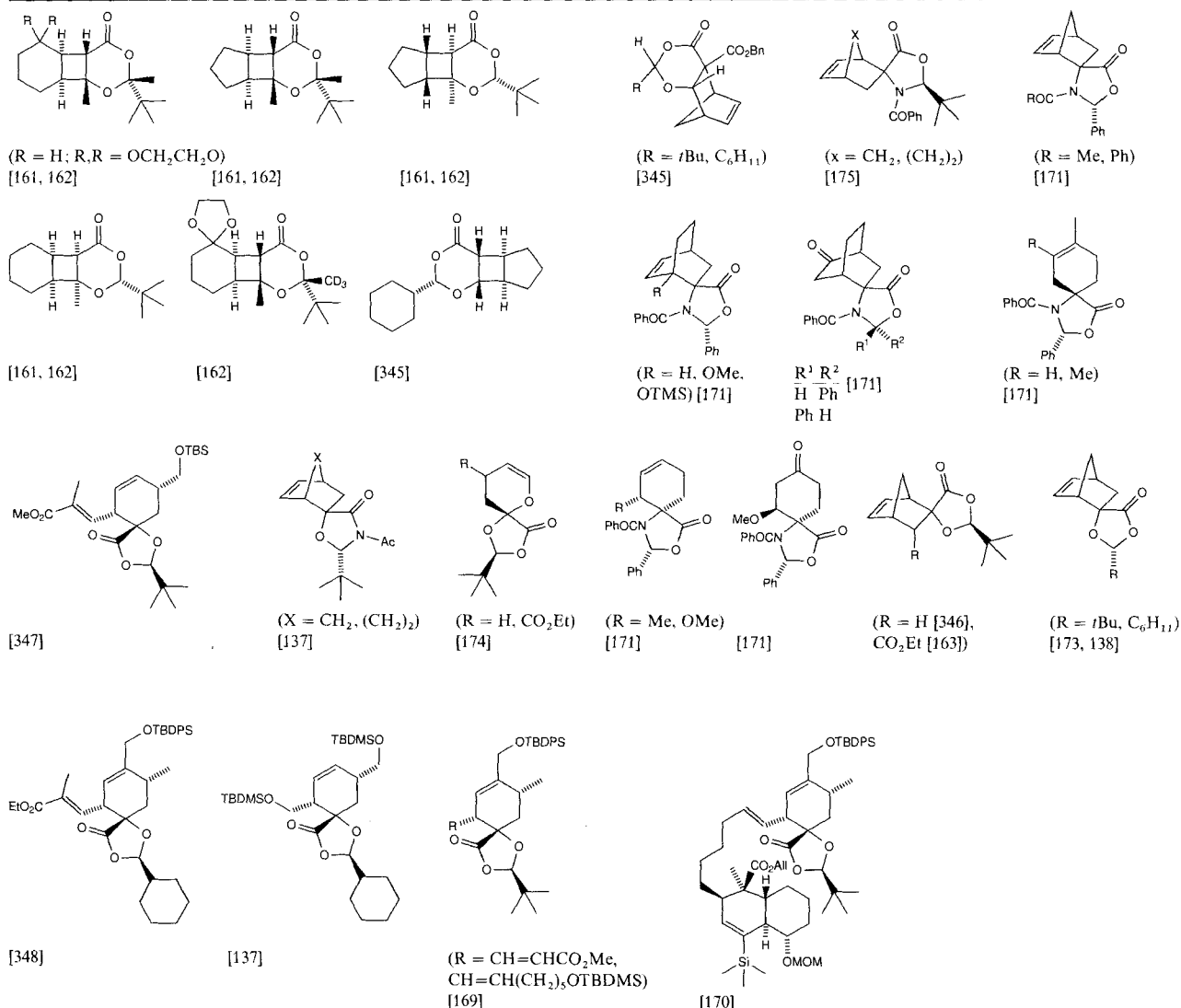
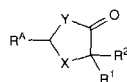


Tabelle E. Einige Produkte, welche durch Umsetzung der Enolate von Boc-BMI, von Z-BOX und von ähnlichen heterocyclischen Acetalen des Typs 11 (Schema 21, 23, 25 und 33) erhalten wurden. Die Produkte mit R¹ und R² ≠ H wurden meistens durch In-situ-Zweitalkylierung der monoalkylierten Produkte erhalten, ohne daß die Zwischenprodukte isoliert wurden (siehe Schema 26 und Text). Einige der so erhaltenen Verbindungen sind auch in Schema 24 gezeigt.



R ^A	X	Y	R ¹	R ²
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Allyl [240], Br [134], Bn [81], CH ₂ CN [240], CH ₂ CO ₂ Me [81], CHMe(OH) [258], CHEt(OH) [258], CH(OH)(C ₇ H ₁₅) [258], CH(Me)Ph [240], CH(Me)CH ₂ NO ₂ [240], (CH ₂) ₃ Ph [240], CH ₂ CH=CHMe [240], CH ₂ C(CO ₂ Me)=CH ₂ [240], (CH ₂) ₃ Cl [240], (CH ₂) ₄ Cl [240], (CH ₂) ₅ Cl [81], (CH ₂) ₅ ¹¹ CN [349], (CH ₂) ₅ ¹¹ CN [349], (CH ₂) ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu [254], CH(Me)CH ₂ CO ₂ Me [254], CH(Me)CH ₂ CO ₂ Et [254], CHRCH ₂ COCPh ₃ (R = Me, Ph) [255], 	H

Tabelle E. (Fortsetzung)

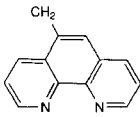
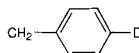
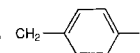
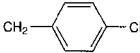
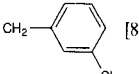
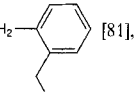
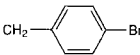
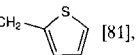
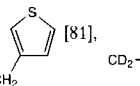
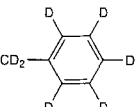
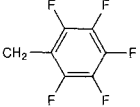
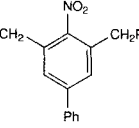
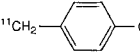
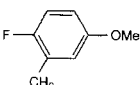
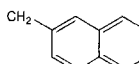
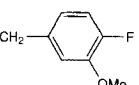
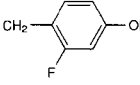
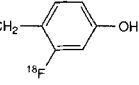
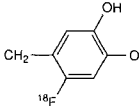
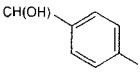
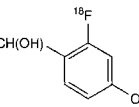
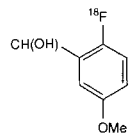
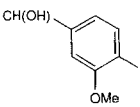
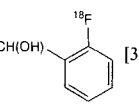
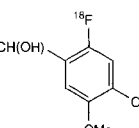
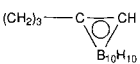
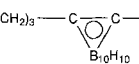
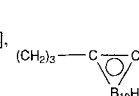
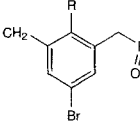
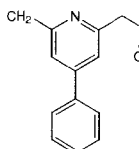
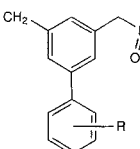
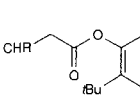
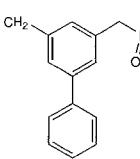
R ^A	X	Y	R ¹	R ²
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	 [350],  [81],  [81],  [81, 351],  [81],  [81],  [81, 240],  [81],  [81],  [81],  [81, 240],  [352],  [81],  [351],  [353],  [353],  [353],  [354],  [355],  [356],  [356],  [356],  [356],  [356],  [356],  [357],  [357],  [357],  (R = H, OAc) [352],  [352],  (R = H, 4-F, 4-Ph, 3-NHAc) [242],  (R = Me, Et, <i>i</i> Pr, Ph, Bn) [254]	H
<i>t</i> Bu	NMe	NBoc	Me [99]	H
<i>i</i> Pr	NBoc	NMe	 [242]	H

Tabelle E. (Fortsetzung)

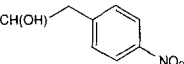

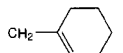

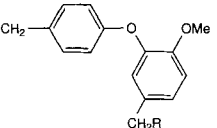
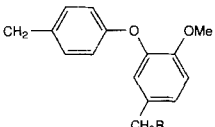
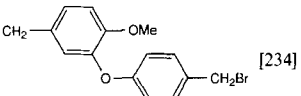
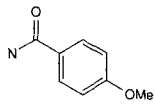
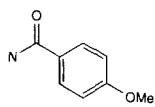
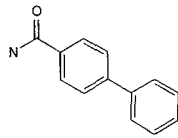
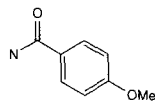
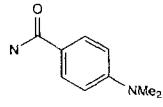
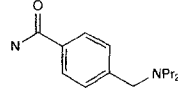
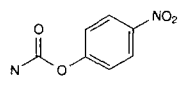
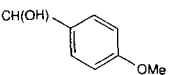
R ^A	X	Y	R ¹	R ²
<i>t</i> Bu [358]	NBz	NMe	Me [71, 224], <i>i</i> Pr [71, 224], Bu [71, 224], Allyl [359], (CH ₂) ₂ OH [240], (CH ₂) ₃ Br [360], (CH ₂) ₃ PO(OH) ₂ [361], Bn [71, 224],  [362]	H
<i>t</i> Bu	NZ	NMe	Me [71], <i>i</i> Pr [240], CH ₂ CO ₂ Me [240], CH ₂ CO ₂ Et [240], CH ₂ SiMe ₃ [240], CHPh(OH) [71]	H
<i>t</i> Bu	NZ	NCH ₂ CO ₂ Et	Allyl [234],  [234], CH ₂ -  [234],  [234],  (R = Br, OH, OTBDPS) [234]	H
<i>t</i> Bu	NZ	NCH ₂ CO ₂ Et	Me [230, 232], Et [230, 232]	H
<i>t</i> Bu	NZ	NCH(Me)CO ₂ Me	Me [230, 232]	H
<i>t</i> Bu	NZ	NCH ₂ CO-Gly-OMe	Me [234], Bn [234],  (R = Br, OH, OTBDPS) [234],  [234]	H
<i>t</i> Bu		NMe	Me [71]	H
<i>i</i> Pr	NBz	NMe	Me [71]	H
<i>i</i> Pr		NMe	Me [71]	H
<i>i</i> Pr		NMe	Me [71]	H
<i>t</i> Bu	NCHO	O	Me [82]	H
<i>t</i> Bu	NCO <i>t</i> Bu	O	Me [82]	H
<i>t</i> Bu	NBz	O	Me [82], Bu [82], Bn [82]	H
<i>t</i> Bu		O	Me [82]	H
<i>t</i> Bu		O	Me [82], Et [82], Allyl [82], Bn [82]	H
<i>t</i> Bu		O	Me [82], Et [82]	H
<i>t</i> Bu	NCO ₂ Ph	O	Me [82], Allyl [82], Bn [82]	H
<i>t</i> Bu		O	Me [82]	H
Ph	NBoc	O	Me [247],  [247]	H

Tabelle E. (Fortsetzung)

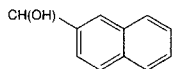
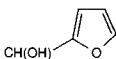
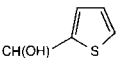
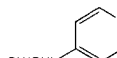
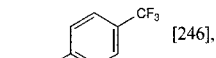
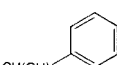
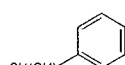
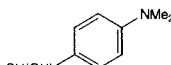
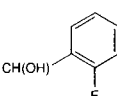
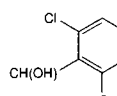
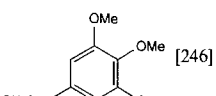

