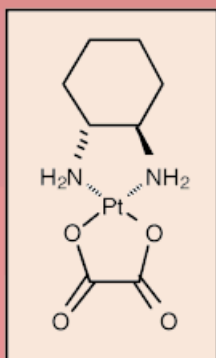
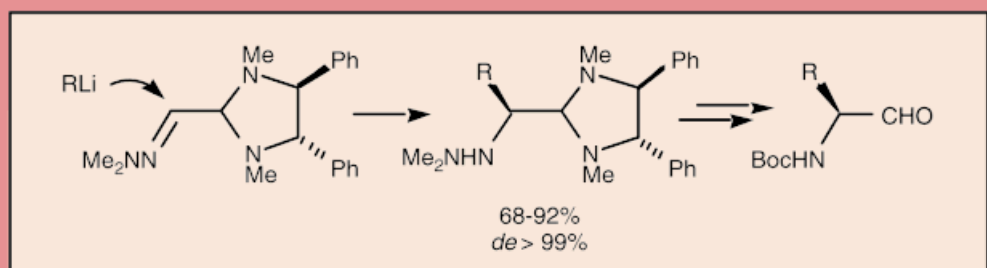
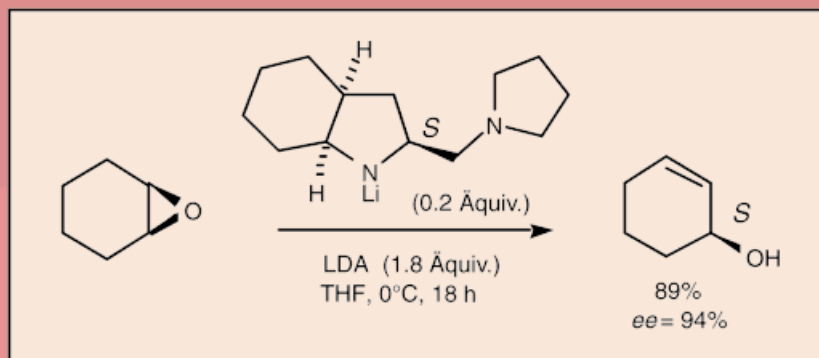


### Methoden zur Herstellung von 1,2-disubstituierten 1,2-Diaminen

### Anwendung in stereoselektiven Syntheseverfahren



Cytostatika



# Die Chemie vicinaler Diamine

Denis Lucet, Thierry Le Gall\* und Charles Mioskowski\*

Verbindungen mit einer 1,2-Diaminogruppe sind derzeit auf unterschiedlichsten Gebieten von großem Interesse. Beispielsweise werden 1,2-Diaminplatinkomplexe in der Chemotherapie als Antitumormittel erprobt, die als Ersatz für Cisplatin mit niedrigerer Toxizität und zur Umgehung von Arzneistoffresistenzen angewendet werden könnten. Chirale, enantiomerenreine 1,2-Diamine (vicinale Diamine) und deren Derivate werden auch verstärkt in der stereoselektiven organischen Synthese eingesetzt, z.B. als chirale Hilfsmittel oder als Metallliganden in der katalytischen asymmetrischen Synthese. Diese Anwendungen

führten zur Entwicklung von Methoden zur Herstellung von aliphatischen 1,2-Diaminen in diastomeren- und enantiomerenreiner Form. Das dabei auftretende Problem der stereochemischen Kontrolle hängt von der Zahl der Substituenten an der Kohlenstoffkette ab. Die Disubstitution der Zielverbindung an der C1- und der C2-Position erfordert zudem die Kontrolle zweier stereogener Zentren. Zahlreiche Strategien sind entwickelt worden, um dieser Notwendigkeit nachzukommen. Unter den relevanten, dafür eingesetzten Methoden sind die diastereoselektive Einführung eines Stickstoffatoms in eine enantiomerenreine

stickstoffhaltige Verbindung und die diastereo- und enantioselektive Kuppelung von Bisiminen besonders erfolgreich. Im ersten Teil dieses Artikels wird auf das Vorkommen von 1,2-Diaminen in biologisch aktiven Verbindungen – einschließlich Naturstoffen – und in der organischen Synthese eingegangen. Im zweiten Teil wird dann ein Überblick über Methoden zur Herstellung vicinaler Diamine gegeben.

