

Diese Seite zeigt zwei Beispiele für enantioselektive Synthesen, die vor zehn Jahren noch nicht möglich gewesen wären.

# Der katalytische enantioselective Aufbau von Molekülen mit quartären Kohlenstoff-Stereozentren

**E. J. Corey\* und Angel Guzman-Perez**

Die katalytische asymmetrische Synthese komplexer organischer Naturstoffe und anderer hochwertiger chiraler Substanzen ist eine Herausforderung für die Synthesechemie und bietet ein ideales Testfeld für neue synthetische chirale Katalysatoren, deren Einfluß auf die gesamte Chemie beträchtlich zu werden verspricht. Katalytische enantioselective Methoden können zu einer enormen Effizienzsteigerung von Synthesen führen; sie ergänzen das schon länger vorhandene Methodenarsenal: die Verwendung chiraler Ausgangsmaterialien und Auxiliare sowie

die enzymatische Katalyse. Die Synthese von komplexen Molekülen mit quartären (vollständig substituierten) Stereozentren, eine der anspruchsvollsten Aufgaben bei mehrstufigen Synthesen, bietet eine Möglichkeit, die Stärken von katalytischen enantioselectiven Verfahren zu demonstrieren. Außerdem stimulieren die Probleme, die zwangsläufig bei der Synthese eines komplexen Moleküls auftreten, den Synthetiker und geben ihm ein Gefühl für die Richtung zu neuen Entdeckungen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über vielversprechende

neue katalytische enantioselective Methoden anhand ihrer Anwendung beim Aufbau von komplexen chiralen Molekülen mit quartären Stereozentren. Man kann wohl vorhersagen, daß dieses Gebiet der Chemie in den kommenden Jahrzehnten enorm wachsen wird, mit großen intellektuellen und praktischen Auswirkungen.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Chiralität • Enantioselective Addition • Synthesemethoden • Totalsynthesen

## 1. Einleitung

In der Organischen Chemie hat in den letzten beiden Jahrzehnten eine Revolution stattgefunden. Ein zentrales Thema der chemischen Synthese ist heute die Entwicklung von neuen und hoch enantioselectiven Verfahren. In der asymmetrischen Synthese verdrängt die asymmetrische Katalyse zunehmend die Anwendung von chiralen Auxiliaren und Reagentien als Methode der Wahl. Mit einem wirksamen chiralen Katalysator können große Mengen an optisch aktivem Produkt mit relativ kleinen Mengen an enantiomerenreinem Material erhalten werden, ohne daß ein chirales Hilfsreagens entfernt und wiedergewonnen werden muß. Außerdem verwenden die am leichtesten anzuwendenden katalytischen Methoden preiswerte und leicht zugängliche chirale Liganden und liefern hohe und voraussagbare Enantioselectivitäten für eine große Auswahl an Ausgangsverbindungen.<sup>[1a]</sup> Die Anwendung von derartigen katalytischen asymmetrischen Reaktionen in der Synthese von interessanten Naturstoffen gewinnt zunehmend an Bedeutung,<sup>[1b]</sup> nicht

nur, um den Wert dieser Reaktionen zu zeigen, sondern auch, um sie besser zu verstehen und zu verbessern und so die generelle Anwendbarkeit zu erhöhen. Ein sehr interessantes und dynamisches Gebiet der organischen Synthese ist der asymmetrische Aufbau von Molekülen mit quartären Kohlenstoff-Stereozentren, d.h. Kohlenstoffzentren mit vier verschiedenen Nicht-Wasserstoff-Substituenten. Besonders anspruchsvoll ist dabei die Synthese durch *katalytische* enantioselective Reaktionen. Dieser Aufsatz gibt anhand repräsentativer neuerer Beispiele einen kurzen Überblick über einige moderne und hoch selektive Methoden zur katalytischen Herstellung dieser Verbindungen. Die vielen ausgezeichneten stöchiometrischen, diastereoselektiven und biochemischen Verfahren werden nicht berücksichtigt.<sup>[2]</sup>

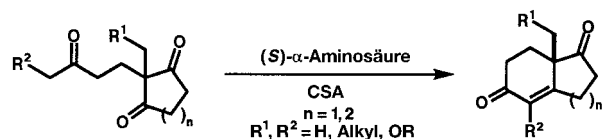
## 2. Katalytische Methoden zur Synthese von quartären Kohlenstoff-Stereozentren, an die ausschließlich Kohlenstoffatome gebunden sind

### 2.1. Durch Aminosäuren katalysierte Robinson-Anellierungen und intramolekulare Aldolreaktionen

Die enantioselective Version der klassischen Robinson-Anellierung wird zur Synthese von optisch aktiven Diketo-

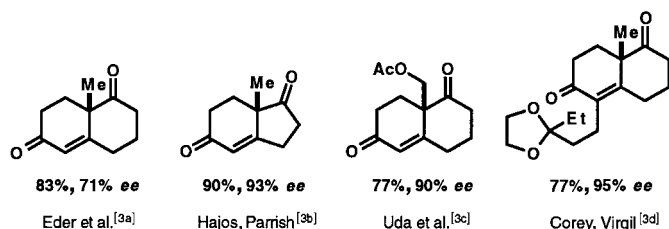
[\*] Prof. E. J. Corey, Dr. A. Guzman-Perez  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University  
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)  
Telefax: Int. + 617/495-0376  
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

nen, die nützliche Ausgangsverbindungen für die Herstellung einer Vielzahl von Terpenen und anderen Naturstoffen sind, verwendet. In einer intramolekularen Aldolreaktion, an der ein Enamin aus dem Triketon und dem chiralen  $\alpha$ -Aminosäure-Katalysator beteiligt ist, wird zwischen zwei enantiotopen Carbonylgruppen unterschieden (Schema 1). Die bicy-



Schema 1. Enantioselective Aldolcyclisierung. CSA = (+)-Campfersulfonsäure.

clischen Verbindungen in Schema 2, die auch das Wieland-Miescher-Keton enthalten, wurden auf diese Art hergestellt. Die Produkte konnten durch Umkristallisieren enantiomerenrein erhalten werden.<sup>[3]</sup>

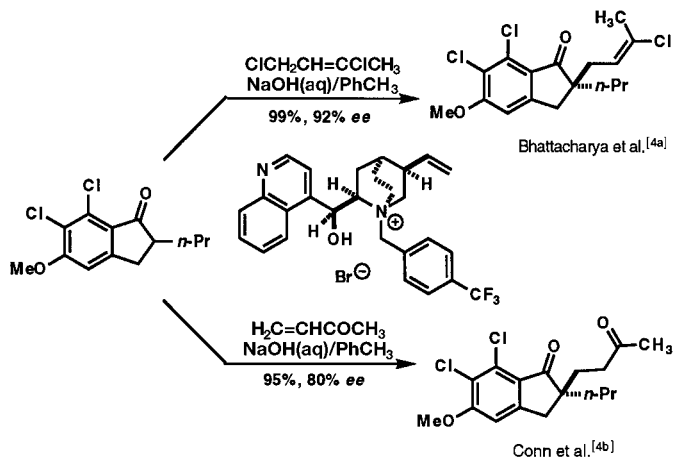


Schema 2. Chirale Produkte inklusive Wieland-Miescher-Keton (ganz links) durch Aminosäure-katalysierte Cyclisierung achiraler Vorstufen.

## 2.2. Alkylierungen und Michael-Additionen

Alkylierungen und Michael-Additionen sind nützliche und vielseitige Reaktionen; bisher wurden jedoch nur wenige Fälle hoch enantioselectiver katalytischer Versionen für die

Synthese von quartären Stereozentren vorgestellt. Ein bemerkenswertes Beispiel ist der Einsatz des Phasentransferkatalysators *N*-(4-Trifluormethylbenzyl)cinchoniniumbromid durch Merck-Wissenschaftler in der Synthese von alkylierten Indanonen, die als vielversprechende Wirkstoffkandidaten gelten (Schema 3).<sup>[4]</sup>



Schema 3. Enantioselective Alkylierung durch Phasentransferkatalyse.

## 2.3. Diels-Alder-Reaktionen

Die Diels-Alder-Cycloaddition ist für den Synthetiker wohl eine der nützlichsten und leistungsfähigsten Umwandlungen. Mit großem Einsatz werden katalytische enantioselective Versionen entwickelt.<sup>[5]</sup> Die Reaktion von 2-substituierten Acroleinen ist besonders interessant, da sie Produkte mit quartären Stereozentren liefert. Schema 4 zeigt Lewis-Säuren (1–10), die erfolgreich als Katalysatoren in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von 2-substituierten Acroleinen eingesetzt wurden.<sup>[6]</sup> Die Reaktion von 2-Halogenacroleinen

Elias J. Corey, geboren 1928 in Methuen ca. 50 km nördlich von Boston, studierte von 1945 bis 1950 Chemie am Massachusetts Institute of Technology, wo er unter John C. Sheehan mit einer Arbeit über synthetische Penicilline promovierte. 1951 begann er seine Universitätskarriere als Chemie-„Instructor“ an der University of Illinois at Urbana-Champaign. Bereits mit 27 Jahren wurde er 1956 zum Full Professor ernannt; er folgte 1959 einem Ruf an die Harvard University, der er bis heute treu blieb. Seine zahllosen wissenschaftlichen Erfolge wurden 1990 mit dem Nobel-Preis für Chemie gekrönt. Solange er sich zurück-erinnern kann, haben ihm Studium, Abenteuer und Entdeckungen besondere Freude bereitet.