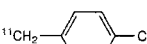
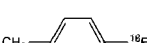
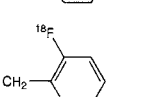
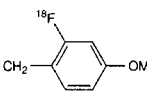
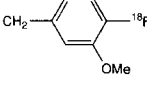
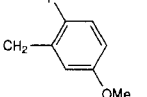
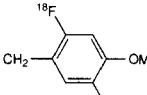
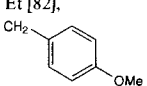
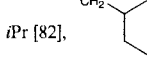
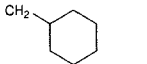
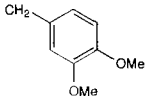
R ^A	X	Y	R ¹	R ²
<i>t</i> Bu [363]	NZ	O	CH(OH)Et [246], CH(OH) <i>i</i> Pr [246], CH(OH)Ph [246],  [246], CH(OH)C ₁₀ H ₂₁ [246], CH(OH)C ₁₃ H ₂₇ [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246],  [246]	H
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Me [81], Et [81], CH ₂ <i>i</i> Pr [81], Bn [81], CD ₂ C ₆ D ₅ [81]	D
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Me	 [351],  [259, 351],  [356],  [356],  [356],  [356],  [356],  [356], Allyl [240] (CH ₂) ₂ Cl (CH ₂) ₄ Cl (CH ₂) ₅ Cl Et [82],  [82],  [82], Et [82], <i>i</i> Pr [82], Bn [82],  [82]
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Et	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Et [81]	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Me [81], Et [81]	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Me [81]	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Me	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe	Bn	
<i>t</i> Bu	NBoc	NMe		

Tabelle E. (Fortsetzung)

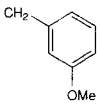
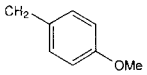
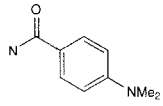
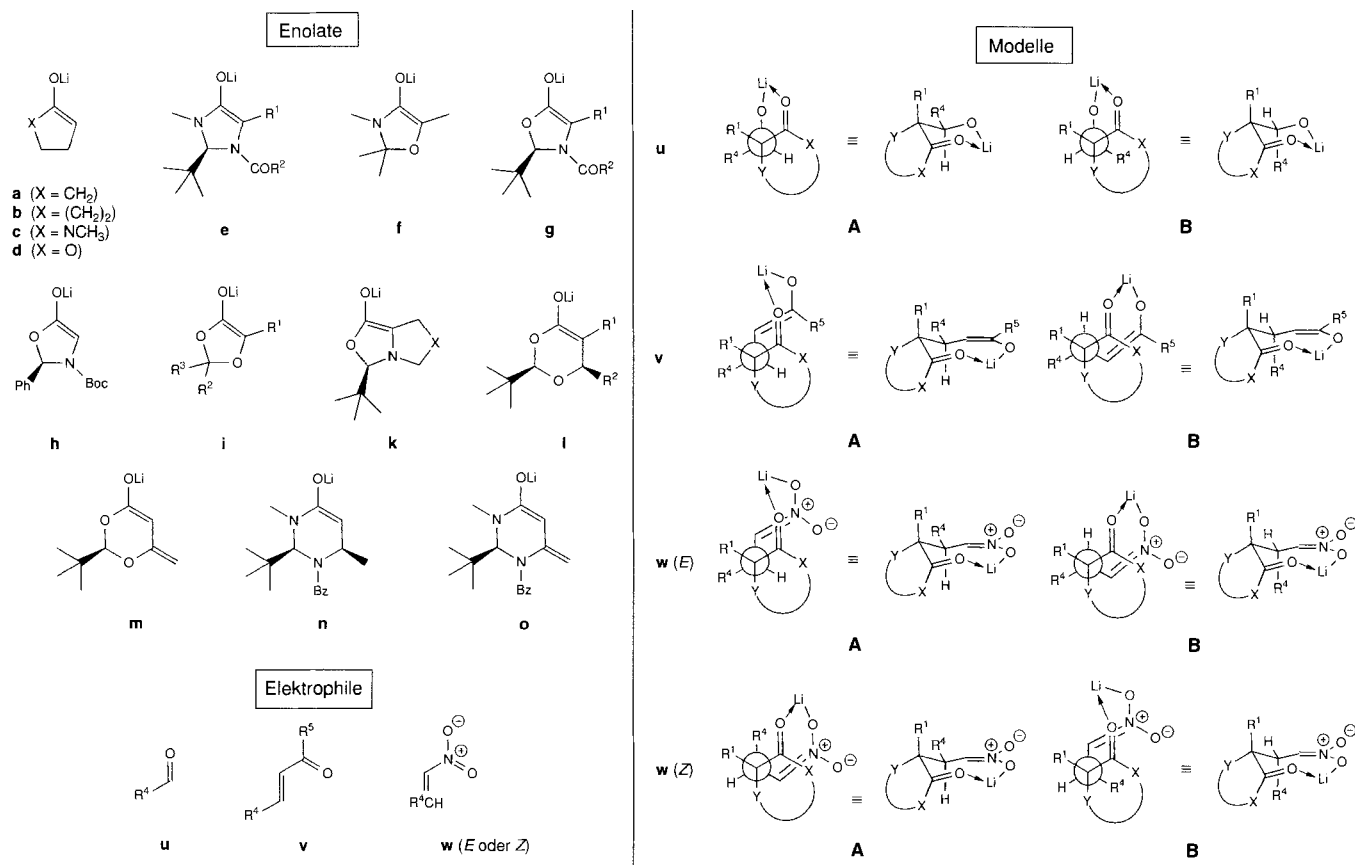
R ^A	X	Y	R ¹	R ²
<i>t</i> Bu	NBz	O	Me	Et [82],  [82]
<i>t</i> Bu	NBz	O	Bn	 [82]
<i>t</i> Bu		O	Me	Allyl [82]
<i>t</i> Bu	NCO ₂ Ph	O	Me	Et [82], Bn [82], Allyl [82]

Tabelle F. Stereochemischer Verlauf der Aldoladdition und der Michael-Addition von cyclischen Enolaten **a–o** an Aldehyde **u** bzw. an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen **v** und Nitroolefine **w** [364]. Die Modelle rechts zeigen die Zwischenprodukte der Addition, wobei jeweils die Newman-Projektion und das Zimmerman-Traxler-Bild aufgeführt sind. Im Fall **A** sind die Substituenten R⁴ jeweils äquatorial und im Fall **B** axial in den in der Sesselkonformation dargestellten Addukten angeordnet (siehe die Diskussion im Text und Schema 29e).



R ¹	Enolat R ²	R ³	X	Elektrophil R ⁴	R ⁵	Konfig.	Modell	Selektivität [a]	Lit.
a				u	Aryl		A	++	[22, 39, 366, 367]
a				w	Me	(<i>E</i>)	A	++	[368]
a				w	Me	(<i>Z</i>)	B	++	[368]
b				u	Aryl		A	+++	[22, 39, 366, 367]
b				w	Me	(<i>E</i>)	A	++	[368]
b				w	Me	(<i>Z</i>)	B	++	[368]

Tabelle F. (Fortsetzung)

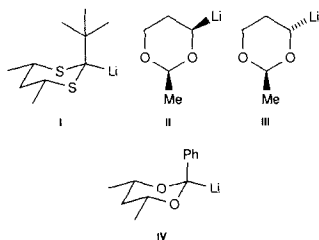
	R ¹	Enolat R ²	R ³	X	Elektrophil R ⁴	R ⁵	Konfig.	Modell	Selektivität [a]	Lit.
c					v	Me		B	+ bis + + +	[369]
c					v	Alkyl	Alkyl	B	+ +	[369]
d					u	Aryl		A	+	[370]
e	H	Ph			u	Alkyl		B	+ + +	[71]
e	H	Ph			u	Aryl		B	+ + +	[71]
e	(CH ₂) ₂ SMe	Ph			u	Alkyl		B	+ + +	[71]
e	(CH ₂) ₂ SMe	Ph			u	Aryl		B	+ + +	[71]
e	H	OrBu			u	Alkyl		B	+ bis + + +	[134, 258]
e	H	OrBu			v	Alkyl	OAlkyl	A	+ +	[254]
e	H	OrBu			v	Alkyl, Aryl	OArlyl	A	+ + +	[254]
e	H	OrBu			w	Me	(E)	B	+ +	[240, 318]
f					u	Aryl		A	+	[302]
g	(CH ₂) ₂ SMe	Ph			u	Me		B	+ + +	[71]
g	H	OBn			u	Alkyl, Aryl		B	+ + +	[246]
h					u	Aryl		B	+ + +	[247]
i	Me	H	H		u	Alkyl, Aryl		A	+	[302]
i	Me	Me	Me		u	Alkyl, Aryl		A	+	[302]
i	Me	tBu	H		u	Alkyl		B	+ bis + +	[43, 47]
i	Me	tBu	H		u	Aryl		B	+ bis + + +	[43, 47]
i	Me	tBu	H		w	Me	(E)	A	+ + +	[123]
i	Me	tBu	H		w	Me	(E)	A	+	[123]
i	Ph	tBu	H		w	Me	(E)	A	+ + +	[123]
i	CH ₂ CO ₂ Li	tBu	H		w	Me	(E)	A	+ +	[123]
k				–	u	Me		A	+ + +	[45]
k				–	u	Aryl		A	+ +	[86]
k				CH ₂	u	Alkyl, Aryl		A	+ + +	[86]
k				S	u	Aryl		A	+ + +	[89]
l	H	Me			u	Alkyl		A	+ bis + +	[178, 280]
l	H	Me			u	Aryl		A	+ +	[280]
l	H	CF ₃			u	Alkyl		A	+ + +	[293]
m					u	Alkyl		A	+ + +	[264, 265]
n					u	Alkyl, Aryl		A	+	[143]
o					u	Me		B	+	[143]
o					u	Aryl		B	+ + +	[143]

[a] +: <60% ds; ++: 60–80% ds; +++: > 80% ds.

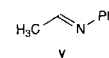
- [1] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, London, 1969; P. R. Schreiner, P. von R. Schleyer, R. K. Hill, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1849–1854.
- [2] S. E. Godtfredsen, J. P. Obrecht, D. Arigoni, *Chimia* **1977**, 31, 62–63; S. E. Godtfredsen, Dissertation Nr. 6243, ETH, Zürich, 1978.
- [3] D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York, 1965, S. 85–135; an ähnlichen Systemen trat mit anderen Basen Inversion der Konfiguration, d. h. Racemisierung ohne Verlust des Deuteriumatoms in protischem Medium auf; hierfür schlug Cram die Bezeichnung „geführte Tour“ (conducted tour mechanism) vor.
- [4] Von Ramig et al. wurde zuerst postuliert, daß die erwähnte Decarboxylierung unter Inversion der Konfiguration verläuft: L. A. Rozov, K. Ramig, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4501–4504; K. Ramig, L. Broekunier, P. W. Rafalko, L. A. Rozov, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 254–255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 222–223. Kürzlich zeigten Schurig et al. allerdings, daß nicht Inversion, sondern Retention der Konfiguration auftritt: V. Schurig, M. Juza, B. S. Green, J. Horakh, A. Simon, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1814–1816; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1680–1682. Eine mechanistische Diskussion über stereoselektive Decarboxylierungen, C–C-Spaltungen und Umprotonierungen dieser Art findet man im klassischen Lehrbuch von D. J. Cram [3].