**Stichwörter:** Chirale Auxiliare • Diamine • N-Liganden • Synthesemethoden

## 1. Einleitung

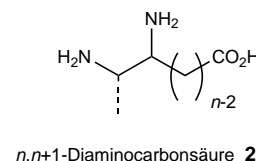
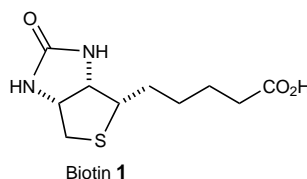
Viele Naturstoffe mit wertvollen biologischen Eigenschaften weisen eine 1,2-Diaminogruppe auf. In den letzten Jahren wurden auch synthetische Diaminoderivate als Wirkstoffe in der Medizin eingesetzt, insbesondere im Bereich der Chemotherapie. Auch in der organischen Synthese werden sie zunehmend eingesetzt, besonders bei der katalytischen asymmetrischen Synthese. Daher richtet sich das immer größer werdende Interesse an diesen Verbindungen jetzt auf die Entwicklung effizienter diastereo- und enantioselektiver Verfahren zur Herstellung von 1,2-Diaminen. In diesem Übersichtsartikel werden zunächst kurz das Vorkommen von Verbindungen mit 1,2-Diaminogruppen sowie deren

biologischen und therapeutischen Eigenschaften, daran anschließend die Anwendung von vicinalen Diaminen und Derivaten in der organischen Synthese und zuletzt die Methoden zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben, wobei im wesentlichen die Literatur bis Oktober 1997 erfaßt ist. Der Überblick bezieht sich nur auf aliphatische 1,2-Diamine, nicht auf aromatische.

## 2. Biologische Eigenschaften und medizinisches Interesse an vicinalen Diaminen

### 2.1. Vicinale Diamine in Naturstoffen

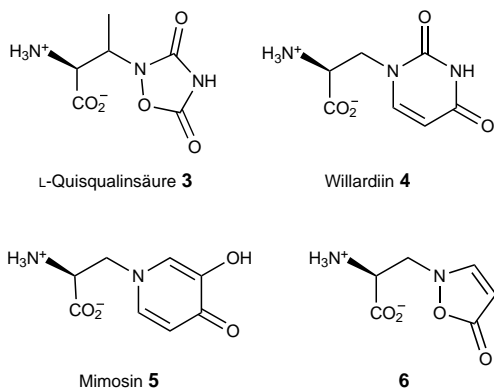
Biotin (Vitamin H) **1**, ein essentieller Cofaktor für Carboxylase-katalysierte Reaktionen ist eine von den in der Natur vorkommenden Verbindungen, die in ihrem Gerüst eine 1,2-Diaminofunktion aufweisen, welche in einen Imidazolidinonring eingebaut ist.<sup>[1]</sup> Eine große Zahl von Naturstoffen,



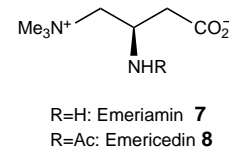
[\*] Dr. T. Le Gall, Dr. C. Mioskowski,<sup>[+]</sup> Dr. D. Lucet  
CEA-Saclay, Service des Molécules Marquées, Bât. 547  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire  
F-91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)  
Fax: (+33) 1-69-08-79-91  
E-mail: legall@dsvidf.cea.fr  
mioskow@aspirine.u-strasbg.fr

[+] Weitere Adresse:  
Université Louis Pasteur  
Laboratoire de Synthèse Bio-Organique associé au CNRS  
Faculté de Pharmacie  
74 route du Rhin, BP 24, F-67401 Illkirch (Frankreich)

insbesondere Peptide, haben eine  $n,n+1$ -Diaminocarbonsäure-Teilstruktur, z. B. **2**. 2,3-Diaminopropansäure ist Bestandteil einiger Peptidantibiotika wie der Edeine<sup>[2a]</sup> und Tubercactomycin-Derivate.<sup>[2b]</sup> Die Bleomycine, die 1966 erstmals isoliert wurden,<sup>[2c]</sup> gehören zur Familie der Glycopeptide mit einer 2,3-Diaminopropanamidfunktion. Sie werden als Chemotherapeutika unter anderem für die klinische Behandlung maligner Lymphome und schuppiger Zellkarzinome eingesetzt.<sup>[2d-f]</sup>  $\beta$ -Methylaminoalanin ist ein Neurotoxin, welches mit der Guamkrankheit in Verbindung gebracht wird.<sup>[2g]</sup> Die neuroexzitatorisch wirkende Quisqualinsäure **3**<sup>[2h]</sup>