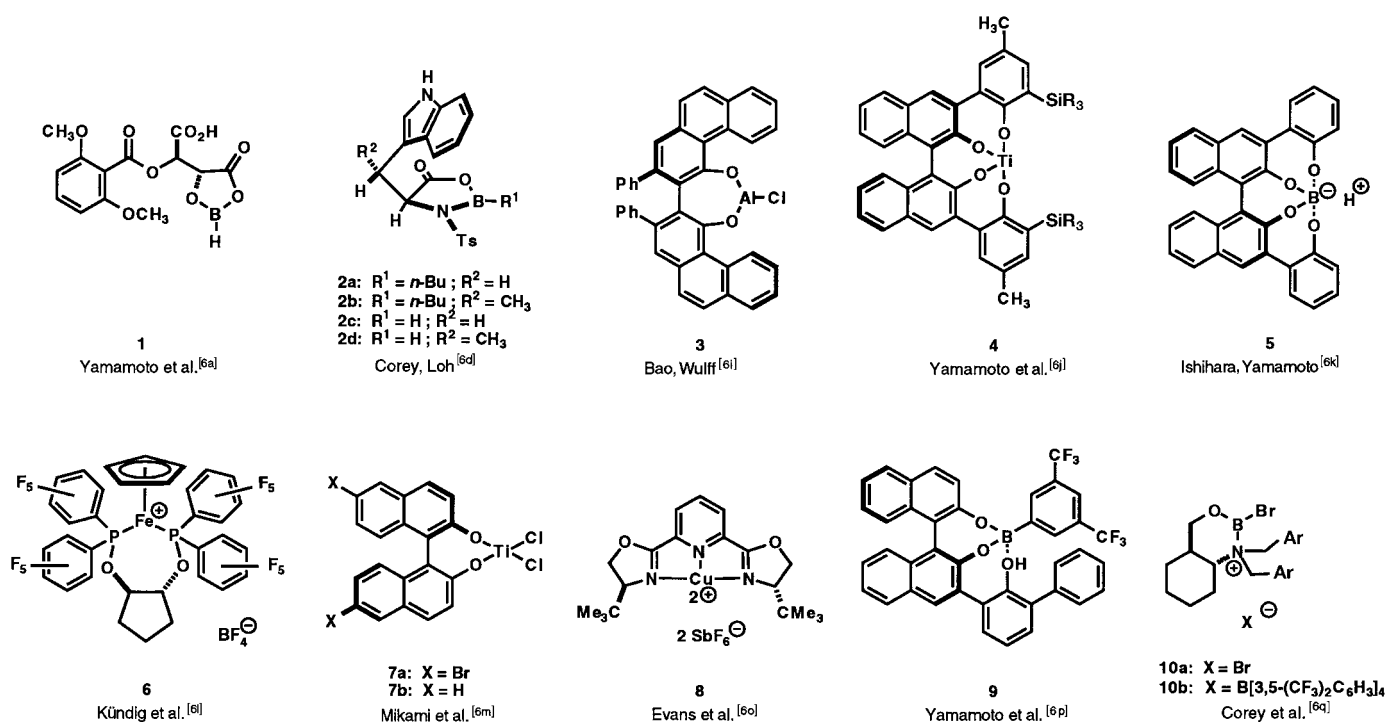


E. J. Corey



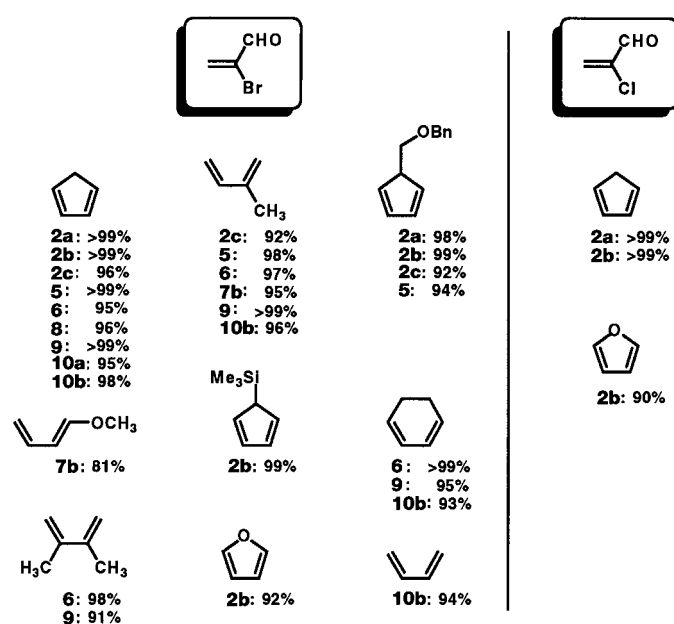
A. Guzman-Perez

Angel Guzman-Perez, geboren 1967 in Mexiko-Stadt, erhielt seinen Bachelor in Chemie an der National Autonomous University of Mexico. Von 1990 bis 1991 arbeitete er in der Abteilung für medizinische Chemie von Syntex Research in Palo Alto, Kalifornien. Danach begann er an der Harvard University unter E. J. Corey seine Studien über neue Methoden der asymmetrischen Synthese von Naturstoffen, die er 1997 mit der Promotion abschloß. Zur Zeit arbeitet er in der Arzneimittelforschung bei Pfizer Central Research in Groton, Connecticut.

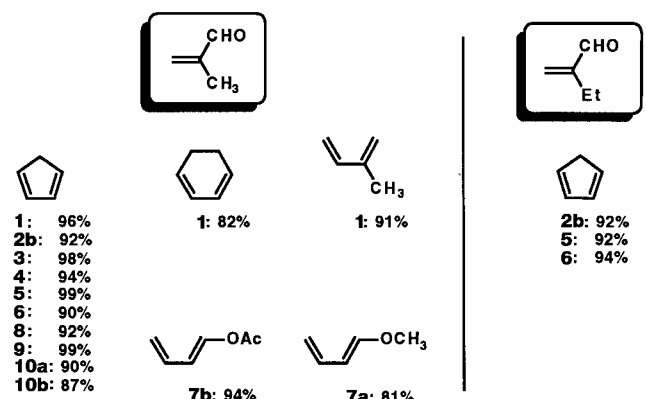


Schema 4. Effektive Katalysatoren für die Synthese von Diels-Alder-Addukten mit quartären Stereozentren. R = *o*-Tolyl, Ar = 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

interessiert zum einen wegen der hohen Reaktivität dieser Dienophile und den damit erreichbaren Selektivitäten und zum anderen, weil die Diels-Alder-Addukte vielseitige Synthesebausteine sind.<sup>[6d]</sup> Die ausgezeichneten Enantioselektivitäten in den Reaktionen von 2-Bromacrolein und 2-Chloracrolein mit Dienen sind in Schema 5 zusammengefasst. 2-Alkylacroleine, wie 2-Methyl- und 2-Ethylacrolein, ergeben ebenfalls mit mehreren Dienen Addukte in guten Enantiomerenüberschüssen (Schema 6), die Produkte sind jedoch

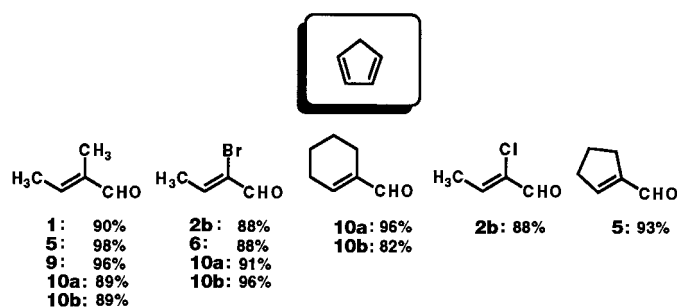


Schema 5. Enantiomerenüberschüsse (*ee*) bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von 2-Brom- und 2-Chloracrolein mit Dienen unter Katalyse durch die angegebenen Verbindungen.



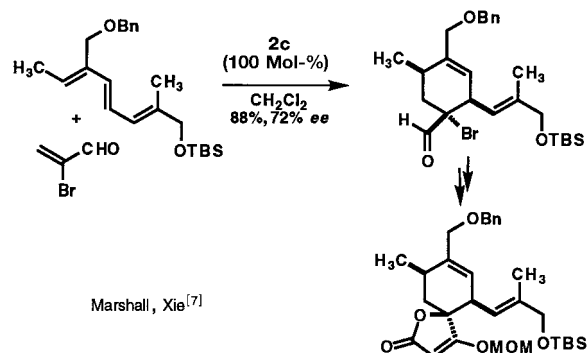
Schema 6. Enantiomerenüberschüsse (*ee*) bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von 2-Methylacrolein und 2-Ethylacrolein mit Dienen unter Katalyse durch die angegebenen Verbindungen.

weniger vielseitig verwendbar. Schließlich zeigen auch bestimmte 2,3-disubstituierte Acroleine bei der Reaktion mit Cyclopentadien vielversprechende Selektivitäten (Schema 7).



Schema 7. Enantiomerenüberschüsse (*ee*) bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von 2,3-disubstituierten Acroleinen mit Cyclopentadien unter Katalyse durch die angegebenen Verbindungen.

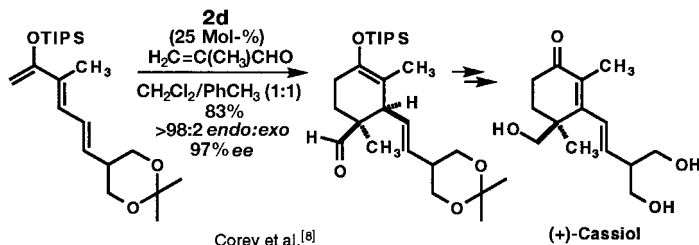
Seit einigen Jahren werden diese Reaktionen (insbesondere mit den Katalysatoren **2**) in der Totalsynthese von Naturstoffen angewendet. So wurde von Marshall und Xie unter Verwendung stöchiometrischer Mengen des Katalysators **2c** ein Diels-Alder-Cycloaddukt mit einem quartären Stereozentrum synthetisiert und in die Spirotetronat-Einheit von Kijanolid überführt (Schema 8).<sup>[7]</sup> Außerdem wurde die



Marshall, Xie<sup>[7]</sup>

Schema 8. Synthese der Spirotetronat-Einheit von Kijanolid über eine enantioselektive Diels-Alder-Reaktion. MOM = Methoxymethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

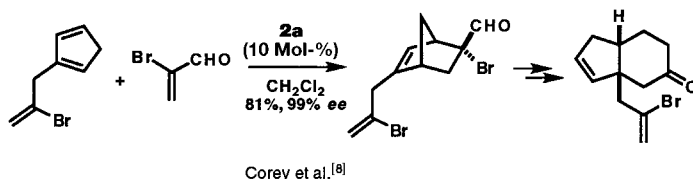
enantioselektive, durch das Oxazaborolidin **2d** katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen einem trisubstituierten elektronenreichen acyclischen Dien und 2-Methylacrolein für eine effiziente Synthese von Cassiol, einem Mittel gegen Geschwüre, genutzt (97% ee, Schema 9). Die hohe Enantio-



Corey et al.<sup>[8]</sup>

Schema 9. Enantioselective Totalsynthese von (+)-Cassiol. TIPS = Triisopropylsilyl.

selektivität der Cycloaddition ist das Ergebnis von Modifizierungen der Ausgangsverbindung, des Katalysators und des Lösungsmittels.<sup>[8]</sup> Schließlich war eine Diels-Alder-Reaktion mit dem Katalysator **2a** der Schlüsselschritt einer besonders einfachen enantioselektiven Synthese von Gibberellinsäure über das in Schema 10 gezeigte bicyclische Keton.<sup>[8]</sup>



Corey et al.<sup>[8]</sup>

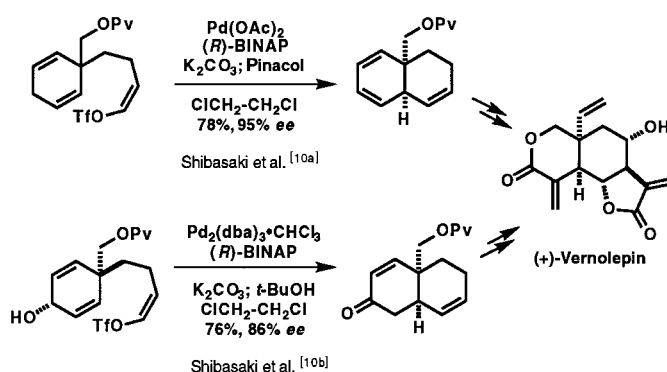
Schema 10. Synthese einer bicyclischen Vorstufe von Gibberellinsäure über eine katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion.

