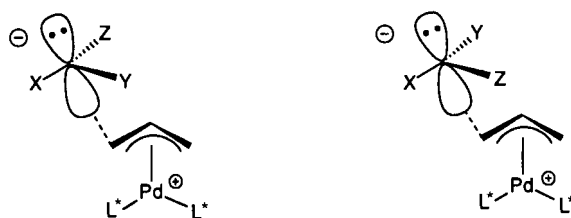


Katalytische asymmetrische Alkylierung von Nucleophilen – asymmetrische Synthese α -alkylierter Aminosäuren**

Barry M. Trost* und Xavier Ariza

Der Einsatz modifizierter Peptide eröffnet einen wichtigen Weg, biologische Phänomene besser zu verstehen. Er bietet zudem eine Möglichkeit, neue Wirkstoffe zu entdecken.^[1] Der Einbau konformativ gehinderter Bausteine läßt dabei Rückschlüsse auf die molekulare Struktur der Rezeptoren zu. Durch Vorauswahl einer für die Bindung an den Rezeptor optimalen Konformation sollte die biologischen Aktivität deutlich erhöht werden können. Das Einführen von Alkylgruppen am α -Kohlenstoffatom von Aminosäuren bewirkt eine derartige konformative Fixierung und führt darüber hinaus zu einer verbesserten Stabilität der Verbindungen gegenüber metabolischem Abbau. Daher besteht an der Synthese α -alkylierter Aminosäuren beachtliches Interesse.^[2–6] Nahezu alle bekannten Verfahren greifen hierzu auf Methoden zur Diastereoselektivitätskontrolle zurück – entweder unter Verwendung eines chiralen Hilfsstoffes^[3] oder durch Methoden der „Selbstreproduktion der Chiralität“, auch Selbstregeneration von Stereozentren genannt.^[4] Verfahren, bei denen die Asymmetrie-induzierende Gruppe nur in katalytischen Mengen vorhanden sein braucht, gibt es bislang nicht. Die wichtigste Methode zur katalytischen asymmetrischen Synthese von Aminosäuren,^[7a] die Hydrierung von Dehydroaminosäuren, scheidet hierfür aus. Wir berichten im folgenden über eine neue Strategie zur Synthese α -alkylierter Aminosäuren, die wichtige Bausteine für die Synthese von Peptiden sind.

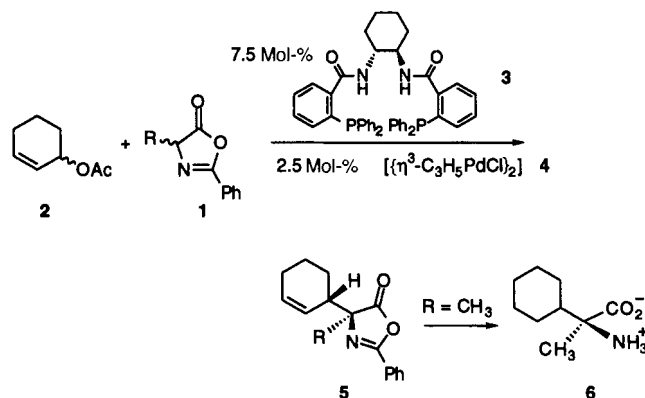
Das hierbei auftretende Problem steht in direktem Bezug zu der weitaus allgemeineren Fragestellung, wie man die absolute Konfiguration bei der Reaktion an einem Enolat-Kohlenstoffatom induzieren kann. Es gibt keinen Reaktionstyp, der derart weitverbreitet ist wie die Alkylierung von Enolaten und verwandten Zwischenstufen. Bei dem wichtigsten gegenwärtig angewendeten Verfahren, diese Reaktionen asymmetrisch durchzuführen, werden stöchiometrische Mengen chiraler Hilfsstoffe eingesetzt.^[3] Katalytische Prozesse, ausgenommen bei Aldol-artigen Reaktionen, sind selten.^[7b,8] Bei dem auf der palladiumkatalysierten allylischen Alkylierung basierenden Zugang stellt sich das Problem, daß das eintretende Nucleophil von den Asymmetrie-induzierenden Gruppen L^* weit entfernt ist – ja sogar durch die Allylgruppe von den chiralen Liganden abgeschirmt wird (Schema 1). Es ist daher nicht verwunderlich, daß Untersuchungen dieser Reaktionen bisher enttäuschend verliefen.^[9] Ein kleiner Erfolg kann mit Liganden erreicht werden, deren funktionalisierte Seitenarme auch über die Allyl-Barriere hinaus reichen und damit ein eintretendes Nucleophil besser dirigieren können. Wir haben allerdings ein anderes Konzept verfolgt: Es leitet sich von den Funktionsprinzipien des