und die nichtproteinogenen Aminosäuren Willardiin **4**,<sup>[2i]</sup> Mimosine (Leucenol) **5**<sup>[2j-l]</sup> sowie das Isoxazolinonalaninderivat **6**<sup>[2m]</sup> enthalten ebenfalls die 2,3-Diaminopropansäurestruktur. Amphomycin,<sup>[3a,b]</sup> Aspartocin,<sup>[3c]</sup> Lavendomycin,<sup>[3d]</sup> Glunamycin,<sup>[3e]</sup> Antimycin<sup>[3f]</sup> und Cirratiomycin<sup>[3g]</sup> sind stark antibakteriell wirkende Peptide mit einer 2,3-Diaminobutan-säureeinheit. Verbindungen, die zur Emeriamin- und Emericedin-Familie (**7** bzw. **8**) gehören, hemmen die Oxidation langkettiger Fettsäuren.<sup>[3h]</sup>

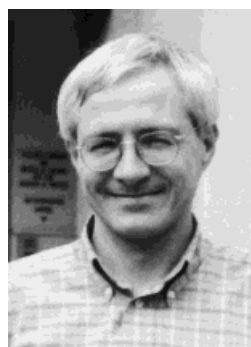


Die als gute Antibiotika bekannten Penicilline **9** und Cephalosporine **10** enthalten ebenfalls eine 2,3-Diaminocarbonsäureeinheit, welche in das Penam- bzw. Cephemgerüst eingebaut ist. Nocardicine **11** sind ebenfalls 3-Amino- $\beta$ -lactamantibiotika. In einigen anderen Naturstoffen ist eines der beiden Stickstoffatome in einen Heterocyclus eingebunden. Zwei signifikante Beispiele sind das Indolizidinalkaloid Slaframin **12**<sup>[4a]</sup> und das kürzlich isolierte Balanol **13**, ein potenter Hemmstoff der Proteinkinase C.<sup>[4b]</sup>

Denis Lucet, geboren 1968 in der Nähe von Paris, absolvierte 1992 die *École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles (ESPCI)* in Paris. Nach einem einjährigen Aufenthalt an der *École Polytechnique* bei Professor J.-Y. Lallemand schloß er vor kurzem seine Dissertation unter Anleitung von C. Mioskowski und T. Le Gall am Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) in Saclay ab. Er verbrachte danach zwei Monate als Postdoc in der Gruppe von Professor P. Vogel an der Universität von Lausanne und arbeitet heute als Entwicklungschemiker in der Abteilung Synthese von Kodak in Chalon-sur-Saône (Frankreich).



D. Lucet



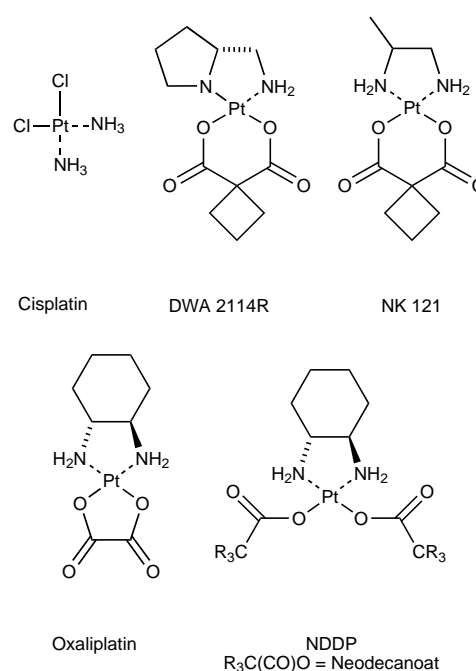
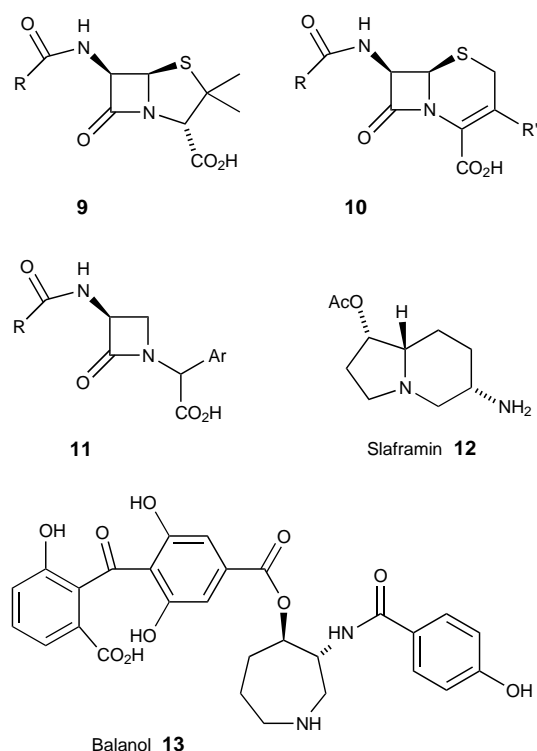
T. Le Gall