- [5] M. Schlosser, *Struktur und Reaktivität polarer Organometalle*, Springer, Berlin, 1973; „Sind polare Organometallverbindungen „Carbanionen“? Der Einfluß des Gegenions auf Struktur und Energie von Organoalkalimetallverbindungen“: C. Lambert, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1187–1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1129–1140.
- [6] R. E. Gawley, Q. Zhang, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6077–6088.
- [7] W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1201–1202.
- [8] „The Homoaldol Reaction, or How to Overcome Problems of Regio- and Stereoselectivity“: D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 930–946; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932–948; A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6097–6108.
- [9] Ein exzellenter Überblick über neuere Arbeiten auf diesem Gebiet: „Mechanistic Aspects of Polar Organometallic Chemistry“: *Tetrahedron* **1994**, 50, 5845–6128. Einige Arbeiten aus unserer Gruppe siehe Lit. [10–12].
- [10] D. Seebach, W. Wykypiel, W. Lubosch, H.–O. Kalinowski, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3100–3102.
- [11] D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 1–13.
- [12] I. M. P. Huber, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1944–1954.

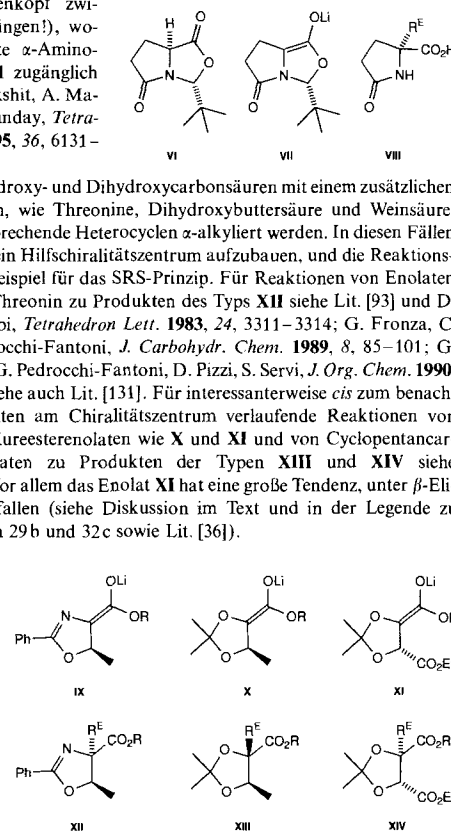
- [13] Die diastereoselektive Bildung solcher metallorganischer Derivate wurde z. B. an Li-Dithianen wie **I**, (Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur-Containing Reagents): B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357–402; A. G. Abatjoglou, E. L. Eliel, L. F. Kuyper, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8262–8269; R. Amstutz, D. Seebach, P. Seiler, B. Schweizer, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 59–60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 53–54; R. Amstutz, J. D. Dunitz, D. Seebach, *ibid.* **1981**, 93, 487–488 bzw. **1981**, 20, 465–466; „Synthetic Uses of the 1,3-Dithiane Grouping from 1977 to 1988”: P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7643–7677; A. Dondoni, *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry, Vol. 1*, JAI Press, London, **1993**, S. 1–49; „2-Lithio-1,3-dithiane”: M. Kolb in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2983–2989) und an lithiierten Dioxanen wie **II–IV** demonstriert (A. I. Meyers, A. L. Campbell, A. G. Abatjoglou, E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 43, 4159–4162; D. R. Cheshire in *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy, and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Vol. 3* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 193–205; S. D. Rychnovsky, K. Plzak, D. Pickering, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6799–6802).
- [14] Für Retention/Inversion benutzen wir die Definition von Claude Wintr: C. E. Wintner, *J. Chem. Educ.* **1987**, 64, 587–590.
- [15] D. Seebach, D. Wasmuth, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1007–1008; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 971. Nach unveröffentlichten Ergebnissen ist wahrscheinlich ein gemischtes Aggregat aus dem in Schema 2a gezeigten achiralen Enolat und dem chiralen Enolat für diesen Effekt verantwortlich: D. Wasmuth, Dissertation Nr. 7033, ETH, Zürich, **1982**.
- [16] T. Gees, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2640–2653.
- [17] Bücher über Namensreaktionen: H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der Organischen Chemie*, 5. neu bearbeitete und erweiterte Aufl. von W. Kunz und E. Nonnenmacher, Hüthig, Heidelberg, **1976**; „Organic Name Reactions”: *The Merck Index*, 10. Aufl. (M. Windholz), Merck & Co., Rahway (USA), **1983**, S. ONR1–ONR100; W. Uhl, A. Kyriatsoulis, *Namen- und Schlagwortreaktionen in der Organischen Chemie*, Vieweg, Braunschweig, **1984**; T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1994**; A. Hassner, C. Stumer, *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, New York, **1994**.
- [18] B. Beagley, M. J. Betts, R. G. Pritchard, A. Schofield, R. J. Stoodley, S. Vohra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 924–925.
- [19] T. Kawabata, T. Wirth, K. Yahiro, H. Suzuki, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10809–10810.
- [20] „Memory of Chirality”: T. Kawabata, K. Fuji, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, 52, 589–595. In diesem Beitrag sind noch einige weitere Beispiele für Reaktionen dieser Art erwähnt.
- [21] „Crystal Structures and Stereoselective Reactions of Organic Lithium Derivatives”: D. Seebach, *Proceedings of The Robert A. Welch Foundation Conference on Chemical Research, XXVII Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry*, Houston, TX, **1984**, S. 93–145.
- [22] „Struktur und Reaktivität von Lithiumenolaten, vom Pinakolon zur selektiven C-Alkylierung von Peptiden – Schwierigkeiten und Möglichkeiten durch komplexe Strukturen”: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654.
- [23] „Enantioselective Aldol und Michael Additions of Achiral Enolates in the Presence of Chiral Lithium Amides and Amines”: E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271–1290.
- [24] „Zur Struktur der Lithiumverbindungen von Sulfonen, Sulfoximiden, Sulfoxiden, Thioethern und 1,3-Dithianen, Nitrilen, Nitroverbindungen und Hydrazonen”: G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 286–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 277–297; „Carbanions of Alkali and Alkaline Earth Cations: (i) Synthesis and Structural Characterization”: P. G. Williard in *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–47.
- [25] „Structures of Lithium Enolates and Phenolates in Solution”: L. M. Jackman, J. Bortiatynski in *Advances in Carbanion Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: V. Snieckus), JAI Press, Greenwich, **1992**, S. 45–87.
- [26] „How We Stumbled Into Peptide Chemistry”: D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 59–66.
- [27] „Some Effects of Lithium Salts, of Strong Bases, and of the Cosolvent DMPU in Peptide Chemistry, and Elsewhere”: D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods, Vol. 7* (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), Verlag Helvetica Chimica Acta/VCH, Basel/Weinheim, **1995**, S. 1–178.



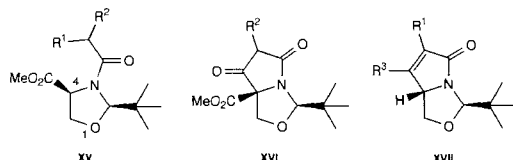
- [28] „Solution Structures of Lithium Dialkylamides and Related N-Lithiated Species: Results from ^6Li – ^{15}N Double Labeling Experiments”: D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227–234.
- [29] T. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1373–1393.
- [30] E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 891–900.
- [31] Die wegweisenden Arbeiten von Heathcock, Masamune und Evans sind z. B. in den folgenden Übersichtsartikeln behandelt: „Stereoselective Aldol Reactions with α -Unsubstituted Chiral Enolates”: M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24–37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24–37; „Recent Developments in Stereoselective Aldol Reactions”: M. Braun in *Advances in Carbanion Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: V. Snieckus), JAI Press, Greenwich, **1992**, S. 177–247. Siehe auch Lit. [227].
- [32] „Titanium and Zirconium Derivates in Organic Synthesis. A Review with Procedures”: D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods, Vol. 3* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle + Sauerländer, Aarau, sowie Wiley, New York, **1983**, S. 217–353.
- [33] M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.
- [34] M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489–2498; M. A. Walker, C. H. Heathcock, *ibid.* **1991**, 56, 5747–5750; D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047–1049.
- [35] I. Kuwajima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3257–3258.
- [36] „Starke ungeladene Stickstoffbasen”: R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 1214–1226; R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2435–2454.
- [37] T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1837–1843.
- [38] T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1543–1545; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1481–1482; *ibid.* **1993**, 32, 716–717; D. Seebach, O. Bezençon, B. Jaun, T. Pietzonka, J. L. Matthews, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 588–608.
- [39] „The Directed Aldol Reaction”: T. Mukaiyama in *Organic Reactions, Vol. 28* (Hrsg.: W. G. Dauben), Wiley, New York, **1982**, S. 203–331.
- [40] „Enantiomerenreine Naturstoffe und Pharmaka aus billigen Vorläufern (Chiral Pool). – Zur Frage der chiralen ökonomischen und ökologischen Totalsynthese”: D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* **1976**, 24, 415–418.
- [41] Eine erste Anwendung dieses Prinzips wurde unabhängig von G. Fráter [42] und uns [43] publiziert.
- [42] G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4221–4224.
- [43] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2704–2708.
- [44] Ursprünglich haben wir den Ausdruck „Selbstreproduktion der Chiralität“ oder „von Chiralitätszentren“ benutzt [45–48]. Vladimir Prelog hat uns dann aber ins Gewissen geredet und überzeugt, daß man den Ausdruck „Selbstreproduktion“ für lebende Organismen vorbehalten sollte.
- [45] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390–5398.
- [46] R. Naef, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1930–1936.
- [47] „ α -Alkylation of α -Heterosubstituted Carboxylic Acids without Racemization. EPC-Syntheses of Tertiary Alcohols and Thiols”: D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313–1324.
- [48] „EPC Syntheses with C–C Bond Formation via Acetals and Enamines”: D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in *Modern Synthetic Methods, Vol. 4* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1986**, S. 125–259.
- [49] Viele Leute nennen ein solches Keton prochiral. Vladimir Prelog weist allerdings immer wieder darauf hin, daß diese Bezeichnung unsinnig, weil nicht sauber strukturell definiert, ist (siehe auch Schema 5 in Lit. [48]). So wäre z. B. das Imin **V** prochiral, wenn von der Addition eines nucleophilen Alkylierungsreagens wie einer Grignard-Verbindung die Rede ist, aber nicht prochiral bezüglich einer Reduktion oder Hydrierung. Für die korrekte Anwendung und Definition des Begriffs „Prochiralitätszentrum“ und anderer stereochemischer Begriffe siehe die Glossare in: E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**; „Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry”: G. Helmchen in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1995**, S. 1–74; „Principles of Asymmetric Synthesis”: R. E. Gawley, J. Aubé in *Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 12* (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon, Oxford, **1996**.
- [50] Unter Säurekatalyse [51] oder Ru-katalysiert [52] wurden aus Milch- sowie Mandelsäure und Alkylaryl- oder anderen unsymmetrischen Ketonen auch 2,2-disubstituierte 1,3-Dioxolan-4-one hergestellt. Umsetzungen der zugehörigen Enolate erwiesen sich aber – erwartungsgemäß – als nicht sehr stereoselektiv [51]! Im Falle von Michael-Additionen an Dioxinone sind dagegen die Diastereoselektivitäten auch dann noch hoch, wenn am Acetalzentrum eine *t*Bu- und eine Me-Gruppe oder der von Menthon abgeleitete Sechsering stehen. Siehe hierzu die Arbeiten von Lange et al. [160–162], Kaneko et al. [238] sowie Lit. [302].
- [51] A. Greiner, J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1897–1900; J.-Y. Ortholand, N. Vicart, A. Greiner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1880–1884.