Schema 1. Zwei konkurrierende Situationen bei der asymmetrischen allylischen Alkylierung an einem nucleophilen Kohlenstoffatom.

aktiven Zentrums eines Enzyms ab.^[10] Bei diesem Modell induzieren die vorhandenen, stereogene Zentren enthaltenen Struktureinheiten (primäre Chiralität) eine konformative Chiralität, so daß eine chirale Umgebung resultiert. Die Fähigkeit der Reaktanten, sich in dieses „aktive Zentrum“ einzupassen, bestimmt dann die molekulare Erkennung und damit den Verlauf der asymmetrischen Induktion.

Eine Möglichkeit, dieses Konzept auf die asymmetrische Synthese α -alkylierter Aminosäuren anzuwenden, greift auf die Allylierung der leicht zugänglichen Azlactone zurück.^[11] Anfängliche Untersuchungen beschäftigten sich mit der Reaktion des von Alanin abgeleiteten Azlactons **1** ($R = CH_3$) mit 3-Acetoxycyclohexen **2** unter Verwendung des Liganden **3** und des Palladiumkomplexes **4** als Katalysatorvorstufe (Schema 2). Mit Caesiumcarbonat als Base erhält



Schema 2. Asymmetrische Alkylierung von Azlactonen **1** mit 3-Acetoxycyclohexen **2**.

man in Dichlormethan bei Raumtemperatur die alkylierten Produkte **5** im Diastereomerenverhältnis (d.r.) 2.5:1 und in 96% Ausbeute. Erfreulicherweise betrug der Enantiomerenüberschuß (*ee*) für das Hauptdiastereomer **94** und für das Nebendiastereomer 92%.^[12] Dem Hauptdiastereomer wurde aufgrund chemischer Korrelation mit der bekannten Aminosäure **6**^[13] und in Analogie zu Resultaten bei der asymmetrischen Alkylierung des entsprechenden Allylesters^[14] die in **5** ($R = CH_3$) dargestellte Struktur zugewiesen. Der Wechsel zu unpolaren Lösungsmitteln (z.B. Benzol) oder zu polaren (z.B. THF oder DMSO) brachte keine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses und hatte keinen Einfluß auf die *ee*-Werte. Mit Dichlormethan als Standardlösungsmittel wurde der Einfluß unterschiedlicher Basen untersucht. Andere anorganische oder metallorganische Basen wirkten sich nicht positiv aus. Hingegen wurde mit Triethylamin das Diastereomerenverhältnis auf 2.8:1 und der *ee*-Wert auf

[*] Prof. Dr. B. M. Trost, Dr. X. Ariza
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 650/725-0259
E-mail: bmtrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation, von den National Institutes of Health (General Medical Sciences Institute) und vom Ministerio de Educación y Ciencia (Spanien) (Postdoktorandenstipendium für X. A.) gefördert. Die Massenspektren wurden an der Mass Spectrometry Facility, University of California – San Francisco, angefertigt und von der NIH Division of Research Resources finanziert.