C. Mioskowski

Thierry Le Gall, geboren 1959 in Cléden-Poher, Bretagne, studierte an der *Université de Bretagne Occidentale* in Brest und später an der *École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR)*. Er promovierte 1986 mit einer Arbeit auf dem Gebiet der Synthese von Analoga von Arachidonsäuremetaboliten, welche er unter der Leitung von Dr. R. Grée an der *Université de Rennes 1* anfertigte. Danach verbrachte er einen einjährigen Postdoc-Aufenthalt an der *University of Rochester, NY*, bei Professor R. H. Schlessinger. Seit 1988 arbeitet er an der Herstellung radioaktiv markierter Verbindungen beim Service des Molécules Marquées (CEA, Saclay). In den letzten Jahren beschäftigte er sich mit der stereoselektiven Synthese von myo-Inositanaloga und  $\alpha$ -Aminosäuren.

Charles Mioskowski, geboren 1946 in Falck, Lorraine, studierte an der *École Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg (ENSCS)*. Seine Doktorarbeit über asymmetrische Synthesen unter Verwendung chiraler Sulfoxide beendete er 1978 an der *Université Louis Pasteur* in Strasbourg. Danach schloß er sich der Gruppe von E. J. Corey an der *Harvard University* als Postdoc an (1978–1979). Seit 1984 ist er Forschungsdirektor des CNRS im Laboratoire de Synthèse Bioorganique an der *Faculté de Pharmacie* de Strasbourg und seit 1991 Leiter des Service des Molécules Marquées beim CEA in Saclay. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der Organischen und der Bioorganischen Chemie.



Schema 1. Cisplatin und einige 1,2-Diaminplatinverbindungen, welche zur Zeit als Cytostatika erprobt werden.

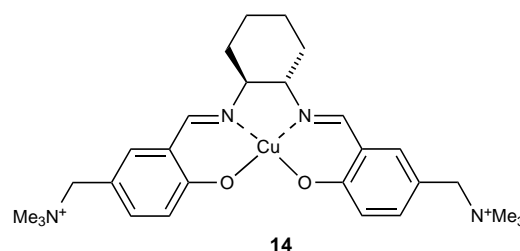
## 2.2. Anwendungen in der Medizinischen Chemie

Die 1,2-Diaminofunktion findet sich in verschiedenen Verbindungen mit einem breiten Spektrum an biologischer Aktivität. 1989 gaben Michalson und Szmuszkovicz einen Überblick über medizinisch wirksame Verbindungen mit 1,2-Diaminstruktur,<sup>[5]</sup> zu denen Antiarrhythmika,<sup>[6]</sup> Antidepressiva,<sup>[7]</sup> Antihypertensiva, Antipsychotika, Analgetika, Anxiolytika, Cytostatika und Antiparasitenmittel zählen. Einige wichtige und anschauliche Beispiele werden im folgenden beschrieben.

Die Antitumoreigenschaften von Cisplatin (*cis*-Diammin-dichloroplatin(II)) wurden in der Mitte der sechziger Jahre rein zufällig von Rosenberg et al. entdeckt.<sup>[8a]</sup> Ihr Erfolg in der Antitumortherapie zog die Synthese von vielen Diamminplatincomplexen nach sich auf der Suche nach Arzneistoffen mit stärkerer Aktivität, geringerer Toxizität und zur Umgehung von Arzneistoffresistenzen, die bestimmte Tumore entwickeln können.<sup>[8b]</sup> Unter den beschriebenen 1,2-Diaminplatincomplexen weisen einige eine höhere Antitumoraktivität auf als Cisplatin.<sup>[8c–h]</sup> Einige 1,2-Diaminplatincomplexes, die entweder bereits klinisch genutzt werden oder sich in einem fortgeschrittenen Teststadium befinden, sind in Schema 1 aufgeführt.<sup>[8i]</sup>