- [52] M. Neveux, B. Seiller, F. Hagedorn, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 451, 133–138.
- [53] „Spezifikation der molekularen Chiralität“: R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385–415.
- [54] „Grundlagen des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision“: V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 567–583.
- [55] „Spezifikation des sterischen Verlaufs von asymmetrischen Synthesen“: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654–660.
- [56] Siehe Schema 2c–e und Lit. [212–218].
- [57] F. Gorla, L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 690–697; D. Seebach, T. Sommerfeld, Q. Jiang, L. M. Venanzi, *ibid.* **1994**, 77, 1313–1330; siehe auch Kapitel II.4.2 in Lit. [27].
- [58] Die BASF AG hat uns großzügig Pivalaldehyd faßweise zur Verfügung gestellt, wofür wir uns auch hier bedanken möchten.
- [59] Eine Bezugsquelle für größere Mengen an Pivalaldehyd ist Shell Chemicals.
- [60] Es ist wahrscheinlich, daß Umwandlungen beschrieben sind, bei denen eine Selbstregeneration von Stereozentren stattfindet. Uns sind jedoch keine Publikationen bekannt, in denen dieses Syntheseprinzip schon früher als solches erkannt, explizit formuliert und systematisch angewendet worden wäre.
- [61] Für neuere Arbeiten über den stereoselektiven Aufbau von tertiären Zentren siehe auch: S. V. Frye, E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 484–489, zit. Lit.; T. Harder, T. Löhl, M. Bolte, K. Wagner, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7365–7368, zit. Lit.; B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 96–97, zit. Lit.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84–86, zit. Lit.; B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6117–6128, zit. Lit. Auf die besonderen Probleme des stereoselektiven Aufbaus von quartären Zentren geht S. F. Martin ein: „Methodology for the Construction of Quaternary Carbon Centers“: S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 419–460.
- [62] „Structure and Reactivity of Five- and Six-Ring N,N-, N,O-, and O,O-Acetals: A Lesson in Allylic 1,3-Strain ($A^{1,3}$ Strain)“: D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitz, M. Gautschi, B. Herradon, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzke, A. Mourino, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravittles, E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 913–934, zit. Lit.
- [63] R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135–143.
- [64] D. Seebach, J. D. Aebi, R. Naef, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144–154.
- [65] „(2*R*,5*S*)- and (2*S*,5*S*)-1-Benzoyl-2-*t*-butyl-3,5-dimethyl-1,3-imidazolidin-4-one“: A. Studer, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 306–308.
- [66] „(2*S*,4*S*)-3-Benzoyl-2-*t*-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one“: A. R. Sting, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 308–309.
- [67] „(R,R)- and (S,S)-2-*t*-Butyl-5-methyl-1,3-dioxolan-4-one“: A. R. Sting, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 931–933.
- [68] „Chirale Cyclische Acetale in der Synthese“: H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 1212–1217; J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 19–24.
- [69] Bei der säurekatalysierten Cyclisierung des entsprechenden Alaninderivates zum Imidazolidinon **1** ($R^A = t\text{Bu}$, $R = \text{Me}$, $X = Y = \text{NH}$) entsteht ein 1:1-Gemisch aus *cis*- und *trans*-Produkt. Dieses kann dadurch getrennt werden, daß das *cis*-Isomere unter milden Bedingungen an N1 *tert*-Butoxy-carbonyliert wird und das ungeschützte *trans*-Isomer zurückbleibt: siehe Abschnitt 7 und Lit. [235].
- [70] D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243–1250.
- [71] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 237–261.
- [72] A. K. Beck, D. Seebach, *Chimia* **1988**, 42, 142–144.
- [73] D. Seebach, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 2342–2349.
- [74] D. Seebach, M. A. Maestro, M. Seikow, A. Neidlein, F. Sternfeld, G. Adam, T. Sommerfeld, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2112–2118; D. Seebach, M. A. Maestro, M. Seikow, G. Adam, S. Hintermann, A. Neidlein, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 701–717.
- [75] Zu Herstellung und Umsetzungen von Dioxolanonen, die sich von chiralen α -Hydroxysäuren und Acetaldehyd, Isobutyraldehyd, Benzaldehyd, Cyclohexancarboxaldehyd, Aceton, 2-Hexanon, Acetophenon und Pivalophenon ableiten, siehe Lit. [51, 52, 76–79].
- [76] H. Moorlag, R. M. Kellogg, M. Kloosterman, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Shoemaker, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5878–5881.
- [77] A. Greiner, J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2135–2138.
- [78] N. Chapel, A. Greiner, J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1441–1442.
- [79] N. Vicart, J.-Y. Ortholand, G. Y. Emeric, A. Greiner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3917–3918.
- [80] Bezüglich der Konfiguration an neu gebildeten Chiralitätszentren in der 1'-Position (Addition an Aldehyde und Michael-Acceptoren) ist die Selektivität im allgemeinen geringer. Für hoch diastereoselektive Reaktionen chiraler, von Glycin abgeleiteter Enolate unter Bildung zweier neuer stereogener Zentren siehe Abschnitt 9.3 und Schema 29e.
- [81] D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215–1232.
- [82] D. Seebach, T. Gees, F. Schuler, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 785–799; *ibid.* **1994**, 529.
- [83] A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 217–222.
- [84] E. Vedejs, S. C. Fields, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11612–11613; E. Vedejs, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3028–3034.
- [85] T. M. Zydowsky, E. de Lara, S. G. Spanton, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5437–5439.
- [86] D. Seebach, T. Vettiger, H.-M. Müller, D. A. Plattner, W. Petter, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 687–695.
- [87] T. Weber, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 155–161.
- [88] Im Falle von Hydroxyprolin wäre keine SRS nötig, weil diese Aminosäure ein zweites stereogenes Zentrum enthält.
- [89] D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3315–3318; *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1650–1661.
- [90] Siehe zu diesem Problemfall auch die Diskussionen in den Abschnitten 9.2 und 9.4 sowie Schema 28 und 33.
- [91] Der aus Pyroglutaminsäure und Pivalaldehyd zugängliche Bicyclus **VI** liefert beim Deprotonieren mit LHMS nicht das Amidienolat (Deprotonierung an der α -Carbonyl-CH₂-Gruppe), sondern das Esterenolat **VII** (neues sp²-Zentrum am Brückenkopf zwischen zwei Fünfringen!), wodurch α -verzweigte α -Aminosäurederivate **VIII** zugänglich werden. D. K. Dikshit, A. Maheshwari, S. K. Panday, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 6131–6134.
- [92] Auch Amino-, Hydroxy- und Dihydroxycarbonsäuren mit einem zusätzlichen Chiralitätszentrum, wie Threonine, Dihydroxybuttersäure und Weinsäure, können über entsprechende Heterocyclen α -alkyliert werden. In diesen Fällen ist es nicht nötig, ein Hilfschiralitätszentrum aufzubauen, und die Reaktionssequenz ist kein Beispiel für das SRS-Prinzip. Für Reaktionen von Enolaten des Typs **IX** aus Threonin zu Produkten des Typs **XII** siehe Lit. [93] und D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3311–3314; G. Fronza, C. Fuganti, G. Pedrocchi-Fantoni, *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 85–101; G. Fronza, A. Mele, G. Pedrocchi-Fantoni, D. Pizzi, S. Servi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6216–6219; siehe auch Lit. [131]. Für interessanterweise *cis* zum benachbarten Substituenten am Chiralitätszentrum verlaufende Reaktionen von Dioxolancarbonsäureesterenolaten wie **X** und **XI** und von Cyclopentancarbonsäureesterenolaten zu Produkten der Typen **XIII** und **XIV** siehe Lit. [62, 93–98]. Vor allem das Enolat **XI** hat eine große Tendenz, unter β -Eliminierung zu zerfallen (siehe Diskussion im Text und in der Legende zu Schema 6, Schema 29b und 32c sowie Lit. [36]).

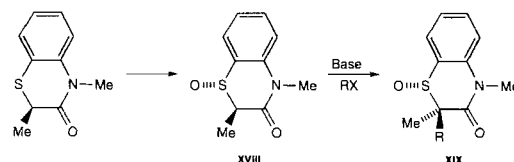


- [105] G. Pattenden, S. M. Thom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1629–1636.
 [106] G. Pattenden, S. M. Thom, M. F. Jones, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2131–2138.
 [107] G. C. Mulqueen, G. Pattenden, D. A. Whiting, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5359–5364.
 [108] R. J. Boyce, G. C. Mulqueen, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705–5708.
 [109] R. J. Boyce, G. Pattenden, *Synlett* **1994**, 587–588.
 [110] R. Parthasarathy, B. Paul, W. Korytnyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6634–6643; P. N. Confalone, G. Pizzolotto, E. G. Baggiolini, D. Lollar, M. R. Uskokovic, *ibid.* **1977**, *99*, 7020–7026; L. Szilágyi, Z. Györgydeák, *ibid.* **1979**, *101*, 427–432; Z. Györgydeák, M. Kajtár-Peredy, J. Kajtár, M. Kajtár, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 927–934; E. Poetsch, M. Casutt, *Chimia* **1987**, *41*, 148–150; Z. Györgydeák, J. Kajtár, M. Kajtár, M. Kajtár-Peredy, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 281–286.
 [111] Die in Schema 6e angedeuteten Eliminierungen können nicht entlang der optimalen Trajektorie verlaufen (Bürgi-Dunitz-Regel) und sind, um eine andere Terminologie zu verwenden, als retro-5-endo-trig-Prozesse „Baldwin-verbieten“: a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736; b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. I. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *ibid.* **1976**, 736–738; c) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846–3852; d) J. E. Baldwin, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 233–235; e) J. D. Dunitz, *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, **1979**; f) „Stereochemical Effects in Organic Chemistry“: P. Deslongchamps, *Organic Chemistry Series*, Vol. 1 (Hrsg.: J. E. Baldwin), Pergamon, Oxford, **1983**; g) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereochemical Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, **1983**; h) „From Crystal Statics to Chemical Dynamics“: H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153–161; i) *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2924–2926; j) *Acta Crystallogr. Sect. B* **1988**, *44*, 445–448; k) H. B. Bürgi, K. C. Dubler-Stuedle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4953–4957, 7291–7299; l) H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation, Vol. 1 + 2*, VCH, Weinheim, **1994**; m) J. D. Dunitz, *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**.
 [112] Auch im Falle der Cyclisierung von Derivaten des Typs **XV** ($R^1 = CO_2Et$; $R^2 = H, Me, Ph$) mit Base findet der Angriff wie erwartet *trans* zur *t*Bu-Gruppe statt (\rightarrow **XVI**). Mit anderen Substituenten in **XV** ($R^1 = H, R^2 = CN$; $R^1 = Ph, R^2 = H$) entstehen Produkte vom Typ **XVII** ($R^3 = NH_2$ bzw. OH), zu deren Bildung vor der Cyclisierung die Epimerisierung an C4 zum *trans*-Isomer von **XV** eintreten muß. M. D. Andrews, A. Brewster, M. G. Moloney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1477–1478.