99 % erhöht. Dieses Ergebnis veranlaßte uns, den Einfluß des Lösungsmittels bei Reaktionen mit dieser Base erneut zu untersuchen. In DMSO oder DMF vergrößerte sich das Diastereomerenverhältnis auf > 4:1. Die höchste Diastereoselektivität trat in Acetonitril auf: Das alkylierte Produkt wurde hier in 90 % Ausbeute im Diastereomerenverhältnis von 8.7:1 und mit 99 % *ee* (Hauptdiastereomer) erhalten. Da das Nebendiastereomer säulenchromatographisch entfernt werden kann, kann **5** (R = CH₃) diastereomeren- und enantiomerenrein isoliert werden. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für die Alkylierung einer Reihe von Azlactonen zusammengefaßt. Wie zu erwarten war, verbesserte sich die Diastereoselektivität mit zunehmender Größe der Gruppe R am Azlacton. Mit 3-Acetoxy-cyclopenten wurden ähnliche Ergeb-

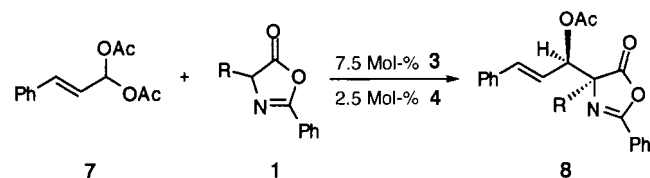
Tabelle 1. Ergebnisse der asymmetrischen Alkylierung von **1** mit 3-Acetoxy-cyclohexen **2**.

Nr.	R	Ausb. [%]	d.r. [a]	ee [%] [a]
1	CH ₃	90	8.7:1	99
2	CH ₂ Ph	74	12.4:1	99
3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	77 [b]	13.3:1 [c]	99 [d]
4	CH(CH ₃) ₂	91	> 19:1	95

[a] Sofern nicht anders angegeben durch HPLC an einer Chiracel-OD-Säule mit Heptan/2-Propanol bestimmt. [b] Ausbeute bezogen auf reines Hauptisomer. [c] Durch HPLC an einer Microsorb-Si80-125-C5-Säule mit Heptan/EtOAc bestimmt. [d] Durch HPLC an einer Chiracel-AD-Säule bestimmt.

nisse erhalten. Die Konfiguration der Produkte wurde in Analogie zu der von **5** (R = CH₃) zugeordnet.

Ein interessanter Zugang zu Serin-Analoga ist in Schema 3 dargestellt. Die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung



Schema 3. Asymmetrische Alkylierung von Azlactonen **1** mit dem *gem*-Dicarboxylat **7**.

geminaler Dicarboxylate ist eine Alternative zur Aldol-Reaktion, wobei allerdings stabilisierte Pronucleophile verwendet werden, die gewöhnlich keine stabilen Addukte geben.^[15] Die asymmetrische Desymmetrisierung solcher Verbindungen kann somit als Äquivalent zur asymmetrischen Addition eines stabilisierten Nucleophils an eine Carbonylgruppe angesehen werden.^[16] Allerdings unterscheidet sich in diesem Fall die Art der chiralen Erkennung bezüglich der Alleinheit von der in Schema 2 angegebenen. Dort ist der Angriff des Nucleophils auf die π -Allylpalladiumzwischenstufe der enantiodifferenzierende Schritt bezüglich beider Reaktionspartner. Bei der Umsetzung von **7** wird die Konfiguration bezüglich des Allylfragmentes im Ionisierungsschritt und die bezüglich des Nucleophils offensichtlich im Alkylierungsschritt festgelegt. Wie in Tabelle 2 (Nr. 1) gezeigt, erhielten wir unter den Standardbedingungen gute Diastereomerenverhältnisse und Enantiomerenüberschüsse, wenn auch nicht so gute wie bei der Reaktion von 3-Acetoxy-cyclohexen (Schema 2). Bei unseren Versuchen zur Desymmetrisierung geminaler Dicarboxylate mit achiralen

Tabelle 2. Bedingungen und Ergebnisse der asymmetrischen Alkylierung von **1** mit dem *gem*-Dicarboxylat **7** [a].