## 2.4. Heck-Reaktionen

Die enantioselektive Version der intramolekularen Heck-Reaktion ist eine äußerst effektive Methode zur C-C-Verknüpfung. Ihr Nutzen wurde bereits bei der Synthese von mehreren Naturstoffen mit quartären Stereozentren demonstriert. Zwei Strategien werden auf diesem Gebiet angewendet: die Differenzierung von enantiotopen olefinischen Bindungen in Molekülen mit prochiralen quartären Zentren und von enantiotopen Seiten von C-C-Doppelbindungen.<sup>[9]</sup>

### 2.4.1. Heck-Reaktionen, die zwischen enantiotopen Gruppen differenzieren

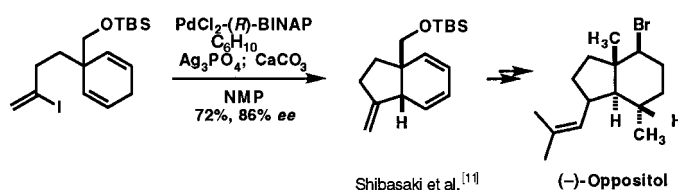
Die asymmetrische Synthese von Vernolepin wurde auf zwei Wegen von Shibasaki und Mitarbeitern verwirklicht (Schema 11). Der Schlüsselschritt ist in beiden Fällen die



Shibasaki et al.<sup>[10a]</sup>

Schema 11. Asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion zur Synthese von Vernolepin. BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, dba = Dibenzylidenacetone, PV = Pivaloyl.

Differenzierung von enantiotopen C-C-Doppelbindungen durch eine intramolekulare Heck-Reaktion.<sup>[10]</sup> Außerdem gelang die Synthese von einem *cis*-Dihydroindan mit einer ähnlichen Strategie (Schema 12). Das Produkt dieser Heck-

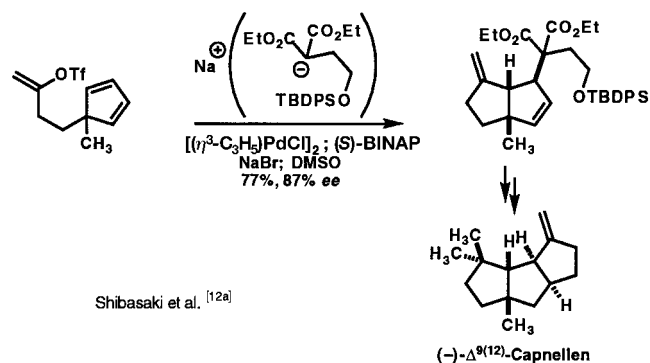


Shibasaki et al.<sup>[11]</sup>

Schema 12. Synthese von (-)-Oppositol. NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidon.

Reaktion ermöglichte die formale asymmetrische Synthese von Oppositol und Prepinnaterpen. Interessanterweise entstand es mit einem Enantiomerenüberschuß von nur 3%, wenn statt des gezeigten *exo*-Vinylidids das *endo*-Vinylidid eingesetzt wurde.<sup>[11]</sup> Die asymmetrische Heck-Reaktion wird auch zur Synthese von Verbindungen mit zwei anellierten Fünfringen angewendet, indem prochirale Cyclopentadienylverbindungen eingesetzt werden. Die Transformation führt zuerst zu einer  $\pi$ -Allylpalladiumspezies, die dann mit einem Nucleophil abgefangen wird. Dabei wird der Katalysezyklus

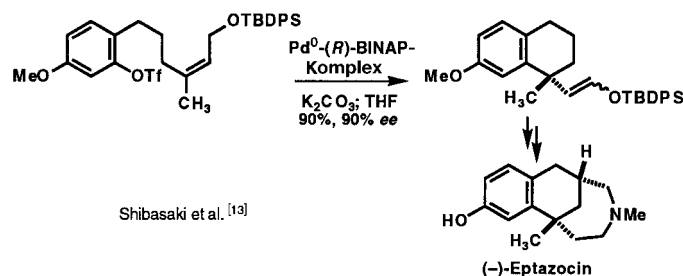
vollendet. Zu diesem Zweck eingesetzte Nucleophile waren Acetat, ein Amin und Dicarboxyl-stabilisierte Enolate. So wurde bei der Synthese von  $\Delta^9(12)$ -Capnellen eine  $\pi$ -Allylzwischenstufe mit einem Malonat-Anion abgefangen. Das gewünschte Produkt entstand mit einem Enantiomerenüberschuß von 87 % in vollständiger Diastereo- und Regioselektivität (Schema 13).<sup>[12]</sup>



Schema 13. Heck-Cyclisierung mit Alkylierung auf dem Weg zu (-)-Capnellen. TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

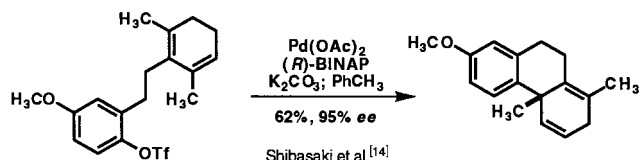
#### 2.4.2. Heck-Reaktionen, die zwischen enantiotopen Seiten differenzieren

Shibasaki und Mitarbeiter nutzten bei der Synthese von Eptazocin eine intramolekulare Heck-Reaktion, um enantiotop Seiten einer Doppelbindung zu differenzieren. Die *Z*-Ausgangsverbindung lieferte dabei bessere Ergebnisse als das entsprechende *E*-Isomer (Schema 14).<sup>[13]</sup> Eine Synthesezwi-



Schema 14. Enantioselective Synthese von (-)-Eptazocin.

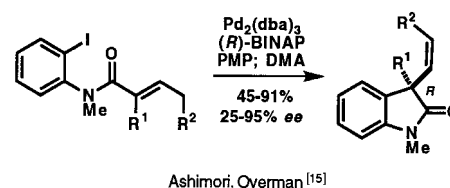
schensstufe für eine Vielzahl von Diterpenen, einschließlich Kauren, Abietinsäure und einem Bruceantin-Analogon, wurde über eine regio- und Seiten-selektive Heck-Reaktion hergestellt (Schema 15).<sup>[14]</sup> Overman und Ashimori berich-



Schema 15. Enantioselective Syntheseweg zu Hydrophenanthrenen.

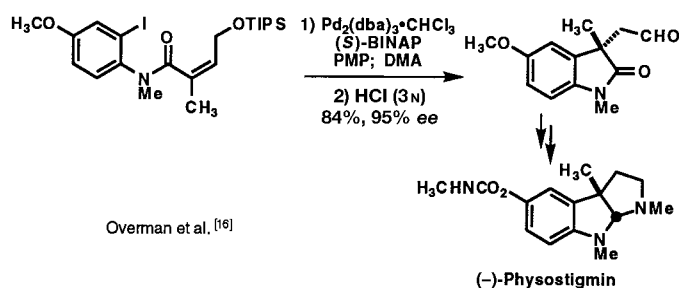
teten über die Synthese von 2-Oxoindolinen aus den entsprechenden Aryliodiden durch intramolekulare Heck-Reak-

tionen. Beide enantiomeren Produkte können dabei häufig mit guter Enantioselektivität erhalten werden, wenn der Katalysator ein einzelnes Enantiomer von BINAP enthält. Die absolute Konfiguration des Produkts hängt auch davon ab, ob es sich bei dem verwendeten HI-Fänger um  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  oder PMP handelt (Schema 16). Der Grund für dieses



Schema 16. Enantioselective Syntheseweg zu 2-Oxoindolinen. DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, PMP = 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin. Wird statt PMP  $\text{AgNO}_3$  verwendet, so entsteht das (*S*)-Enantiomer (74–99 %, 63–81 % *ee*).

Verhalten ist nicht bekannt.<sup>[15]</sup> Mit der beschriebenen Methodik gelang zudem die enantioselective Synthese von Physostigmin. Analog wie von Shibasaki und Mitarbeitern bei ihrer Eptazocin-Synthese beobachtet, lieferte auch hier das *Z*-Olefin bessere Ergebnisse als das entsprechende *E*-Isomer (Schema 17).<sup>[16, 17]</sup>

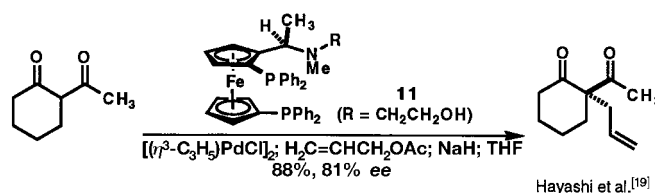


Schema 17. Enantioselective Syntheseweg zu (-)-Physostigmin.