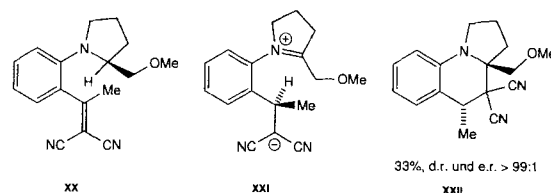
- [113] A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2243–2246.
 [114] J. D. Aebi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1507–1518.
 [115] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, J. A. Lawson, S. R. Turner, D. W. Harris, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 536–541.
 [116] M. G. Hinds, J. H. Welsh, D. M. Brennand, J. Fisher, M. J. Glennie, N. G. J. Richards, D. L. Turner, J. A. Robinson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1777–1789.
 [117] A. K. Beck, S. Blank, K. Job, D. Seebach, T. Sommerfeld, *Organic Syntheses* **1995**, *72*, 62–73.
 [118] M. J. Genin, P. W. Baures, R. L. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4967–4968.
 [119] M. Chaari, A. Jenhi, J.-P. Lavergne, P. Viallefond, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, C10–C13.
 [120] M. Gander-Coquoz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 224–236.
 [121] B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5039–5054.
 [122] R. C. F. Jones, A. K. Crockett, D. C. Rees, I. H. Gilbert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1661–1664.
 [123] G. Calderari, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1592–1604.
 [124] R. K. Boeckman, Jr., S. K. Yoon, D. K. Heckendorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682–9684.
 [125] T. Ogawa, H. Niwa, K. Yamada, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1571–1578.
 [126] K. Krohn, A. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 167–174.
 [127] R. M. Williams, T. Glinka, E. Kwast, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5927–5929.
 [128] K. Krohn, I. Hamann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 949–953.
 [129] E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677–10678.
 [130] H. Uno, J. E. Baldwin, A. T. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2139–2140.
 [131] T. Sunazuka, T. Nagamitsu, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Omura, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302–5302.
 [132] „Capto-dative Substituenteneffekte bei der Synthese mit Radikalen und Radikophilen“: H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 982–997; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 917–932.
 [133] J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104–1114.

- [134] C. P. Schickli, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 655–668.
 [135] „Centenary Lecture. The Pursuit of Selectivity in Radical Reactions“: A. L. J. Beckwith, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 143–151.
 [136] A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7871–7882.
 [137] W. R. Roush, A. P. Essensfeld, J. S. Warmus, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7305–7308.
 [138] W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380–3387.
 [139] A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1087–1088; siehe auch Lit. [175].
 [140] G. Stucky, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2365–2375.
 [141] E. Juaristi, D. Quintana, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2553–2557.
 [142] E. Juaristi, J. Escalante, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2396–2398.
 [143] P. Murcr, B. Rheiner, E. Juaristi, D. Seebach, *Heterocycles* **1994**, *39*, 319–344.
 [144] P. M. Hardy, D. J. Samworth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1954–1960.
 [145] J. P. Konopelski, K. S. Chu, G. R. Negrete, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1355–1357.
 [146] G. R. Negrete, J. P. Konopelski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 105–108.
 [147] K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, F. J. Lakner, N.-T. Woo, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1800–1812.
 [148] K. S. Chu, J. P. Konopelski, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9183–9190.
 [149] „Enantioselective Synthesis of α -Substituted and α,β -Disubstituted β -Amino Acids via Chiral Derivatives of 3-Aminopropionic Acid“: E. Juaristi, D. Seebach in *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi), VCH, Weinheim, im Druck.
 [150] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1147–1152; M. Bruncko, D. Crich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7921–7923.
 [151] „Biological-Chemical Preparation of 3-Hydroxycarboxylic Acids and Their Use in EPC-Syntheses“: D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann in *Workshop Conferences Hoechst, Vol. 17: Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations* (Hrsg.: W. Bartmann, K. B. Sharpless), VCH, Weinheim, **1987**, S. 85–126.
 [152] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4763–4772.
 [153] W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2429–2438.
 [154] Y. Noda, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2137–2145.
 [155] A. K. Beck, M. Gautschi, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 291–295.
 [156] M. Gautschi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1061–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1083–1085.
 [157] M. Gautschi, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 565–579.
 [158] D. Seebach, U. Gysel, K. Job, A. K. Beck, *Synthesis* **1992**, 39–40.
 [159] A. K. Beck, A. Brunner, V. Montanari, D. Seebach, *Chimia* **1991**, *45*, 379–382.
 [160] G. L. Lange, M. G. Organ, M. R. Roche, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6000–6002.
 [161] G. L. Lange, M. G. Organ, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425–1428.
 [162] M. G. Organ, R. D. J. Froese, J. D. Goddard, N. J. Taylor, G. L. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3312–3323.
 [163] G. Kneer, J. Mattay, G. Raabe, C. Krüger, J. Lauterwein, *Synthesis* **1990**, 599–603.
 [164] „Synthesis of Enantiomerically Pure β -Amino Acids from 2-*t*-Butyl-1-carbomethoxy-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinone: (R)-3-Amino-3-(*p*-methoxyphenyl)propionic Acid“: F. J. Lakner, K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski in *Organic Syntheses, Vol. 73* (Hrsg.: R. K. Boeckman, Jr.), Wiley, New York, **1995**, S. 201–214.
 [165] „(R)-Methyl 2-*t*-Butyl-3(2*H*)-oxazolocarbonylate“: J. Podlech, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 3452–3453.
 [166] „(R)-2-*t*-Butyl-6-methyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one“: A. K. Beck, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 929–931.
 [167] R. Breitschuh, D. Seebach, *Synthesis* **1992**, 1170–1178.
 [168] Das Thiomilchsäurederivat **XVIII** kann ebenfalls wegen des Vorhandenseins eines Sulfoxidzentrums am α -Carbonyl-C-Atom alkyliert werden (\rightarrow **XIX**), ohne daß racemische Produkte entstehen. R. Breitschuh, Dissertation Nr. 9654, ETH, Zürich, **1992**.



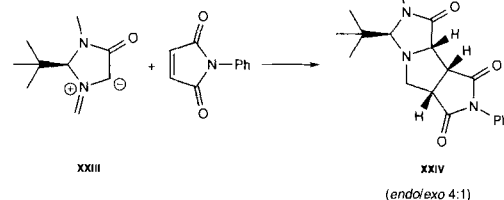
- [169] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4691–4694.
 [170] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457–6458.
 [171] S. G. Pyne, J. Safaei-G. D. C. R. Hockless, B. W. Skelton, A. N. Sobolev, A. H. White, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 941–956.

- [172] J. R. Axon, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 549–550.
- [173] A. R. Sting, D. Seebach, *Tetrahedron* **1996**, 52, 279–290.
- [174] J. Mattay, G. Kneer, J. Mertes, *Synlett* **1990**, 145–147.
- [175] S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1505–1506; *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 73–93.
- [176] S. G. Pyne, A. Javidan, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5157–5168.
- [177] „Biopolymers and -oligomers of (R)-3-Hydroxyalkanoic Acids—Contributions of Synthetic Organic Chemists“: D. Seebach, A. Brunner, B. M. Bachmann, T. Hoffmann, F. N. M. Kühnle, U. D. Lengweiler in *Ernst Schering Research Foundation Lecture, Vol. 28* (Hrsg.: Information and Standards Medical Scientific Publications, R. A. Henry, A. Schlemmer), Ernst Schering Research Foundation, Berlin, **1995**. Sonderdrucke dieses Artikels sind auf Anfrage von D. Seebach erhältlich.
- [178] a) D. Seebach, J.-M. Lapiere, W. Jaworek, P. Seiler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 459–475; b) J.-M. Lapiere, K. Skobridis, D. Seebach, *ibid.* **1993**, 76, 2419–2432; c) D. Seebach, J.-M. Lapiere, G. Greiveldinger, K. Skobridis, *ibid.* **1994**, 77, 1673–1688; d) D. Seebach, J.-M. Lapiere, K. Skobridis, G. Greiveldinger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 457–458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 440–442; e) P. Murer, D. Seebach, *ibid.* **1995**, 107, 2297–2300 bzw. **1995**, 34, 2116–2119.
- [179] M. A. Tius, X. Gu, J. Gomez-Galeno, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8188–8189.
- [180] D. Seebach, B. Herradón, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3791–3794; B. Herradón, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 690–714.
- [181] S. Hintermann, D. Seebach, bisher unveröffentlichte Ergebnisse; S. Hintermann, Dissertation, ETH, Zürich, **1989**.
- [182] P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 836–838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 843–844.
- [183] Spekulationen über mögliche Gründe für dieses völlig andersartige Verhalten von Acyliminium- im Vergleich zu Enolat- und Enolat-Zwischenstufen haben wir in einer ausführlichen Arbeit angestellt [62]. Siehe auch Lit. [187, 192, 194, 196]; G. Stucky, Dissertation Nr. 8904, ETH, Zürich, **1989**; I. Collado, J. Ezquerro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011–5015.
- [184] M. Faraday, *Pogg. Ann. Phys. Chem.* **1834**, 33, 433–451.
- [185] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 69, 257–294.
- [186] H. Hofer, M. Moest, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 323, 284–323.
- [187] Für weitere Anwendungen der elektrolytischen Decarboxylierung von 2-N-Acylaminocarbonsäuren und Folgereaktionen siehe Lit. [103, 140, 188–194]. Für einen Übersichtsartikel über die Chemie von Acyliminium-Ionen, die nicht über einen elektrochemischen Schlüsselschritt zugänglich gemacht wurden, siehe „Additions to N-Acyliminium Ions“: H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1047–1082. Eine Dokumentation zu diesem Thema findet man auch in Abschnitt II.4 von Lit. [27] (dort Zitate [253–273]).
- [188] P. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986**, 424–426.
- [189] P. Renaud, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1704–1710.
- [190] D. Seebach, G. Stucky, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1398–1404; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1351–1353.
- [191] D. Seebach, R. Charczuk, C. Gerber, P. Renaud, H. Berner, H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 401–425.
- [192] D. Seebach, G. Stucky, E. Pfammatter, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2377–2389.
- [193] „Elektrochemische Oxydation von Carbonsäuren zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen“: G. Stucky, *GIT Fachz. Lab.* **1988**, 5, 535–540.
- [194] F. Beck, *Elektroorganische Chemie. Grundlagen und Anwendungen*, VCH, Weinheim, **1974**; T. Shono, *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1984**; S. Torii, *Electroorganic Syntheses. Methods and Applications. Part I: Oxidations*, Kodansha/VCH, Tokyo/Weinheim, **1985**; „Electrochemistry III“: E. Steckhan, *Top. Curr. Chem.* **1988**, 148; A. J. Fry, *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1989**; H. Lund, M. M. Baizer, *Organic Electrochemistry. An Introduction and a Guide*, 3. Aufl., Marcel Dekker, New York, **1991**; T. Shono, *Electroorganic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**.
- [195] P. Renaud, Dissertation Nr. 8155, ETH, Zürich, **1986**.
- [196] B. Lamatsch, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1095–1110.
- [197] Neben dem in Lit. [20] erwähnten „memory of chirality“ sind vor einigen Jahren auch Wortschöpfungen wie „asymmetric memory technology“, „asymmetric memory concept“, „chiral memory“ und „chiral relay system“ sowie „disposable chirality center“ im Zusammenhang mit dem SRS-Prinzip in die Literatur gesetzt worden (A. S. Anslow, L. M. Harwood, H. Phillips, D. Watkin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 169–172; Lit. [84, 217]).
- [198] Ein echter Fall von Selbstregeneration und gleichzeitiger Bildung je eines stereogenen Zentrums liegt im sicherlich nicht als synthetische Operation konzipierten Fall der Reaktion von XX vor. Einer stereoselektiven 1,5-Hydridverschiebung (XX → XXI) folgt ein diastereoselektiver Ringschluß (XXI → XXII), wobei am ursprünglichen stereogenen Zentrum unter Retention substituiert wird (W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3136–3138).