Nr.	R	T	Ausb. [%] [b]	d.r. [c]	ee [%] [d]
1 [e]	CH ₃	RT [f]	73 (16)	4.4:1	83 (40)
2	CH ₃	RT [f]	60 (9)	6.6:1	99 (96)
3	CH ₂ Ph	RT [f]	67 (7)	7.8:1	98 (94) [g]
4	CH ₂ Ph	0–5 °C	75 (6)	9.7:1	99 (96)
5	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0–5 °C	91 (6)	15:1	99 (95) [g]
6	CH(CH ₃) ₂	0–5 °C	88 (4)	> 19:1	99 (–)

[a] Sofern nicht anders angegeben wurden alle Reaktionen mit Natriumhydrid in DME durchgeführt. [b] Ausbeuten an isoliertem Haupt- sowie Nebendiastereomer (in Klammern). [c] ¹H-NMR-spektroskopisch am Rohprodukt bestimmt. [d] Soweit nicht anders angegeben durch HPLC an einer Chiracel-OD-Säule mit Heptan/2-Propanol bestimmt. In Klammern ist der *ee*-Wert für das Nebendiastereomer angegeben. [e] Mit Triethylamin in Dichlormethan. [f] RT = Raumtemperatur. [g] Durch HPLC an einer Chiracel-AD-Säule mit Heptan/2-Propanol bestimmt.

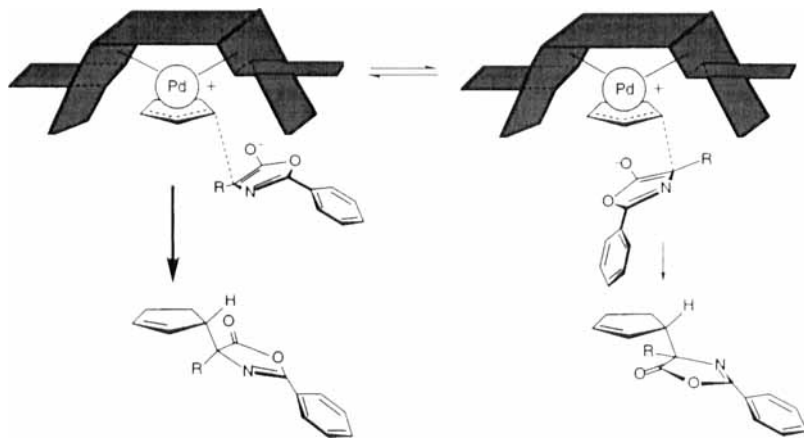
Nucleophilen erwies sich Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan (DME) als vorteilhaft.^[16] Durch Verwendung entsprechender Bedingungen konnten auch in diesem Fall die d.r.- und die *ee*-Werte verbessert werden (Nr. 2). Durch Erniedrigen der Temperatur konnte das Diastereomerenverhältnis weiter verbessert werden. So betrug der d.r.-Wert des Produktes der Umsetzung des Phenylalanin-Derivats bei Raumtemperatur 7.8:1 und bei 0 °C 9.7:1, wobei die *ee*-Werte ebenfalls noch gesteigert werden konnten (Nr. 3 und 4). Erwartungsgemäß führt auch hier die Vergrößerung der Gruppe R zu einem Anstieg des d.r.-Wertes (Nr. 4–6). Die Zuordnung der Konfiguration der erhaltenen Serin-Analoga beruht auf Befunden zur Desymmetrisierung mit achiralen Nucleophilen, auf den Ergebnissen zum stereochemischen Verlauf der Alkylierung der Azlactone **1** mit **2** und auf der röntgenographisch erhaltenen Kristallstruktur von **8** (R = CH₂Ph).

Die vorgestellte neue Methode zur Synthese α -alkylierter Aminosäuren ist der erste katalytische asymmetrische Weg zu dieser wichtigen Substanzklasse. Durch Hydrolyse werden die Aminosäuren ohne die Gefahr einer Racemisierung freigesetzt (siehe Schema 2). Darüber hinaus können die Azlactone zum Aufbau konformativ fixierter Peptide herangezogen werden, indem man sie einfach mit einer zweiten Aminosäureeinheit kuppelt.^[11] Die Bereitstellung einer größeren Diversität an derartigen neuen Aminosäuren erleichtert die Herstellung von Peptidmimetica-Bibliotheken durch kombinatorische Chemie. Das Konzept, Asymmetrie an einem prochiralen nucleophilen Zentrum in der hier gezeigten Art und Weise zu induzieren, sollte allgemein anwendbar sein. Ungeklärt ist, warum Katalysatoren mit Liganden wie **3** derart gute Ergebnisse liefern. Zwar liegen trotz intensiver Bemühungen noch keine Strukturinformationen vor, doch ist das in Schema 4 dargestellte Modell, das einer chiralen Tasche gleicht, ein guter Erklärungsansatz.