#### 2.5. Palladium-katalysierte Allylierungen<sup>[18]</sup>

##### 2.5.1. Allylierungen, die zwischen enantiotopen Seiten differenzieren

Hayashi und Mitarbeiter berichteten über die Palladium-katalysierte Allylierung von aktiven Methinverbindungen unter Verwendung des chiralen Bisphosphinoferrocen-Liganden **11** ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). So reagiert das Natrium-Enolat von 2-Acetylcyclohexanon Seiten-selektiv mit einer chiralen  $\eta^3$ -Allylpalladiumspezies, die in situ aus Allylacetat und einem Komplex aus dem chiralem Liganden und dem  $\text{Pd}^0$ -Katalysator erzeugt wird (Schema 18). Die hohe Enantiose-

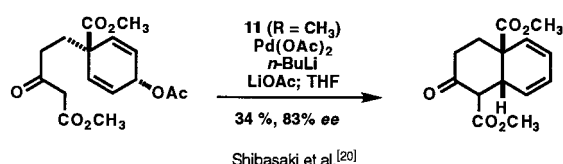


Schema 18. Enantioselective Alkylierung eines 1,3-Diketons.

ektivität dieser Reaktion wird sekundären anziehenden Wechselwirkungen zwischen der endständigen Hydroxylgruppe des Liganden und dem sich nähernden prochiralen Enolat zugeschrieben.<sup>[19]</sup>

### 2.5.2. Allylierungen, die zwischen enantiotopen Gruppen differenzieren

Shibasaki und Mitarbeiter setzen eine intramolekulare Palladium-katalysierte Allylierung ein, um enantiotope olefinische Bindungen in einem Molekül mit einem prochiralen quartären Zentrum zu differenzieren. Diese Strategie erinnert an die, die im Zusammenhang mit der Heck-Reaktion in Abschnitt 2.4. diskutiert wurde und führt ebenfalls zum enantioselektiven Aufbau eines quartären Stereozentrums. Die besten Ergebnisse werden mit dem *trans*-Diastereomer des Edukts und **11** ( $R = \text{CH}_3$ ) als Liganden erhalten (Schema 19).<sup>[20]</sup>



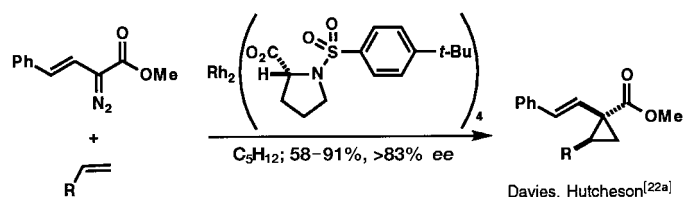
Schema 19. Enantioselective intramolekulare Alkylierung.

## 2.6. Rhodium-katalysierte Cyclopropanierungen

Die Reaktion von Olefinen mit  $\alpha$ -Diazocarbonylverbindungen in Gegenwart von chiralen Rhodium- oder Kupferkatalysatoren enthält als allgemeines Verfahren zur asymmetrischen Synthese von Cyclopropanen erhebliches Potential. Rhodium(II)-Katalysatoren sind dabei für die Synthese von optisch aktiven Cyclopropanen mit quartären Stereozentren besonders nützlich.<sup>[21]</sup>

### 2.6.1. Intermolekulare Cyclopropanierungen

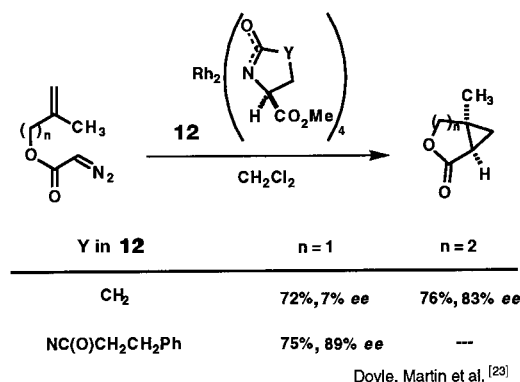
Intermolekulare Rhodium-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierungen liefern oft Produkte mit guter Enantio- aber geringer Diastereoselektivität. Ein bemerkenswertes Beispiel mit hoher Diastereo- und Enantiokontrolle verwendet als ein Edukt (*E*)-2-Diazo-4-phenylbut-3-ensäuremethylester (Schema 20). Der Vinylsubstituent in der Diazoverbindung ist bei dieser Reaktion essentiell, um gute Selektivitäten zu erzielen.<sup>[22]</sup>



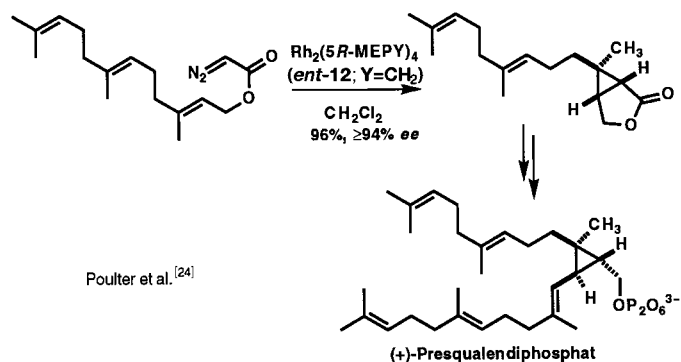
Schema 20. Katalytische enantioselective intermolekulare [2+1]-Cycloaddition.

### 2.6.2. Intramolekulare Cyclopropanierungen

Anders als bei intermolekularen Cyclopropanierungen ergeben intramolekulare Reaktionen wegen geometrischer Zwänge im bicyclischen Produkt nur ein Diastereomer und werden deshalb deutlich häufiger in der Synthese angewendet. Doyle, Martin und Mitarbeiter untersuchten enantioselective intramolekulare Reaktionen von Diazoessigsäurealkenylestern, die durch die chiralen Rhodiumcarboxamide  $[\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4]$  (**12**,  $Y = \text{CH}_2$ ) und  $[\text{Rh}_2(4S\text{-MPPIM})_4]$  (**12**,  $Y = \text{NC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ) katalysiert werden. Mit 1,1-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen entstehen optisch aktive bicyclische Lactone mit quartären Stereozentren (Schema 21).<sup>[23]</sup> Diese Methodik wurde von Poulter und Mitarbeitern bei der effizienten asymmetrischen Synthese von Presqualendiphosphat angewendet (Schema 22).<sup>[24]</sup>



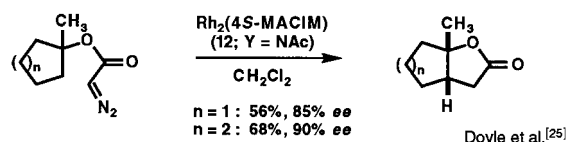
Schema 21. Katalytische enantioselective intramolekulare [2+1]-Cycloaddition.



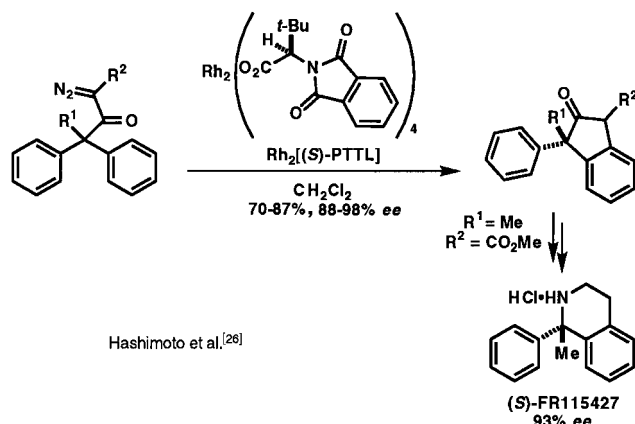
Schema 22. Enantioselective Synthese von (+)-Presqualendiphosphat.

## 2.7. Rhodium-katalysierte C-H-Insertionen

Neben Cyclopropanierungen katalysiert Rhodium(II) die selektive intramolekulare Insertion in C-H-Bindungen mit Diazoessigsäureestern als Ausgangsverbindungen. Die enantioselective Version dieser Reaktion<sup>[21a]</sup> ermöglicht die Differenzierung von enantiotopen aliphatischen C-H-Bindungen in Molekülen mit prochiralen quartären Stereozentren. Als Produkte werden bicyclische Lactone in hoher optischer Reinheit erhalten (Schema 23).<sup>[25]</sup> Außerdem wurde eine asymmetrische Rhodium-katalysierte Insertion in eine aromatische C-H-Bindung durchgeführt und bei der Totalsynthese von FR115427 angewendet (Schema 24).<sup>[26]</sup>



Schema 23. Enantioselective Cyclisierung durch intramolekulare C-H-Insertion.

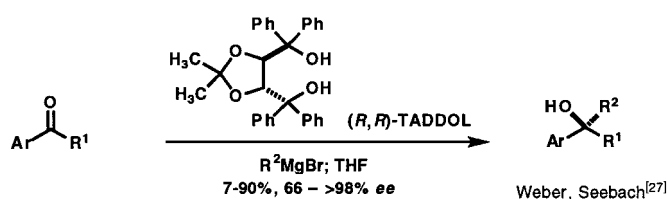


Schema 24. Enantioselective Synthese von (S)-FR115427.