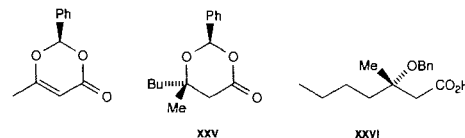


- [199] P. J. Edwards, D. A. Entwistle, C. Genicot, K. S. Kim, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7443–7446.
- [200] B. C. B. Bezuidenhout, G. H. Castle, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7447–7450.
- [201] B. C. B. Bezuidenhout, G. H. Castle, J. V. Geden, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7451–7454.
- [202] G. H. Castle, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7455–7458.
- [203] C. Genicot, S. V. Ley, *Synthesis* **1994**, 1275–1277.
- [204] P. J. Edwards, D. A. Entwistle, C. Genicot, S. V. Ley, G. Visentin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2609–2632.
- [205] G.-J. Boons, R. Downham, K. S. Kim, S. V. Ley, M. Woods, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7157–7176.
- [206] Siehe dazu die Modifikationen von Serin über Oxazolidinocarbonsäuren in Schema 6d, 7, 9, 10a, 11a, 12, 14a, 15 und in Tabelle C des Anhangs.
- [207] D. Seebach, R. Häner, *Chem. Lett. Jpn.* **1987**, 49–52.
- [208] R. Häner, B. Olano, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1676–1693.
- [209] Die Kristallstrukturanalyse des Li-Enolates eines Cyclopropancarbonsäurethiolesters zeigt ein vollkommen planares trigonales Zentrum im Dreiring: E. Hahn, T. Maetzke, D. A. Plattner, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2059–2064.
- [210] V. Ferey, T. Le Gall, C. Mioskowski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 487–489.
- [211] V. Ferey, L. Toupet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 475–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 430–432.
- [212] Übersichten über chirale, nicht-racemische Übergangsmetall- π -Komplexe: „Some Uses of Metal Carbonyl Complexes in Organic Synthesis“: M. Franke-Neumann in *Organometallics in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. de Meijere, H. tom Dieck), Springer, Berlin, **1987**, S. 247–264; H.-J. Knölker, *Synlett* **1992**, 371–387.
- [213] T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 107–108; U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143–2156.
- [214] H.-G. Schmalz, B. Millies, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 640–643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 631–633; H.-G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6259–6262; H.-G. Schmalz, M. Arnold, J. Hollander, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 77–79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 109–111.
- [215] E. P. Kündig, J. Leresche, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5599–5615.
- [216] a) D. Enders, M. Finkam, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 551–555; D. Enders, B. Jandeleit, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2033–2035; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1949–1951; D. Enders, B. Jandeleit, *Synthesis* **1994**, 1327–1330; *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1173–1176; D. Enders, B. Jandeleit, O. F. Prokopenko, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6273–6284; D. Enders, S. von Berg, B. Jandeleit, *Synlett* **1996**, 18–20; b) D. Enders, M. Finkam, *ibid.* **1993**, 401–403; c) W.-J. Koot, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 156–158; J. C. P. Hopman, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *ibid.* **1995**, 617–618; J. P. C. Hopman, Dissertation, Universität Amsterdam, **1996**; „N-Acyliminium Methods in Natural Product Chemistry“: W. N. Speckamp, *Merck Swiss Lectureship '94*, vorgetragen am 7. Juni 1994 vor der Chemischen Gesellschaft Zürich, Universität Zürich.
- [217] H.-G. Schmalz, E. Hessler, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4543–4546; E. Hessler, H.-G. Schmalz, G. Dürner, *ibid.* **1994**, 35, 4547–4550.
- [218] Die Entscheidung, ob man die – meist katalytisch durchgeführte – Allylierung von Nucleophilen über Pd- π -Allyl-Komplexe von Schema 20a in diese Diskussion mit einbeziehen sollte oder nicht, ist uns nicht leicht gefallen. Eine S_N2 -Reaktion unter Inversion der Konfiguration am einzigen stereogenen Zentrum eines enantiomerenreinen Substrates würden wir auf keinen Fall in das Korsett des SRS-Prinzips zwingen wollen!
- [219] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**.
- [220] „Recent Developments in the Stereoselective Synthesis of α -Aminoacids“: R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539–1650.
- [221] Die in Schema 10 und 16 gezeigten, durch Decarboxylierung hergestellten chiralen cyclischen Acetate achiraler Carbonsäuren (Asparaginsäure → Dihydropyrimidinon; Serin, Threonin, Cystein → Imidazoline, Oxazoline, Thiazoline) sind, wenn man die notwendige Stufenzahl betrachtet, vielleicht – trotz ihrer originellen Reaktivität – schon Resultate einer Überstrapazierung des SRS-Prinzips!
- [222] Auch aus Methionin kann nach Imidazolidinon-Bildung durch Eliminierung über ein Vinylglycinderivat, oxidativen Abbau und Decarboxylierung das in Schema 21 oben rechts gezeigte Glycinderivat hergestellt werden [223].

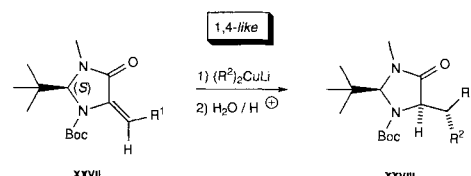
- [223] T. Weber, R. Aeschmann, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1365–1377.
- [224] D. Seebach, D. D. Miller, S. Müller, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 949–952.
- [225] „Syntheses of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Syntheses).—Tartaric Acid, an Ideal Source of Chiral Building Blocks for Syntheses“: D. Seebach, E. Hungerbühler in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2 (Hrsg.: R. Scheffold), Salle + Sauerländer, Frankfurt/Aarau, **1980**, S. 91–171.
- [226] Auch schon die Abtrennung vom Produkt kann Schwierigkeiten bereiten: So müssen bei der Aminosäuresynthese nach Schöllkopf über die von Diketopiperazinen abgeleiteten Bislactimether schließlich zwei Aminosäureester voneinander getrennt werden (für eine Literaturangabe siehe Legende zu Schema 22).
- [227] a) „Stereoselective Aldol Condensations“: D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 13 (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1982**, S. 1–115; b) „Stereoselective Alkylation Reactions of Chiral Metal Enolates“: D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 1–110; c) „The Aldol Addition Reaction“: C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 111–212; d) J. R. Gage, D. A. Evans in *Organic Syntheses*, Vol. 68 (Hrsg.: J. D. White), Wiley, New York, **1990**, S. 77–82, 83–91; e) „Modern Enolate Chemistry: Regio- and Stereoselective Formation of Enolates and the Consequence of Enolate Configuration on Subsequent Reactions“: C. H. Heathcock in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 6 (Hrsg.: R. Scheffold), Verlag Helvetica Chimica Acta/VCH, Basel/Weinheim, **1992**, S. 1–102; f) Lit. [31]. Neuere Bücher, in denen viele Beispiele für den Hilfsstoffweg zusammengetragen sind: g) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; h) D. J. Ager, M. B. East, *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1996**.
- [228] Zur Verwendung von Aminosäurederivaten als Hilfsstoffe in der organischen Synthese siehe „Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids“: G. M. Coppola, H. F. Schuster in *Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1987**; „Synthesis and Use of Enantiomerically Pure *L*-Leucine“: A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2851–2888; „Amino Acids and their Derivatives as Stoichiometric Auxiliaries in Asymmetric Synthesis“: A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793–815.
- [229] E. Juaristi, B. Rizo, V. Natal, J. Escalante, I. Regla, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 821–826; E. Juaristi, J. L. Anzorena, A. Boog, D. Madrigal, D. Seebach, E. V. Garcia-Baez, O. Garcia-Barradas, B. Gordillo, A. Kramer, I. Steiner, S. Zürcher, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6408–6415.
- [230] R. Polt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1930–1936.
- [231] M. Egli, R. Polt, D. Seebach, *Chimia* **1989**, *43*, 4–5.
- [232] R. Polt, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622–2632.
- [233] S. Blank, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1780–1781; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1765–1766.
- [234] O. Bezençon, Dissertation Nr. 11 350, ETH, Zürich, **1995**; O. Bezençon, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1259–1276.
- [235] A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1185–1206.
- [236] T. Ishizuka, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3449–3452; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1841–1852.
- [237] W. H. Pearson, M.-C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1353–1355. Ein Campherderivat der Thiohlycolsäure wurde für eine Aminoalkylierung verwendet: S.-Y. Po, B.-J. Uang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1869–1872.
- [238] C. Kaneko, M. Sato, J. Sakaki, Y. Abe, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 25–30; „Chiral 1,3-Dioxin-4-ones and Related Compounds as Versatile Intermediates for EPC Synthesis“: C. Kaneko in *Organic Synthesis in Japan. Past, Present, and Future* (Hrsg.: R. Noyori), Tokyo Kagaku Dozin Co. Ltd., Tokyo, **1992**, S. 175–183; M. Sato, M. Murakami, C. Kaneko, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8529–8540. Für eine hervorragende Diskussion über den stereochemischen Verlauf von Additionen an Dioxinone siehe M. Sato, M. Murakami, S. Sunami, C. Kaneko, T. Furuya, H. Kurihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4279–4287.
- [239] R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 363–364; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 345–346; *ibid.* **1986**, *98*, 842 bzw. **1986**, *25*, 766.
- [240] R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277–5292.
- [241] M. Hoffmann, bisher unveröffentlichte Ergebnisse; Dissertation, ETH, Zürich.
- [242] W. Müller, D. A. Lowe, H. Neijt, S. Urwyler, P. L. Herrling, D. Blaser, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 855–864.
- [243] D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1303–1318.
- [244] D. Seebach, U. Gysel, J. N. Kinkel, *Chimia* **1991**, *45*, 114–117.
- [245] D. Blaser, S. Y. Ko, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6230–6233.
- [246] D. Blaser, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1067–1078.
- [247] J. N. Kinkel, U. Gysel, D. Blaser, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1622–1635.
- [248] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, J. N. Kinkel, M. Schulte, E. Küsters, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [249] „Optically Active 1-Acyl-3-alkyl-2-butyl-4-imidazolidinone Production – From Racemic 3-Alkyl-2-butyl-4-imidazolidinone by Optical Resolution and Acylation“: D. Seebach, R. Fitzi (Degussa AG), DE-B 3 604 591, **1987**; „Preparation of Optically Active 1,3-Imidazolidin-4-ones as Intermediates for Optically Active Amino Acids“: D. Seebach, K. Drauz, M. Kottenhahn, H. Lotter, M. Schwarm (Degussa AG), DE-B 4 137 186, **1991**; DE-B 4 137 663 **1991** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 180781].
- [250] A. R. Sting, Dissertation Nr. 11 669, ETH, Zürich, **1996**; A. R. Sting, D. Seebach, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [251] Boc-BMI, Bz-BMI und Z-BMI sind in beiden enantiomeren Formen bei folgenden Firmen kommerziell erhältlich: Aldrich Chemical Company, Fluka Chemie AG, Interchim s.a. (Frankreich), E. Merck (Deutschland), Senn Chemicals AG (Schweiz), Wako Chemicals (USA).
- [252] Für andere Anwendungen der in Schema 21 unten gezeigten chiralen Acetale muß auf die Literatur verwiesen werden. Zwei Beispiele seien hier erwähnt: 1) Verwendung von BMI, aus dem mit Formaldehyd das Ylid **XXIII** entsteht, welches z. B. mit *N*-Phenylmalonsäureimid zum Tricyclus **XXIV** reagiert –



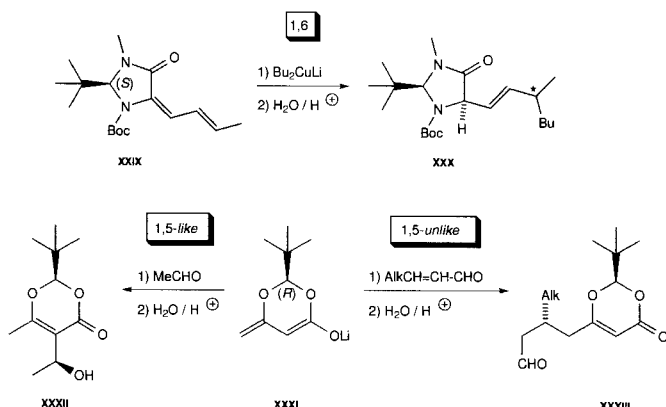
unter Bildung dreier neuer Stereozentren! – (J.-F. Peyronel, S. Grisoni, B. Carboni, T. Courgeon, R. Carrié, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 189–198). 2) Michael-Addition an ein Methylphenyldioxinon (→ **XXV**) mit anschließender Hydrogenolyse einer der beiden benzyliischen C-O-Bindungen unter Bildung von Benzyl-O-geschützter 3-Hydroxy-3-methylheptansäure **XXVI** [244].