Experimentelles

Alkylierung von **2**: Zu einer Lösung von Et₃N (56 μ L, 400 μ mol) und **1** (450 μ mol) in Acetonitril (1 mL, wasser- und sauerstofffrei) gibt man **2** (28 mg, 200 μ mol). Eine zuvor bereitete Lösung von **4** (1.8 mg, 4.9 μ mol) und **3** (10.4 mg, 15.1 μ mol) in Acetonitril (1 mL) wird unter N₂ zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 2–6 h mit wäßrigem Phosphat-Puffer (pH = 7, 40 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Den erhaltenen Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc als Laufmittel.

Alkylierung von **7**: Bei –78 °C gibt man eine Lösung von **1** (450 μ mol) in DME (1 mL, wasser- und sauerstofffrei) zu NaH (95proz. Dispersion in Paraffin, 10.1 mg, 400 μ mol) und läßt das Gemisch auf Raumtemperatur kommen. Sobald die Gasentwicklung beendet ist, fügt man eine Lösung von **4** (1.8 mg, 4.9 μ mol)



Schema 4. Modell zur Erklärung der asymmetrischen Induktion bei der Alkylierung von Azlacton-Nucleophilen.

und **3** (10.4 mg, 15.1 μmol) in DME (0.5 mL) zu. Schließlich gibt man **7** (46.9 mg, 200 μmol) in DME (1 mL) bei der in Tabelle 2 jeweils angegebenen Temperatur zu. Das Reaktionsgemisch wird nach 2–24 h mit wäßrigem Phosphat-Puffer (pH = 7, 40 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wird Flash-chromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc als Laufmittel gereinigt.

Eingegangen am 2. Juli 1997 [Z10628]

Stichwörter: Alkylierungen • Aminosäuren • Asymmetrische Katalyse • Palladium • Peptidmimetika

Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10672–10674; C. Bisang, C. Weber, J. Inglis, C. A. Schiffer, W. F. van Gunsteren, I. Jelesarov, H. R. Bosshard, J. A. Robinson, *ibid.* **1995**, *117*, 7904–7915; R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, Y. Lapeña, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 331–317.

[7] a) Lit. [7c], Kapitel 2, zit. Lit.; b) Lit. [7c], Kapitel 4, S. 207–212, Kapitel 7, S. 333–342; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.

[8] M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3309–3310.

[9] J. C. Fiaud, A. H. De Gournay, M. Larchvéque, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *154*, 175–185; Y. Ito, M. Sawamura, M. Matsuoka, Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4849–4852; J.-P. Genêt, S. Juge, S. Achi, S. Mallart, J. R. Montes, G. Levif, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5263–5275; T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113–120; M. Sawamura, Y. Nakayama, W.-M. Tang, Y. Ito, *ibid.* **1996**, *61*, 9090–9096.

[10] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355–364.

[11] Übersicht über Azlactone: A. K. Mukerjee, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1077–1097; Y. S. Rao in *Oxazoles (The Chemistry of Heterocyclic Compounds)*, Vol. 45 (Hrsg.: I. J. Turchi), Wiley, **1986**, Kapitel 3, S. 361–615.

[12] Die d.r.- und ee-Werte wurden durch HPLC an einer Chiracel-OD-Säule mit Heptan/2-Propanol als Eluens bestimmt.

[13] H. Dahn, J. A. Garbarino, C. O'Murchu, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1370–1378.

[14] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089–4090.

[15] B. M. Trost, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 131–134.

[16] B. M. Trost, C.-B. Lee, J. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7247–7248.