### 3. Direkter Zugang zu quartären Kohlenstoff-Stereozentren, an die Heteroatome gebunden sind

#### 3.1. Additionen von Kohlenstoff-Nucleophilen an Ketone

Ein einfacher Weg, enantiomerenreine tertiäre Alkohole herzustellen, ist die Addition von metallorganischen Reagentien an prochirale Ketone in Gegenwart eines chiralen Katalysators. Dieser Ansatz, bei dem gleichzeitig ein Stereozentrum und eine C-C-Bindung erzeugt werden, wird bei der Synthese von sekundären Alkoholen aus Aldehyden verwirklicht. Seebach und Weber entwickelten eine effektive asymmetrische Addition von Alkyl-Grignard-Reagentien an Ketone, wobei sie stöchiometrische Mengen an (*R,R*)-TADDOL verwendeten (Schema 25). Alkylarylketone lieferten



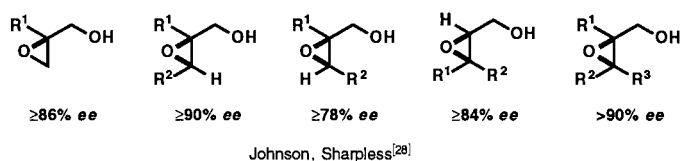
Schema 25. Enantioselective Carbonylalkylierung.

dabei die besten Ergebnisse. Der chirale Ligand wurde auch in substöchiometrischen Mengen eingesetzt, aber dies führte zu geringeren Enantioselektivitäten.<sup>[27]</sup>

#### 3.2. Asymmetrische Katsuki-Sharpless-Epoxidierungen (KSAEs)

Die KSAE von Allylalkoholen ist bis heute eine der am besten vorhersagbaren und am häufigsten verwendeten

katalytischen asymmetrischen Reaktionen. Werden 2-, di- oder trisubstituierte Allylalkohole eingesetzt, so liefert die Reaktion (mit Diethyl- oder Diisopropyltartrat, *tert*-Butylhydroperoxid, Titan(IV)isopropoxid und Molekularsieb in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Toluol) 2,3-Epoxyalkohole mit quartären Zentren in ausgezeichneter Enantioselektivität (Schema 26). Die

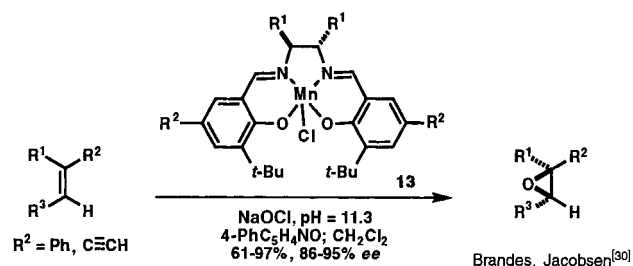


Schema 26. Chirale 2,3-Epoxyalkohole durch Katsuki-Sharpless-Oxidation.

KSAE wurde oft bei der Synthese von Molekülen mit quartären Stereozentren angewendet, und über das Thema existieren ausführliche Übersichtsartikel;<sup>[28]</sup> es wird daher an dieser Stelle nicht behandelt.

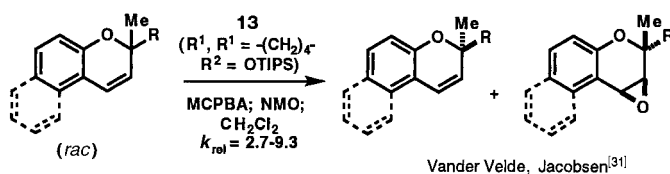
#### 3.3. Jacobsen-Epoxidierungen

Die durch Mangan-Salen-Komplexe (**13**) katalysierte Jacobsen-Epoxidierung von konjugierten *cis*-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen ist hoch enantioselektiv (Schema 27).<sup>[29]</sup> Die zweite Olefinkategorie liefert dabei Epoxide



Schema 27. Enantioselective Jacobsen-Epoxidierung.

mit quartären Stereozentren.<sup>[30]</sup> Außerdem zeigt die kinetische Racematspaltung von Chromenen durch Jacobsen-Epoxidierung vielversprechende Relativgeschwindigkeiten (*k*<sub>rel</sub>) (Schema 28).<sup>[31]</sup>



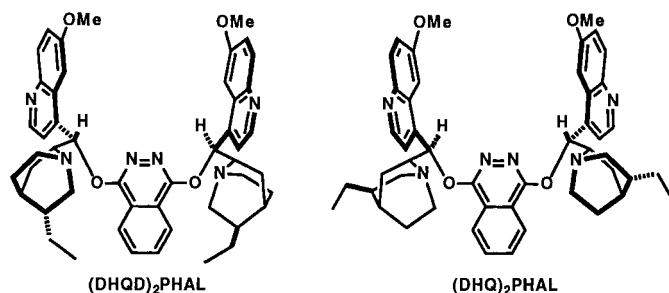
Schema 28. Kinetische Enantiomerentrennung durch Jacobsen-Epoxidierung. MCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

#### 3.4. Asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierungen

Die durch Cinchonaalkaloide katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD) ist eine breit anwendbare Methode

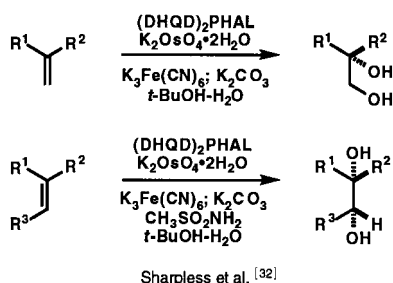


zur enantioselektiven Funktionalisierung von Olefinen. Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind das Bis(dihydrochinidiny)-Derivat (DHQD)<sub>2</sub>PHAL und das Bis(dihydrochininyl)-Derivat (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (Schema 29). Produkte



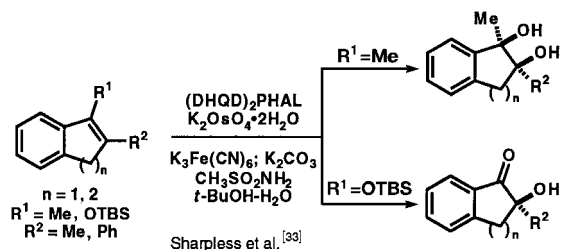
Schema 29. Liganden für die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung.

mit quartären Stereozentren werden durch die AD von 1,1-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen oft in hoher Enantioselektivität erhalten (Schema 30). Viele Gruppen, wie



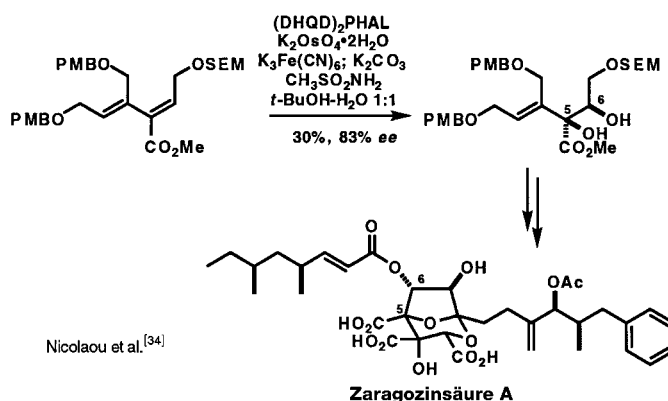
Schema 30. Asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung.

Keton-, Ester-, Amid-, Halogen-, Sulfid-, Ether-, Carbamat- und Silanfunktionen, werden an oder nahe bei den olefinischen Kohlenstoffatomen toleriert. Außerdem werden Enine und Polyene regio- und enantioselektiv oxidiert.<sup>[32]</sup> Obwohl die AD von tetrasubstituierten Olefinen schwierig ist, sind vielversprechende Ergebnisse veröffentlicht worden (Schema 31).<sup>[33]</sup> Erste Anwendungen zur Synthese komplexer



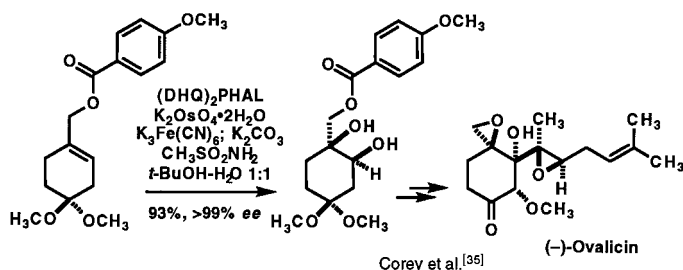
Schema 31. Asymmetrische Dihydroxylierung von tetrasubstituierten Olefinen.

Moleküle wurden ebenfalls beschrieben. Bei Nicolaous Synthese von Zaragozinsäure A wurde die absolute Stereochemie durch eine regioselektive asymmetrische Dihydroxylierung eingeführt (Schema 32).<sup>[34]</sup> Der Schlüsselschritt der Synthese von Ovalicin ist eine neue Variante der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung, bei der eine 4-Methoxybenzoyl-



Schema 32. Synthese von Zaragozinsäure A. Bei der asymmetrischen Dihydroxylierung wurden 44 % des Ausgangsmaterials wiedergewonnen. PMB = *p*-Methoxybenzyl, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

gruppe an die Allylalkoholgruppe der Ausgangsverbindung angehängt wird. Dadurch wird eine drastische Erhöhung der Enantioselektivität von 18 % *ee* auf >99 % *ee* erreicht (Schema 33).<sup>[35]</sup> Die Entwicklung dieser Variante wurde von einem

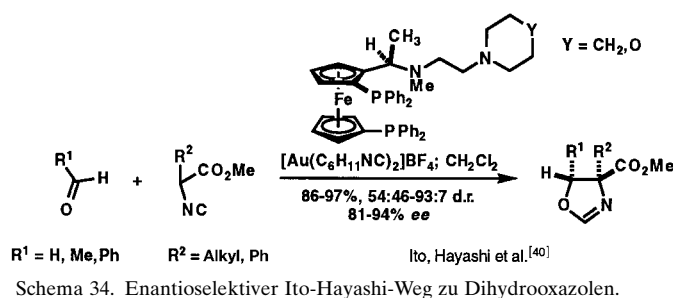


Schema 33. Enantioselective Synthese von (-)-Ovalicin.

für die AD vorgeschlagenen mechanistischen Modell geleitet, das die spezifische Bindung der 4-Methoxybenzoyl-Einheit der Ausgangsverbindung an die U-förmige Bindungstasche des Cinchonaalkaloid-OsO<sub>4</sub>-Katalysators vorhersagte.<sup>[36]</sup> Die Reaktion wurde auf die hoch selektive Dihydroxylierung einer Vielzahl allylischer 4-Methoxybenzoate, homoallylischer 4-Methoxyphenylether und verwandter Verbindungen ausgedehnt.<sup>[37, 38]</sup>

### 3.5. Gold-katalysierte Aldolreaktionen

Reaktionen vom Aldoltyp gehören zu den wichtigsten Umsetzungen zur C-C-Verknüpfung, da damit hoch funktionalisierte Verbindungen erzeugt werden können. Ein bemerkenswertes Beispiel der katalytischen enantioselektiven Aldolreaktionen, die jetzt für den Syntheschemiker verfügbar werden, ist die Gold(I)-katalysierte Reaktion zwischen  $\alpha$ -Isocyanocarboxylaten und Aldehyden.<sup>[39]</sup> Insbesondere 2-Alkylisocyanessigsäuremethylester reagieren in Gegenwart eines Gold(I)-Komplexes mit chiralen Bisphosphinoferrocenliganden zu den entsprechenden optisch aktiven 4-substituierten 4-Methoxycarbonyldihydrooxazolen (Schema 34). Diese nützlichen Heterocyclen können zu enantiomerenangereicherten  $\alpha$ -Alkylserinen und  $\alpha$ -Alkylthreoninen hydrolysiert werden.<sup>[40]</sup>



Schema 34. Enantioselektiver Ito-Hayashi-Weg zu Dihydrooxazolen.