In den letzten Jahren wurde berichtet, daß Metallkomplexe von salen-Schiff-Basen wie **14** selektiv an DNA binden.<sup>[9]</sup> In mehreren Fällen wurde in Gegenwart eines Cooxidans oder unter anaeroben Bedingungen eine Spaltung der DNA

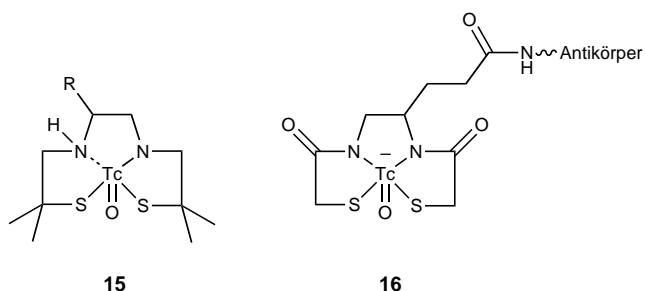
beobachtet. Diese Ergebnisse könnten zur Entwicklung künstlicher Restriktionsenzyme oder Antitumorwirkstoffen führen.



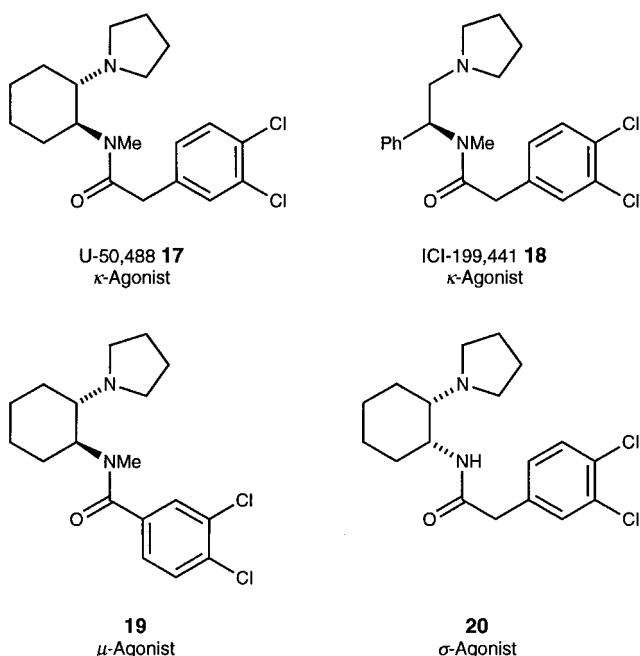
Einige 1,2-Diamine wie EDTA (Abkürzungen siehe Anhang) können Metallionen unter Bildung stabiler Komplexe stark chelatieren. Diese Eigenschaft ist insbesondere im Bereich der Nuclearmedizin genutzt worden, wo solche Komplexe mit radioaktiven Isotopen als Kontrastmittel angewendet werden.

Bleomycin-A<sub>2</sub>DM ist bekannt dafür, sich in den Zellen einiger Krebstumore anzureichern; die Verknüpfung des Co<sup>III</sup>-Komplexes dieses Antibiotikums mit einem EDTA-Derivat führte zu einer Verbindung, die mit einem radioaktiven Metallion markiert werden konnte. Die mit <sup>111</sup>In radioaktiv markierte Verbindung erwies sich als ein nützliches Diagnosemittel zur Bestimmung der Größe und des Ortes malignen Gewebes bei Krebspatienten.<sup>[10a]</sup> Komplexe von Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc) mit einem Diamiddithiolatliganden (z.B. **15**) sind ebenfalls als Radiopharmazeutika für die Entwicklung und Bewertung renaler Erkrankungen<sup>[10b]</sup> oder als Kontrastmittel zur Untersuchung der Gehirndurchblutung eingesetzt worden.<sup>[10c]</sup> Antikörper, die mit <sup>99m</sup>Tc-Komplexen markiert sind, wie **16**, sind geeignete Mittel für die zielge-

richtete radioaktive Markierung bei diagnostischen Bildgebungsverfahren, aber auch dafür, therapeutisch wirksame Radionucleotide an den Tumor heranzuführen.<sup>[10d,e]</sup>