Ein effizientes Verfahren zur asymmetrischen Aminohydroxylierung**

A. Erik Rubin und K. Barry Sharpless*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Stereospezifische Umwandlungen von Olefinen zu 1,2-Diolen^[1,2] und β -Aminoalkoholen^[3,4] sind wegen der generellen Verfügbarkeit und der Wichtigkeit der Ausgangsverbindungen in der Wirkstoff- und Naturstoffsynthese, als Liganden in der asymmetrischen Katalyse und als chirale Hilfsstoffe von großer Bedeutung.^[1–5] Die kürzlich entdeckte asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von Alkenen,^[4] eine nahe Verwandte der zuverlässigen katalytischen Dihydroxylierung (AD),^[1] liefert stereospezifisch N-geschützte β -Aminoalkohole und zeichnet sich zudem durch gute bis exzellente Regio- und Enantioselektivität aus. Ohne Zusatz der von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Liganden (d. h. in seiner nicht-asymmetrischen Version, die prochirale Olefine zu Racematen umsetzt) hat die Reaktion die Nachteile, daß das Diol in größerer Menge entsteht und die Regioselektivität sehr niedrig ist.^[4,6]

* Prof. K. B. Sharpless, A. E. Rubin
Department of Chemistry and the Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-7562
E-mail: sharples@scripps.edu

** Diese Arbeit wurde vom National Institute of General Medical Sciences, von den National Institutes of Health (GM-28384), von der National Science Foundation (CHE-9531152) und von der W. M. Keck Foundation gefördert. Wir danken den Professoren SonBinh T. Nguyen (Northwestern University, IL) und Derek W. Nelson (Loyola University of Chicago) sowie Dr. Pui Tong Ho für viele hilfreiche Diskussionen. A. E. R. dankt dem NSERC (Kanada) für ein 1997 Science and Engineering Scholarship. Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter www/wiley-vch.de/home/angewandte zu finden.

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1995**, *8*, 392; b) *A Textbook of Drug Design and Development* (Hrsg.: P. Krosgaard-Larsen, H. Bundgaard), Harwood Academic Publishers, Chur, **1991**; c) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367–383; d) P. Balaram, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845–851; e) P. W. Schiller in *Medicinal Chemistry for the 21st Century* (Hrsg.: C. G. Wermuth), Oxford Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1992**, Kapitel 15; f) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267; g) V. J. Hruby in *Peptides Chemistry, Structure and Biology, Proceedings of the 13th American Peptide Symposium* (Hrsg.: R. S. Huges, J. A. Smith), ESCOM Science, **1993**, S. 3–17; h) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5. Aufl. (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York, **1995**; i) M. Goodman, S. Ro in Lit. [1h], Kapitel 20, S. 803–861; j) J. G. Cannon in Lit. [1h], Kapitel 19, S. 783–801; k) A. Muscate, G. L. Kenyon in Lit. [1h], Kapitel 18, S. 733–782; l) G. R. Marshall in Lit. [1h], Kapitel 15, S. 573–660; m) B. Veerapandian in Lit. [1h], Kapitel 10, S. 303–348.
- [2] Ausgewählte Übersichten: R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238–264; I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383–389; Y. Ohfuné, S.-H. Moon, M. Horikawa, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 645–648; T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 235–237; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225–227.
- [3] J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [4] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- [5] Aktuelle Beiträge hierzu: U. Kazmaier, S. Maier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941–954; U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694–3699; V. Ferey, L. Toupet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 475–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 430–432; D. Obrecht, M. Altörfer, C. Lehmann, P. Schönholzer, K. Müller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080–4086; B. Westermann, I. Gedrath, *Synlett* **1996**, 665–666; L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *ibid.* **1996**, 1051–1053; D. Obrecht, C. Abrecht, M. Altörfer, U. Bohdal, A. Grieder, M. Kleber, P. Pfyffer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1315–1337; B. G. M. Burgaud, D. C. Horwell, A. Padova, M. C. Pritchard, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13035–13050; C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, Y. Lapeña, *ibid.* **1997**, *53*, 5891–5898.
- [6] Allylierte Derivative: T. M. Zydowsky, J. F. Dellaria, H. N. Nellans, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5607–5616; S. Thaisrivongs, D. T. Pals, S. R. Turner, L. T. Kroll, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1369–1376; M. W. Holladay, A. M. Nadzan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3900–3905; A. B. Smith III, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, P. A. Sprengeler, M. C. Guzman, J. L. Wood, P. J. Carroll, R.