#### 4. Indirekter Zugang zu quartären Kohlenstoff-Stereozentren durch katalytische asymmetrische Reaktionen mit anschließendem Chiralitätstransfer

Intramolekulare Chiralitätstransferreaktionen (auch selbst-aufopfernde Reaktionen genannt), bei denen ein Chiralitätszentrum für den enantiospezifischen Aufbau eines anderen geopfert wird, sind für die Synthese von Molekülen mit quartären Stereozentren wichtig. Häufig wird bei diesen Verfahren eine *katalytische enantioselektive* Reaktion verwendet, um das ursprüngliche chirale Zentrum einzuführen. Anschließend zerstört eine *enantiospezifische* intramolekulare Reaktion, typischerweise eine Umlagerung, dieses Zentrum und überträgt die Chiralität auf ein neu geschaffenes quartäres Kohlenstoffatom. Oft wird ein Heteroatom-substituiertes Stereozentrum zugunsten eines schwieriger zu erzeugenden quartären Zentrums, an das ausschließlich Kohlenstoffatome gebunden sind, geopfert.

##### 4.1. Strategien aus asymmetrischer Epoxidierung und anschließender 1,2-Umlagerung<sup>[41]</sup>

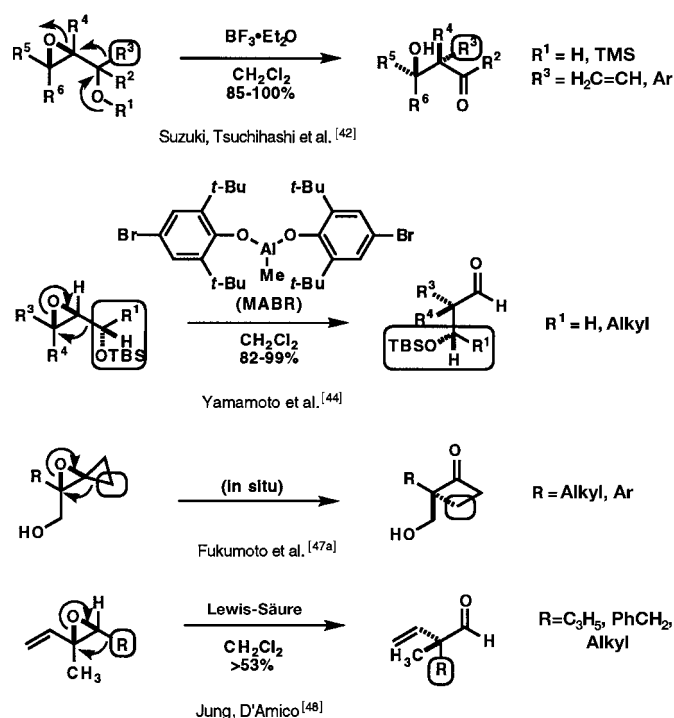
Wie in Abschnitt 3.2. gezeigt, ist die KSAE von Allylalkoholen eine allgemein anwendbare und vorhersagbare Reaktion, die optisch aktive 2,3-Epoxyalkohole leicht zugänglich macht. Folglich wird die enantiospezifische 1,2-Umlagerung dieser Epoxide und ihrer Derivate gründlich untersucht. Sie kann in vier Gruppen unterteilt werden: Suzuki-Tsuchihashi-, Yamamoto-, Fukumoto- und Jung-Variante (Schema 35). Die letzten drei Umlagerungen ähneln sich sehr im Mechanismus, unterscheiden sich aber im Epoxidsubstituenten, der wandernden Gruppe und der verwendeten Lewis-Säure.

##### 4.1.1. Suzuki-Tsuchihashi-Epoxidumlagerungen

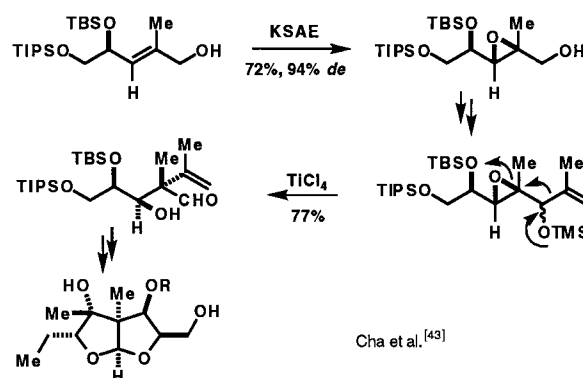
Die Suzuki-Tsuchihashi-Umlagerung ähnelt mechanistisch der Pinacol-Umlagerung und führt zur 1,2-Wanderung einer Vinyl- oder Arylgruppe.<sup>[42]</sup> Sie wurde mit einer KSAE bei der Synthese eines Fragments von Asteltoxin angewendet (Schema 36).<sup>[43]</sup>

##### 4.1.2. Yamamoto-Epoxidumlagerungen

Die Yamamoto-Umlagerung ist die 1,2-Wanderung eines 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)alkylrestes, typischerweise einer (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylgruppe.<sup>[44]</sup> Eine KSAE mit



Schema 35. Kationische Umlagerungen von chiralen Oxiranen.



Schema 36. Enantioselektive Synthese einer (+)-Asteltoxinuntereinheit.

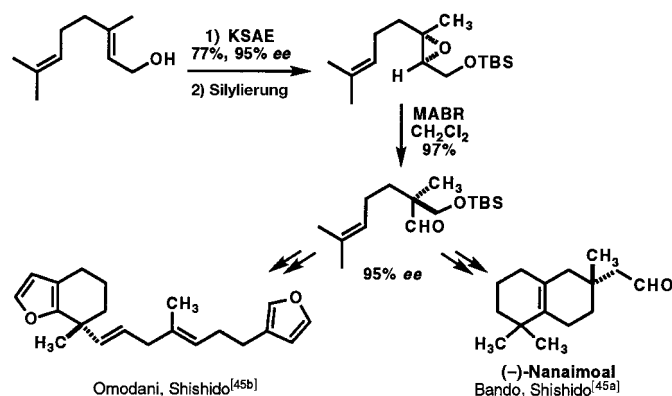
anschließender Silylierung und Yamamoto-Umlagerung wurde zur Synthese von Nanaimoal und des Enantiomers eines natürlichen Meeresfuranterpens eingesetzt (Schema 37).<sup>[45]</sup>

##### 4.1.3. Fukumoto-Epoxidumlagerungen

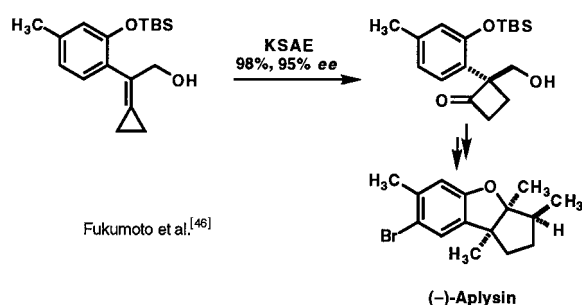
Bei der Fukumoto-Variante tritt im Verlauf der KSAE eines 2-substituierten 2-Cyclopropyldenethanols spontan eine stereospezifische Umlagerung auf. Der Naturstoff Aplysin wurde auf diese Weise synthetisiert (Schema 38).<sup>[46, 47]</sup>

##### 4.1.4. Jung-Epoxidumlagerungen

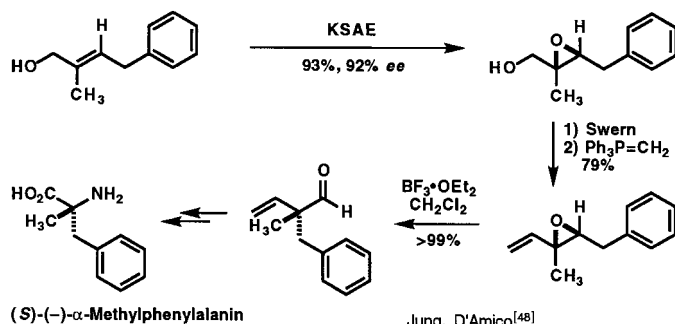
Die Jung-Umlagerung von optisch aktiven Vinylepoxiden ist im Hinblick auf die wandernde Gruppe relativ flexibel. Sie wurde bei der Synthese von (*S*)-(-)- $\alpha$ -Methylphenylalanin angewendet (Schema 39).<sup>[48]</sup>



Schema 37. Synthese von (-)-Nanaimoal und des Enantiomers von einem natürlichen Meeresfuranterpen.



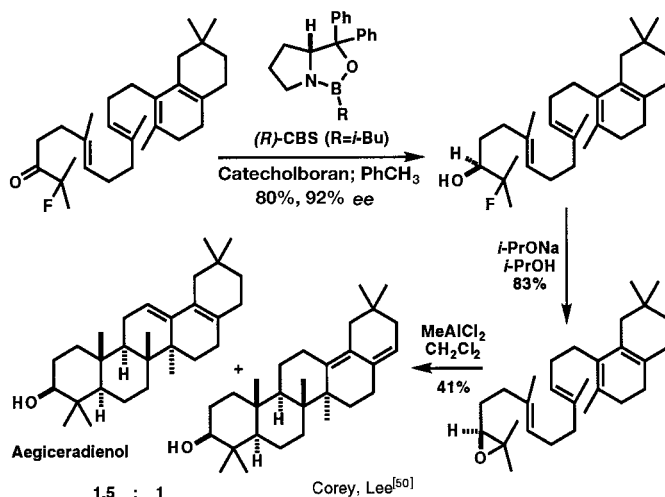
Schema 38. Synthese von (-)-Aplysin.



Schema 39. Synthese von (S)-(-)-α-Methylphenylalanin durch Jung-Umlagerung.