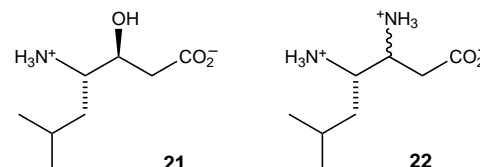


Wie pharmazeutische Studien ergaben, gibt es drei Hauptopioidezeptoren:  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ .<sup>[11a,b]</sup> Seit der Entdeckung der Opioid Eigenschaften des 1,2-Diaminocyclohexanderivats U-50,488 **17** als hochselektiver  $\kappa$ -Agonist<sup>[11c]</sup> ist über viele strukturanaloge (cyclische oder acyclische) Verbindungen mit verbesserter Affinität und Selektivität für den  $\kappa$ -Rezeptor berichtet worden (z. B. über ICI-199,441 **18**).<sup>[11d]</sup> Hochselektive  $\kappa$ -Opioidagonisten sollten geeignete Analgetika sein, die nicht mißbraucht werden können und nicht die Nebenwirkungen der  $\mu$ -Agonisten wie Morphin haben.<sup>[11e,f]</sup> Interessanterweise sind Benzamide wie **19** morphinähnliche Analgetika mit einer Affinität für den  $\mu$ -Opiorezeptor.<sup>[11g]</sup> 1,2-Diaminocyclohexanderivate sind, ausgelöst durch die Entdeckung einer selektiven Wirkung ihrer Diastereomere auf die  $\kappa$ - und  $\sigma$ -Rezeptorbindungsstellen, von zunehmendem Interesse. Die Verbindung **20**, das *cis*-Isomer von U-50,488, hat in der Tat nahezu keine Affinität für den  $\kappa$ -Rezeptor, wogegen seine Affinität für den nichtopioiden  $\sigma$ -Rezeptor hoch ist.<sup>[11h-i]</sup>



Modifizierte Analoga acyclischer Derivate wie ICI-199,441 sind als Affinitätsmarker für die pharmakologische sowie biochemische Erforschung der  $\kappa$ -Opiorezeptoren von Nutzen.<sup>[11i]</sup>

Ethylendiamin und *cis*-1,2-Diaminocyclohexan sind bekanntermaßen starke irreversible Inhibitoren der Lysyloxidase, eines Enzyms, welches an der Bildung kovalenter vernetzender Bindungen in Elastin und Kollagen beteiligt ist. Die zentrale Rolle der Lysyloxidase bei der Bindegewebsfaserbildung führte zu der Vorstellung, daß potente Inhibitoren dieses Enzyms als chemotherapeutisch einsetzbare Antifibrotika wirken könnten.<sup>[12a]</sup> Peptide, die Aminoanaloga des Statins **21** enthalten, wie **22**, könnten als potente Renininhibitoren zur Kontrolle von reninverursachter Hypertonie genutzt werden.<sup>[12b,c]</sup>



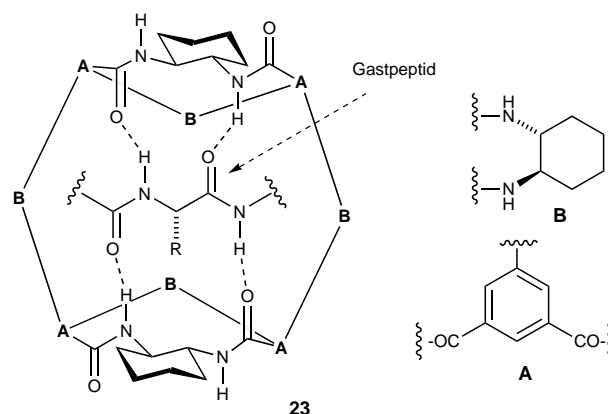
### 3. Vicinale Diamine in der organischen Synthese

In den folgenden Abschnitten werden die Bedeutung von 1,2-Diaminen in der organischen Synthese sowie die von Verbindungen, die aus 1,2-Diaminen leicht herzustellen sind, wie 1,2-Bisimine und 1,2-Diamide, vorgestellt.