- [253] D. Seebach, H. M. Bürger, C. P. Schickli, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 669–684.
- [254] K. Suzuki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 51–61.
- [255] D. Seebach, E. Pfammatter, V. Gramlich, T. Bremi, F. Kühnle, S. Portmann, I. Tironi, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1145–1151.
- [256] D. Seebach, A. Studer, E. Pfammatter, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2035–2050.
- [257] A. Studer, D. Seebach, *Heterocycles* **1995**, *40*, 357–378.
- [258] S. Blank, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 889–896.
- [259] M. J. Al-Darwish, C. Lemaire, G. Delfiore, D. Comar, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, *35*, 108–110.
- [260] Siehe z. B. die Diskussion über Flustrate in Abschnitt 2.2 von Lit. [261].
- [261] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.
- [262] Durch einen speziellen Trick ist es überhaupt erst möglich, die durch zwei sperrige Gruppen substituierten α -verzweigten Aminosäuren freizusetzen [83]. Interessanterweise braucht man für die Hydrolyse der 5,5-disubstituierten *N*-Benzoyloxazolidinone, also für den abschließenden Schritt der Benzamidspaltung, bei sperrigeren Substituenten auch drastische Bedingungen: HOAc/konz. HCl (2/1), Rückfluß [82]; Lit. [83]; D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Müller, H. Heimgartner, F. Stierli, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666–1696; D. Obrecht, U. Bohdal, R. Ruffieux, K. Müller, *ibid.* **1994**, *77*, 1423–1429.
- [263] So sind die Cupratadditionen an Alkylden-Boc-BMI-Derivate innerhalb der NMR-Nachweisgrenze vollständig selektiv (rel. Topizität 1,4-*lk*), obwohl zwischen induzierenden und neu gebildeten stereogenen Zentren drei Bindungen mit drei trigonalen Zentren liegen (**XXVII** → **XXVIII**) [134, 253].



Noch viel mehr überrascht die Tatsache, daß auch das Dienyliden **XXIX** mit Dibutylcuprat nur ein Produkt **XXX** (mit bisher unbekannter Konfiguration) in einer Reaktion mit fünf Bindungen zwischen dem acetalischen Chiralitätszentrum und dem Ort der Addition im Substratmolekül liefert (siehe Lit. [253] und dort Zitat [27]). Stereogene Zentren im 1,5-Abstand entstehen bei den Reaktionen in 5- und 1'-Stellung des Dienolates **XXXI** von 2-*tert*-Butyl-6-methyl-1,3-dioxin-4-on unter 1,2- oder 1,4-Addition an aliphatische Aldehyde (\rightarrow **XXXII**) bzw. an Enale (\rightarrow **XXXIII**) [264, 265].

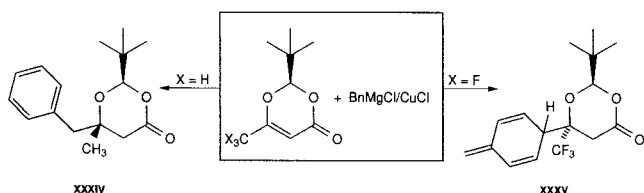


[264] D. Seebach, U. Mißlitz, P. Uhlmann, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 484–485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 472–473.

[265] D. Seebach, U. Mißlitz, P. Uhlmann, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1845–1852.

[266] Beispiele für 1,5-, 1,6- und 1,7-Induktionen: M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis—A Practical Approach*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**.

[267] Reaktionen von 4-Methyl- und 4-Trifluormethyl-dioxinonen mit Cu-dotiertem Benzyl-Grignard-Reagens (zu **XXXIV** bzw. **XXXV**) unter gleichen Bedingungen. Im ersten Fall findet die übliche *trans*-Addition (des benzyliischen C-Atoms) statt, im zweiten die *cis*-Addition (des *para*-ständigen C-Atoms) unter Bildung eines chinoiden Systems [156, 157]! Fluorhaltige Reaktanten haben wir „Flustrate“ genannt [261].



[268] Es war, wie die Diskussion in Lit. [29] zeigt, schon lange (durch Arbeiten von Creger und Pfeffer) bekannt, daß die Deuterolyse von Enolaten, die mit LDA hergestellt wurden, keine verlässliche Methode zur Feststellung des Umsetzungsgrades ist.

[269] Zu $[\text{Li-Enolat} \cdot \text{HNR}_2]$ - und $[\text{Li-Enolat} \cdot \text{LiNR}_2]$ -Addukten siehe Lit. [21–23, 26–28, 48], zit. Lit.; K. Rück, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 475–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 433–435, zit. Lit.

[270] Man bildet ein Äquivalent Li-Amid, so daß das gewünschte Produkt der Umsetzung mit Elektrophilen dieser starken Base ausgesetzt ist!

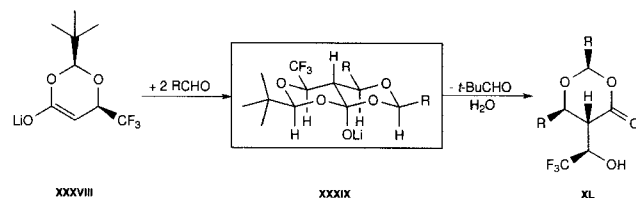
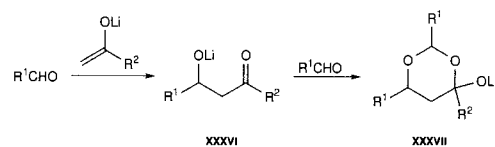
[271] Die schon in Abschnitt 3 diskutierte stereoelektronische Barriere, welche entsprechend gebaute Enolate vor allzu leichter β -Eliminierung bewahrt, ist mit RS^- als Abgangsgruppe nicht so hoch wie mit RO^- . Baldwin hat bei der Aufstellung von Regeln für die Cyclisierung (Umkehr der Eliminierung) ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese nur für Fälle gelten, bei denen keine Elemente der zweiten oder höherer Perioden beteiligt sind (siehe auch Schema 6 und Lit. [111 a]).

[272] „The Synthetic Utility of α -Amino-Alkoxides“: D. L. Comins, *Synlett* **1992**, 615–625.

[273] Y. Kai, P. Knochel, S. Kwiatkowski, J. D. Dunitz, J. F. M. Oth, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 137–161.

[274] P. E. O'Bannon, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9244–9245.

[275] Derartige Addukte von RXLi an Carbonylgruppen scheinen auch bei anderen Reaktionen von Li-Enolaten involviert zu sein und spielen möglicherweise eine viel größere Rolle als bisher angenommen [272]. Sie könnten z. B. für einige 2:1-Umsetzungen von Aldehyden mit Li-Enolaten verantwortlich sein, ja sogar für die Stabilisierung gewisser Li-Aldolate gegen Eliminierung zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (siehe **XXXVI** \rightarrow **XXXVII** und **XXXVIII** \rightarrow **XXXIX** \rightarrow **XL** [293]).



[276] Für erste Versuche zur Deutung einiger der beobachteten Effekte siehe Lit. [48].

[277] Siehe Lit. [227 b].

[278] H. O. House, B. A. Tefertiller, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 935–942.

[279] Siehe Zitate [41–45] in Lit. [23] und die allgemeine Diskussion in Lit. [254].

[280] W. Amberg, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1786–1787; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1718–1719; *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2413–2428; *ibid.* **1990**, *123*, 2439–2444.

[281] Zu Literaturhinweisen siehe Abschnitt 3 sowie Schema 5 und 6.

[282] Auf den andersartigen Verlauf der Cyclisierungen mit Übergangsmetall-Acetalisierungskatalysatoren wurde schon in Abschnitt 3 hingewiesen [57].

[283] Siehe die bicyclischen Azetidincarbonsäure-, Prolin-, Thiaprolin-, Hydroxyprolin- und Pyroglutaminsäure-Derivate in Abschnitt 3, Schema 6 und 28, Tabelle C im Anhang sowie Lit. [91].

[284] Siehe Literaturhinweise in Abschnitt 3 und Lit. [92].

[285] D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111–12112.

[286] J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1143–1155.

[287] Siehe z. B. die Benzylierung des Dioxolancarbonsäure-*tert*-butylthiolesters (d.r. = 80:20, *cis* [93, 102]) und des *N*-Formyloxazolidincarbonsäuremethylesters (d.r. = 98.5:1.5, *trans* [93, 100]) sowie die Methylierung des *N*-Formylthiazolidincarbonsäuremethylesters (d.r. > 98:2, *trans* [106]). Siehe die Gleichungen in der zweiten Zeile von Schema 29 b, Abschnitt 3 und Tabelle B.

[288] Siehe hierzu die von uns bearbeiteten NCS-Reaktionen [133, 134].

[289] Reaktionen am Radikalzentrum der Heterocyclen unter C-C-Verknüpfung und unter Bildung von C-H-Bindungen wurden von Beckwith et al. studiert [135]. Siehe hierzu auch die in Lit. [290] zitierten und besprochenen Radikalreaktionen an Methylendioxanonen von B. Giese et al.

[290] Soeben erschien eine umfassende Monographie: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions—Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications*, VCH, Weinheim, **1996**.

[291] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

[292] Siehe Lit. [178 a].

[293] J.-M. Lapiere, M. Gautschi, G. Greiveldinger, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2739–2746.

[294] Auch erwarteten wir nicht, daß die größere Stabilität von 1,3-*cis*-substituierten Fünfring-Heterocyclen von einer diäquatorialen Anordnung der Substituenten in einer Briefumschlagskonformation herrührt (der *cis/trans*-Energieunterschied von 1,3-Dimethylcyclopentan beträgt 0.2 kcal mol⁻¹): J. Dale, *Stereochemie und Konformationsanalyse*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1978**.

[295] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413.

[296] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

[297] J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006–5017.

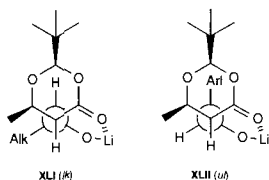
[298] Wir verwenden hier die Definition von Dunitz für die Pyramidalisierung Δ von trigonalen Zentren: K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108–3135.

[299] Mit fast 20 kcal mol⁻¹ entspricht die Bindungsstärke der partiellen Amid-C-N-Doppelbindung fast einem Drittel der einer C-C- π -Bindung.

[300] Siehe z. B. die Daten in den Tabellen 1 von Lit. [62] und Lit. [178 a] sowie in Tabelle 4 von Lit. [143].

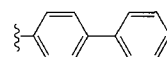
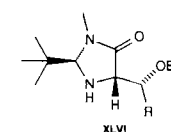
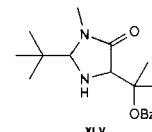
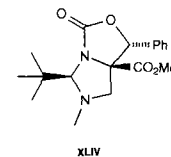
[301] D. Seebach, T. Maetzke, W. Petter, B. Klötzer, D. A. Plattner, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1781–1786.