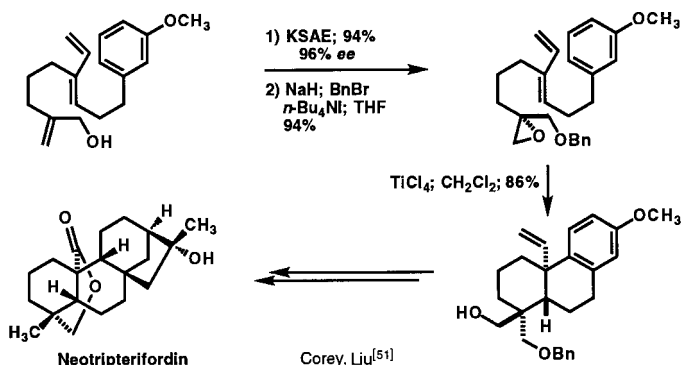
## 4.2. Chiralitätstransfer durch kationische Cyclisierungen

Die kationische Olefin-Cyclisierung<sup>[41]</sup> von optisch aktiven Epoxiden durch Lewis-Säuren wird auch zur enantiospezifischen Synthese von Molekülen mit quartären Stereozentren eingesetzt. Beispielsweise konnten  $\beta$ -Amyrin, Erythrodil und Oleanolsäure aus der gemeinsamen Zwischenstufe Aegiceradienol, die selbst ein Naturstoff ist, hergestellt werden. Bei der Synthese von Aegiceradienol wurde zunächst ein  $\alpha$ -Fluorketon unter Oxazaborolidin(CBS)-Katalyse in hoher Enantiomerenreinheit zum entsprechenden Fluorhydrin reduziert (Schema 40).<sup>[49]</sup> Anschließend folgten Ring-schluß zum Epoxid und enantiospezifische Olefin-Kation-Cyclisierung. Mit der letztgenannten Reaktion werden in einem einzigen Syntheseschritt drei neue quartäre Stereozentren, zwei neue tertiäre Stereozentren und drei neue Ringe erzeugt.<sup>[50]</sup> Durch KSAE und stereospezifische katio-



Schema 40. Enantioselektiver Syntheseweg zu pentacyclischen Triterpenen.

nische Olefin-Doppelcyclisierung gelang kürzlich die Synthese von Neotripterifordin. Die Reaktionsfolge führte ausschließlich und in hoher Ausbeute zu der in Schema 41 abgebildeten Zwischenstufe mit drei Stereozentren.<sup>[51, 52]</sup>

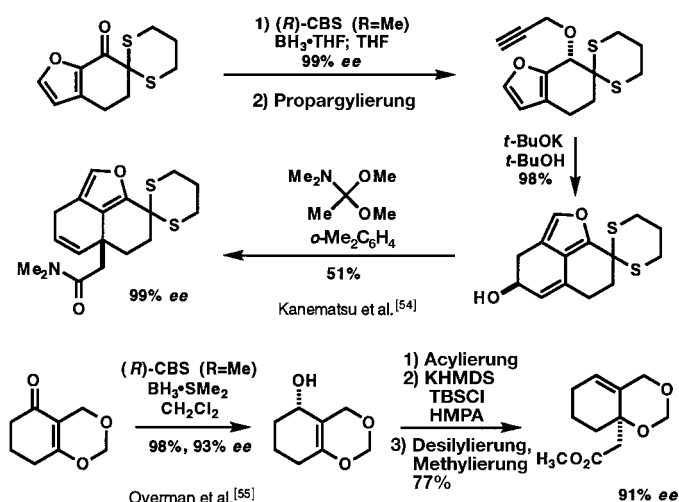


Schema 41. Enantioselektive Synthese von Neotripterifordin.

## 4.3. Strategien mit Claisen-Umlagerungen<sup>[53]</sup>

### 4.3.1. Chiralitätstransfer durch Claisen-Umlagerung

Die Claisen-Umlagerung ist wegen ihrer breiten Anwendbarkeit und hohen Stereospezifität eine Stütze der organischen Synthese. Außerdem stellt sie eine ausgezeichnete Methode für den Chiralitätstransfer von einer chiralen sekundären Alkoholgruppe auf ein quartäres Kohlenstoffzentrum dar. Sie ist besonders wertvoll, da mehrere Arten von Allylalkoholen durch katalytische enantioselective Reaktionen zugänglich sind. So gelang es, eine nützliche Schlüsselzwischenstufe für die Synthese von Naturstoffen mit anellierten Furanen über eine Sequenz aus hoch enantioselectiver CBS-Reduktion, Furanringübertragung und enantiospezifischer Claisen-Umlagerung herzustellen (Schema 42).<sup>[54]</sup> In gleicher Weise wurde das Grundgerüst der Cardenolide von Overman und Mitarbeitern stereospezifisch durch CBS-Reduktion eines tetrasubstituierten Enons und Ireland-Claisen-Umlagerung des Allylalkohols synthetisiert (Schema 42).



Schema 42. Einführung von angularen Substituenten durch enantioselektive CBS-Reduktion und Claisen-Umlagerung. KHMDS = Kalium-bis(trimethylsilyl)amid.

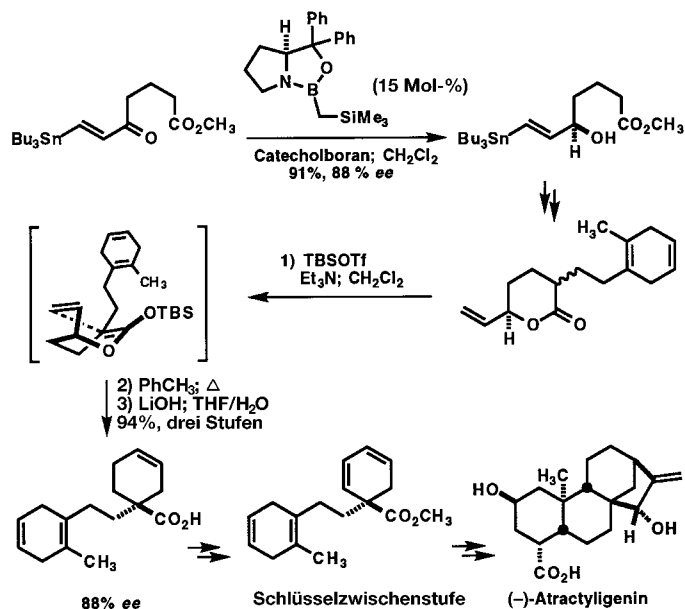
Die Umlagerung läuft mit guter Stereoselektivität ab, wie der hohe Enantiomerenüberschuß im Produkt zeigt.<sup>[55]</sup> Bei einer Schlüsselzwischenstufe der Synthese von Atractylinen wurde ebenfalls das chirale quartäre Kohlenstoffzentrum durch Chiralitätstransfer mittels einer Ireland-Claisen-Umlagerung eingeführt. Zuvor wurde ein  $\beta$ -Tri-*n*-butylstannyleneon unter CBS-Katalyse zu einem sekundären Alkohol reduziert (Schema 43). Vom Reaktionszentrum entfernte sterischen Wechselwirkungen<sup>[56]</sup> zwischen dem  $\beta$ -Tri-*n*-butylstannylsubstituenten des Enons und der Trimethylsilylmethylgruppe am Boratom des Katalysators sind der Grund der hohen Enantioselectivität in der CBS-Reduktion. Diese Wechselwirkungen führen dazu, daß der in nur geringem Maß ablaufende Reaktionsweg zum enantiomeren Produkt deutlich ungünstiger wird.<sup>[57]</sup>

#### 4.3.2. Claisen-Umlagerungen mit chiralen Reagentien

Die Ireland-Claisen-Umlagerung von Allylestern mit dem chiralen Diazaborolidinreagens **14** führt zu substituierten 4-Alkensäuren von hoher Enantiomeren- und Diastereomerenreinheit.<sup>[58]</sup> Dieses Verfahren wurde erfolgreich zum Aufbau der quartären Stereozentren in Fuscol und Dolabellatrienon angewendet (Schema 44). Die Umsetzungen erfordern stöchiometrische Mengen der chiralen Borverbindung, das Reagens ist jedoch leicht verfügbar und wiedergewinnbar, und es liefert hervorragende Ergebnisse.<sup>[59]</sup>

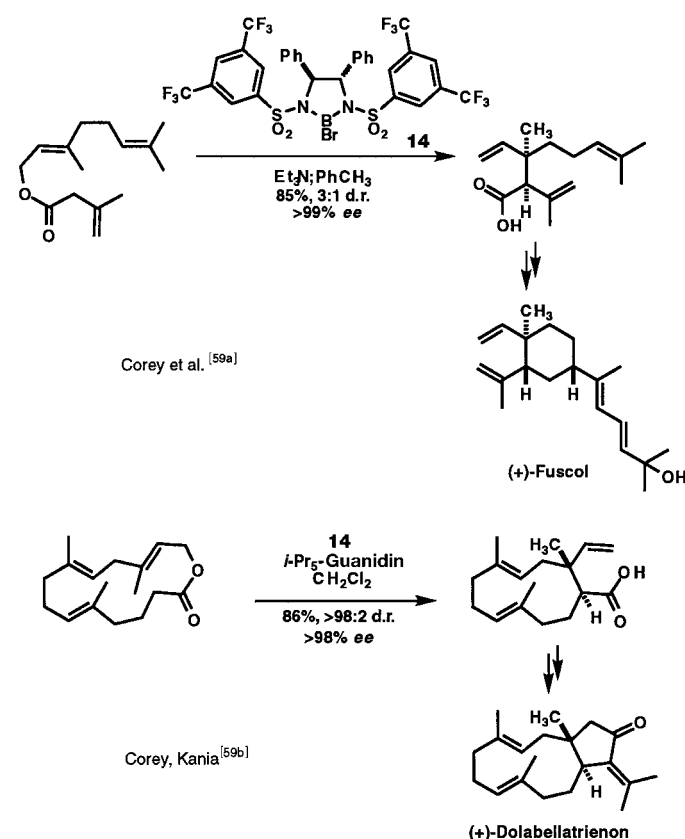
#### 4.4. Strategien mit anionischen Oxy-Cope-Umlagerungen

Die anionische Oxy-Cope-Umlagerung<sup>[60]</sup> ist eine Alternativmethode für den Chiralitätstransfer von einer sekundären Alkoholgruppe auf ein quartäres Stereozentrum. Beispielsweise wurde bei einer Synthese von Dihydromayuron zunächst in mehreren Schritten ein sekundärer Allylalkohol hergestellt, dessen Stereochemie durch die im ersten Schritt durchgeführte KSAE bestimmt wurde (Schema 45). Durch



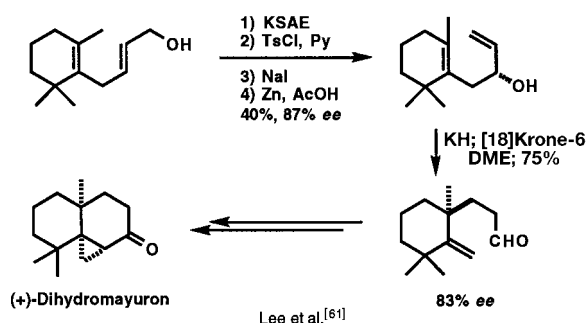
Corey et al.<sup>[57]</sup>

Schema 43. Enantioselectiver Syntheseweg zu (-)-Atractylinen.



Schema 44. Asymmetrische Synthese von cyclischen Diterpenoiden durch enantioselective Claisen-Umlagerung.

anionische Oxy-Cope-Umlagerung über einen mutmaßlich Sessel-ähnlichen Übergangszustand wurde daraus dann ein quartäres Stereozentrum mit einer Stereoselektivität von ungefähr 95 % erzeugt.<sup>[61]</sup>



Schema 45. Enantioselektive Synthese von (+)-Dihydromayuron durch Oxy-Cope-Umlagerung.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Der Fortschritt in der katalytischen asymmetrischen Synthese von Molekülen mit quartären Kohlenstoff-Stereozentren durch direkte und indirekte Methoden ist erstaunlich. Trotz dieser eindrucksvollen neueren Ergebnisse gibt es noch viele ungelöste Probleme, z.B. Einschränkungen bezüglich der Anwendungsbreite sowie praktische Probleme bei der Katalysatorherstellung und -verwendung, insbesondere in großem Maßstab. Die fortgesetzte weitere Erforschung katalytischer enantioselektiver Methoden und der Grundlagen der Enantioselektivität sollte neue und effektive Wege zum Aufbau einer Vielzahl von komplexen Molekülen eröffnen.

Wir danken der Schering-Plough Corporation, den National Institutes of Health und der National Science Foundation für großzügige finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 25. August 1997 [A250]

Übersetzt von Dr. Birgit Schenk, Ascheberg-Herbern

- [1] a) Eine neuere Übersicht: R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, **1996**.
- [2] Übersichtsartikel: a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037–2066; b) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 419–460; c) R. Wang, X.-W. Yang, *Huaxue* **1996**, 54, 169–192.
- [3] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621; c) Y. Tamai, Y. Mizutani, H. Hagiwara, H. Uda, N. Harada, *J. Chem. Res. (M)* **1985**, 1746–1787; d) E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6429–6431; e) H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308–2311.
- [4] a) A. Bhattacharya, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 442–443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 476–477; b) R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4710–4711; c) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446–447; d) D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4745–4752.
- [5] Neuere Übersichten: a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007–1019; b) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *ibid.* **1993**, 93, 741–761; c) L. Deloux, M. Srebnik, *ibid.* **1993**, 93, 763–784; d) K. Maruoka, H. Yamamoto in *Lit*<sup>[62]</sup>, Kap. 9; e) A. Togni, L. M. Venzani, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 517–547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497–526.
- [6] 1: a) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1481–1483; b) K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1993**, 115, 10412–10413; c) *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6917–6919; 2: d) E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8966–8967; e) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *ibid.* **1992**, 114, 8290–8292; f) E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3979–3982; g) T.-P. Loh, Dissertation, Harvard Universität, **1994**; h) *Lit*<sup>[8]</sup>; 3: i) J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3814–3815; 4: j) K. Maruoka, N. Murase, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2938–2939; 5: k) K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1561–1562; 6: l) E. P. Kündig, B. Bourdin, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1931–1934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1856–1858; 7: m) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; n) Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami, *Synlett* **1995**, 967–968; 8: o) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 864–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798–800; 9: p) K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3049–3050; 10: q) Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *ibid.* **1996**, 118, 5502–5503.
- [7] J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2987–2987.
- [8] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3611–3612.
- [9] Eine neuere Übersicht: M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371–7395.
- [10] a) K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11737–11748; b) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920–930; c) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4219–4222; d) Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *ibid.* **1992**, 33, 2589–2592.
- [11] a) Y. Sato, T. Honda, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2593–2596; b) Y. Sato, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 757–766.
- [12] a) T. Ohshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7108–7116; b) K. Kagechika, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1773–1782; c) K. Kagechika, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4093–4094.
- [13] T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8477–8478; Strukturkorrektur: *ibid.* **1994**, 116, 11207.
- [14] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2453–2464.
- [15] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4571–4572.
- [16] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6949–6951.
- [17] a) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1423–1434. Andere wichtige Arbeiten auf diesem Gebiet: Spirotricyclische Dienone: b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5846–5848; Halenachinon und Halenachinol: c) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *ibid.* **1996**, 61, 4876–4877; Xestochinon: d) S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10766–10773.
- [18] Übersichtsartikel: B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422.
- [19] T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113–120.
- [20] T. Takemoto, Y. Nishikimi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3531–3532.
- [21] Neuere Übersichtsartikel: a) M. P. Doyle, *Aldrichimica Acta* **1996**, 29, 3–11; b) M. P. Doyle in *Lit*<sup>[62]</sup>, Kap. 3; c) V. K. Singh, A. DattaGupta, G. Sekar, *Synthesis* **1997**, 137–149; d) *Lit*<sup>[23b]</sup>
- [22] a) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7243–7246; b) E. J. Corey, T. G. Gant, *ibid.* **1994**, 35, 5373–5376.
- [23] a) M. P. Doyle, Q.-L. Zhou, A. B. Dyatkin, D. A. Rupp, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7579–7582; b) M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalman, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5763–5775.
- [24] D. H. Rogers, E. C. Yi, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 941–945.
- [25] M. P. Doyle, Q.-L. Zhou, C. E. Raab, G. H. P. Roos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4745–4748.
- [26] a) N. Watanabe, T. Ogawa, Y. Ohtake, S. Ikegami, S. Hashimoto, *Synlett* **1996**, 85–86. b) N. Watanabe, Y. Ohtake, S. Hashimoto, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1491–1494.

- [27] a) B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84–86; b) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117–6128.
- [28] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in Lit<sup>[62]</sup>, Kap. 4.4., zit. Lit.
- [29] Neuerer Übersichtsartikel: E. N. Jacobsen in Lit<sup>[62]</sup>, Kap. 4.2.
- [30] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.
- [31] S. L. Vander Velde, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5380–5381.
- [32] Eine Hauptliteraturstelle: a) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451; neuerer Übersichtsartikel: b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [33] K. Morikawa, J. Park, P. G. Andersson, T. Hashiyama, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463–8464.
- [34] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467–494.
- [35] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109–12110.
- [36] a) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11038–11053; b) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *ibid.* **1993**, *115*, 3828–3929; c) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2861–2864; d) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 319–329.
- [37] a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805–10816; b) *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3481–3484.
- [38] Andere neuere Anwendungen der AD für die Synthese von Naturstoffen mit quartären Stereozentren: Camphotecin: a) F. G. Fang, S. Xie, M. W. Lowery, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6142–6143; b) D. P. Curran, S.-B. Ko, *ibid.* **1994**, *59*, 6139–6141; Duocarmycin A: c) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301–2302.
- [39] Neuere Übersicht: M. Sawamura, Y. Ito in Lit<sup>[62]</sup>, Kap. 7.2.
- [40] a) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253–5262; b) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235–238.
- [41] Neuere Übersichten über Epoxidumlagerungen: a) B. Rickborn in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 3.3; b) G. Magnusson, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 547–574.
- [42] M. Shimazaki, H. Hara, K. Suzuki, G.-I. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5891–5894.
- [43] J. V. Raman, H. K. Lee, R. Vleggaar, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3095–3098.
- [44] a) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6431–6432; b) K. Maruoka, T. Ooi, S. Nagahara, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6983–6998.
- [45] a) T. Omodani, K. Shishido, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2781–2782; b) T. Bando, K. Shishido, *Chem. Commun.* **1996**, 1357–1358.
- [46] H. Nemoto, M. Nagamochi, H. Ishibashi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 74–79.
- [47] Andere Anwendungen:  $\alpha$ -Cuparenone: a) H. Nemoto, H. Ishibashi, M. Nagamochi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707–1712; Mesembrin: b) H. Nemoto, T. Tanabe, K. Fukumoto, *ibid.* **1995**, *60*, 6785–6790.
- [48] M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7379–7388.
- [49] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863; d) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611–614; e) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209–1216; Übersichtsartikel: f) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605–617; g) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504.
- [50] E. J. Corey, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8873–8874.
- [51] E. J. Corey, K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9929–9930.
- [52] Andere Beispiele für enantiospezifische Olefin-Kation-Cyclisierungen: Copalol: a) N. K. N. Yee, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4598–4608; Aphidicolin: b) S. P. Tanis, Y.-H. Chuang, D. B. Head, *ibid.* **1988**, *53*, 4929–4938; Scalarenedial: c) E. J. Corey, G. Luo, L. S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9927–9928; Dammarenediol II: d) E. J. Corey, S. Lin, *ibid.* **1996**, *118*, 8765–8766.
- [53] Eine neuere Übersicht zur Ireland-Claisen-Umlagerung: S. Pereira, M. Srebnik, *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 17–29.
- [54] K. Kanematsu, A. Nishizaki, Y. Sato, M. Shiro, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4967–4970.
- [55] W. Deng, M. S. Jensen, L. E. Overman, P. V. Rucker, J.-P. Vionnet, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6760–6761.
- [56] C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938–10939.
- [57] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11769–11776.
- [58] E. J. Corey, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026–4028.
- [59] a) E. J. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193–196; b) E. J. Corey, R. S. Kania, *ibid.* **1996**, *118*, 1229–1230; ein anderes chirales Reagens, das zu Molekülen mit quartären Stereozentren führt: c) A. Krebs, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7945–7946.
- [60] a) D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765–4766; Übersichtsartikel: b) R. K. Hill in *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 5* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 7.1; c) L. A. Paquette, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 642–660; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 609–626.
- [61] E. Lee, I.-J. Shin, T.-S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 260–264.
- [62] *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**.