[302] So könnte man die Umkehr der relativen Topizität von schwacher *unlike*- zu starker *like*-Präferenz bei der Verknüpfung der trigonalen Zentren in der Aldoladdition von Dioxolanon- und *N*-Acyloxazolidinon- oder *N*-Acylimidazolidinon-Li-Enolaten an Aldehyde auf die Nachbarschaft von R^1 und H (im Vergleich zu R^1 und R^2) in Formel **B** in Schema 29 e zurückführen. Siehe die allgemeine Diskussion in Lit. [254] und die Datensammlung in Tabelle F. Aldoladditionen von Dioxolanonen: Lit. [47]; C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. D. Young, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H.-P. Märki, S. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161–8174; von Oxazolidi-

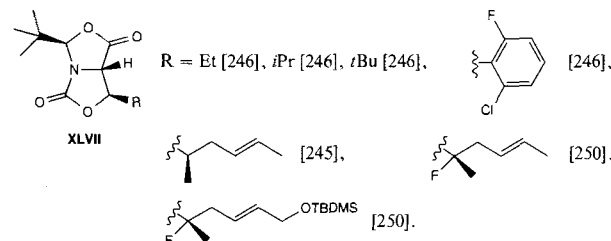


- [303] A. J. Birch, G. S. R. Subba Rao, *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 547–552.
- [304] T. Takahashi, M. Nisar, K. Shimizu, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5103–5104; K. Tomioka, K. Yasuda, H. Kawasaki, K. Koga, *ibid.* **1986**, 27, 3247–3250; K. Tomioka, H. Kawasaki, K. Yasuda, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3597–3601.
- [305] Einem in einer mündlichen Diskussion mit R. W. Hoffmann gemachten Vorschlag von B. Trost folgend geistert der unglückliche Ausdruck „kontrasterisch“ für diesen Effekt durch die Literatur [95, 98].
- [306] Wir haben in frühen Veröffentlichungen [93, 102] vorgeschlagen, daß die *cis*-Selektivität von der bicyclischen Natur des Dioxolancarbonsäureesterenolates herrühren könnte, welches vom Elektrophil von der *exo*-Seite, also *cis* zum vorhandenen Substituenten angegriffen wird (siehe XLIII) und die Reaktionen der bicyclischen Enolate, die sich von Prolin, Hydroxyprolin, Thiaprolin, Azetidincarbonsäure oder Pyroglutaminsäure ableiten, Abschnitt 3 und Tabelle B). Die Chelatstruktur der Li-Enolate von α -RO-substituierten Carbonylverbindungen ist durch die NMR-Analyse der zugehörigen Si-Enolether belegt [31, 227].
- [307] D. Seebach, R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5403–5409.
- [308] R. E. Babston, V. Lynch, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 447–450.
- [309] Enolat-Chelate, wie die von β -Ketoestern [310] oder von α -Dialkylaminoestern [311], sind wie die Ester selbst [312] planar angeordnet.
- [310] C. Cambillau, G. Bram, J. Corset, C. Riche, *Canad. J. Chem.* **1982**, 60, 2554–2565.
- [311] J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, W. F. van De Mierop, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 142, 169–171.
- [312] W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1547–1554.
- [313] B. Giese, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 32, 2783–2784.
- [314] Siehe hierzu die Beispiele in Lit. [82], zit. Lit.
- [315] Siehe hierzu vor allem Abb. 7 in Lit. [301].
- [316] Siehe hierzu die in Lit. [62] beschriebene Kristallstruktur eines Alkyliden-Boc-BMI-Derivates und die Legende von Schema 31.
- [317] R. Naef, Dissertation Nr. 7442, ETH, Zürich, **1983**.
- [318] R. Fitzi, Dissertation Nr. 8654, ETH, Zürich, **1988**.
- [319] S. G. Müller, Dissertation Nr. 8616, ETH, Zürich, **1988**; U. Gysel, Dissertation Nr. 9473, ETH, Zürich, **1991**.
- [320] Forschung Chromatographie, E. Merck, Darmstadt.
- [321] „Electrochemical Formation and Transformation of Chiral Heterocycles as Key Intermediates in Stereoselective Reactions“: E. Steckhahn, P. Brungs, A. Zietlow, A. Stahl, B. Lewall, G. Kardass, A. Papadopoulos in *Modern Methodology in Organic Synthesis* (Hrsg.: T. Shono), Kodansha/VCH, Tokyo/Weinheim, **1992**, S. 323–337.
- [322] A. Frauer, M. Mehlführer, K. Thirring, H. Berner, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4215–4222.
- [323] K. Nebel, M. Mutter, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4793–4796.
- [324] S. Karady, J. S. Amato, L. M. Weinstock, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4337–4340.
- [325] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5566–5568.
- [326] E. Altmann, K. Nebel, M. Mutter, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 800–806.
- [327] F. Alonso, S. G. Davies, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 353–356.
- [328] A. B. Smith III, R. C. Holcomb, M. C. Guzman, T. P. Keenan, P. A. Sprengeler, R. Hirschmann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 63–66; A. B. Smith III, M. C. Guzman, P. A. Sprengeler, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, J. L. Wood, P. J. Carroll, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9947–9962.
- [329] „Process for Preparation of α -Alkyl Amino Acids“: J. S. Amato, L. M. Weinstock, S. Karady (Merck & Co), US-A 4508921, **1985**.
- [330] N. P. Singh, A. Giannis, E. Henk, T. Kolter, K. Sandhoff, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 543–559.
- [331] A. D. Abell, J. M. Taylor, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 14–15.
- [332] H. Cheng, P. Keitz, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7671–7676.
- [333] K. Krohn, U. Müller, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6635–6644.
- [334] T. Fukuyama, Y. Kanda, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, 52, 888–899.
- [335] G. Scherowsky, M. Sefkow, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1991**, 202, 207–216.
- [336] T. Früh, G. M. R. Tombo, *Synlett* **1994**, 727–728.
- [337] K. Krohn, H. Rieger, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 515–520.
- [338] H. Niwa, T. Ogawa, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4985–4986.
- [339] S. Hünig, Y. Keita, K. Peters, H.-G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1495–1500.
- [340] N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 115–119.

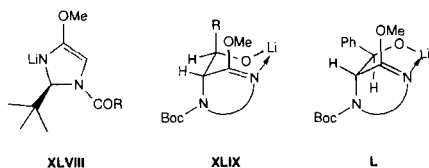
- [341] T. Fujita, N. Hamamichi, T. Matsuzaki, Y. Kitao, M. Kiuchi, M. Node, R. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8599–8602.
- [342] Mit Benzaldehyd als Elektrophil bildet sich das bicyclische Produkt XLIV [99].
- [343] M. J. Crossley, C. W. Tansey, *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 479–481.
- [344] G. Kneer, J. Mattay, A. Heidebreder, G. Raabe, B. Krebs, M. Läge, *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337, 113–124.
- [345] M. Sato, Y. Abe, C. Kaneko, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1779–1783.
- [346] J. Mattay, J. Mertes, G. Maas, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 327–330.
- [347] W. R. Roush, K. Koyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6227–6230.
- [348] W. R. Roush, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7309–7312.
- [349] „Synthesis of ^{13}C -Labelled Acidic and Basic L- and D-Amino Acids“: K. Hörnfeldt, K.-J. Fasth, B. Långström in *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds 1994* (Hrsg.: J. Allen, R. Voges), Wiley, Chichester, **1995**, S. 367–370.
- [350] G. Y. Krippner, M. H. Harding, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1793–1804.
- [351] A. Plenevaux, M. J. Al-Darwish, C. Lemaire, G. Delfiore, D. Comar, *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, 45, 361–369.
- [352] W. Müller, P. Kipfer, D. A. Lowe, S. Urwyler, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 2026–2035.
- [353] M. Monclus, C. Masson, A. Luxen, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 39–43.
- [354] C. Lemaire, A. Plenevaux, P. Damhaut, M. Guillaume, L. Christiaens, D. Comar, *J. Labelled Compds. Radiopharm.* **1993**, 32, 139–140.
- [355] C. Lemaire, A. Plenevaux, R. Cantineau, L. Christiaens, M. Guillaume, D. Comar, *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, 44, 737–744.
- [356] P. Damhaut, C. Lemaire, A. Plenevaux, L. Christiaens, D. Comar, *J. Labelled Compds. Radiopharm.* **1994**, 33, 178–180.
- [357] S. Sjöberg, M. F. Hawthorne, S. Wilmouth, P. Lindström, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 430–435.
- [358] Die Hydroxyalkylierung mit Aceton lieferte XLV [71]. Ließ man bei Umsetzungen mit Aldehyden die Reaktionslösung vor der Aufarbeitung auf Raumtemperatur erwärmen, so bildeten sich nur die umgelagerten Produkte XLVI (R = Me, CF₃, *i*Pr, Ph, CH(Me)CH₂CH=CHMe) [71].



- [359] M. Mehlführer, H. Berner, K. Thirring, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1291–1291.
- [360] Y. Song, D. Niederer, P. M. Lane-Bell, L. K. P. Lam, S. Crawley, M. M. Palic, M. A. Pickard, D. L. Pruess, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5784–5793.
- [361] O. Garcia-Barradas, E. Juaristi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3423–3434.
- [362] C. Lowe, Y. Pu, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 10–11.
- [363] Ein Teil der Aldol-Addukte cyclisierte unter Bildung der Carbamate XLVII.



- [364] Die Umkehr der relativen Topizität bei der Addition von XLVIII an „normale“ aliphatische und aromatische Aldehyde [233, 241] wäre mit einem Sessel- (\rightarrow XLIX) oder mit einem wannenartigen Übergangszustand (\rightarrow L) vereinbar (im Falle eines 3-Benzyloxyaldehyds kehrt sich die Topizität allerdings wieder um [365]).



- [365] K. Matsuda, unveröffentlichte Ergebnisse (1995).
 [366] Siehe Lit. [39, 227c].
 [367] R. Amstutz, Dissertation Nr. 7210, ETH, Zürich, **1982**; J. Hansen, Dissertation Nr. 7863, ETH, Zürich, **1985**.
 [368] R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *Chimia* **1984**, *38*, 255–257.
 [369] D. A. Oare, M. A. Henderson, M. A. Sanner, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132–157.
 [370] D. A. Widdowson, G. H. Wiebecke, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4285–4288.

Hinterlegen von Daten aus Röntgenstrukturanalysen

Um Autoren und Gutachtern das Leben zu erleichtern, haben das Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) und das Fachinformationszentrum Karlsruhe (FIZ) ihre Vorgehensweisen für das Hinterlegen von Daten zu Einkristall-Röntgenstrukturanalysen vereinheitlicht.

Bitte hinterlegen Sie deshalb ab sofort Ihre Daten vor dem Einreichen Ihres Beitrags elektronisch bei der jeweils richtigen Datenbank, d.h. beim CCDC für organische und metallorganische Verbindungen und beim FIZ für anorganische Verbindungen. Beide Datenbanken geben Ihnen hier gerne Hilfestellung (siehe unsere *Hinweise für Autoren* im ersten Heft dieses Jahres). In der Regel wird Ihnen von dort innerhalb eines Arbeitstages eine Hinterlegungsnummer mitgeteilt, die Sie bitte mit dem jeweiligen Standardtext (siehe *Hinweise für Autoren*) in Ihr Manuskript aufnehmen. Dies ermöglicht es Gutachtern, sich schnell und einfach die Strukturdaten zu besorgen, wenn sie ihnen für die Urteilsfindung wichtig scheinen.

Dieses Verfahren wird einheitlich von den Redaktionen der Zeitschriften *Angewandte Chemie*, *Chemische Berichte*, *Chemistry—A European Journal* und *Liebigs Annalen* angewendet.