1,2-Diaminoverbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Heterocyclen.<sup>[13a]</sup> Diamine wie TMEDA werden vielfach als Additive zur Stabilisierung und Aktivierung metallorganischer Reagentien und anorganischer Salze eingesetzt.<sup>[13b]</sup>

Vicinale Diamine werden auch in der Chemie der Cryptanden verwendet.<sup>[14]</sup> So gibt es Bausteine für die Konstruktion stickstoffhaltiger Makrocyclen, wie Analoga von Diaza-Kronenethern, welche als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese Verwendung finden könnten.

Auf dem Gebiet der supramolekularen und der Wirt-Gast-Chemie wurde von Still et al. gezeigt, daß synthetische Makrocyclen, die aus (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan erhalten wurden, an Aminosäurefunktionen in Peptidketten binden, wobei sie eine sehr hohe Selektivität bezüglich Chiralität und Seitenkettenidentität aufweisen.<sup>[15a]</sup> Vor kurzem wurden zweiarmige synthetische Rezeptoren beschrieben, die Peptide in Wasser binden; sie lassen sich ebenfalls von  $C_2$ -symmetrischen Diaminen ableiten (Schema 2).<sup>[15b]</sup>

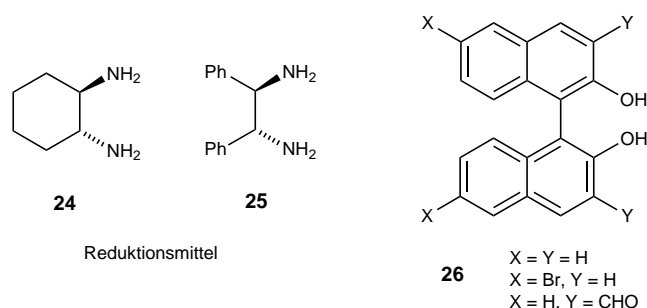


Schema 2. Schematische Darstellung von **23**, einem synthetischen Rezeptor für Peptide.

Chirale, nichtracemische vicinale Diamine sind in den letzten Jahrzehnten von zunehmendem Interesse. So sind enantiomerenreine 1,2-Diamine und ihre Derivate besonders als chirale Auxiliare oder Liganden geeignet und haben darüber hinaus eine beachtliche Bedeutung in der stereoselektiven Synthese gefunden. Auf diesem Gebiet sind insbesondere chirale  $C_2$ -symmetrische 1,2-Diamine<sup>[16]</sup> und deren Derivate als neue Reagentien für die enantioselektive Synthese sehr vielversprechend.

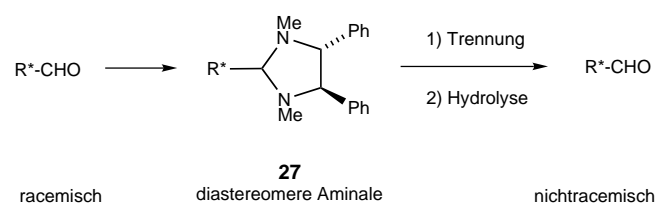
### 3.1. Trennung von Racematen und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Symmetrische vicinale Diamine wurden zur Trennung von Racematen eingesetzt: beispielsweise (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan **24** und (*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin **25** (auch Stilbendiamin oder Stien genannt) zur Trennung des atropisomeren Binaphthols **26** (Schema 3).<sup>[17]</sup>



Schema 3. 1,2-Diamine, die zur Trennung von Binaphtholatropisomeren verwendet werden.

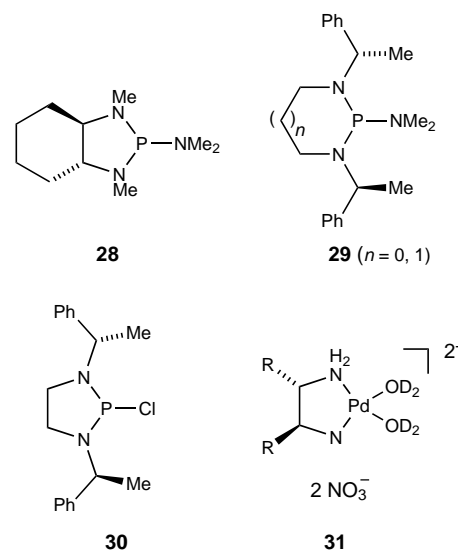
Mangeny und Alexakis zeigten, daß symmetrische vicinale Diamine wertvolle Verbindungen zur Racematspaltung chiraler Aldehyde sind.<sup>[18]</sup> In der Tat liefert die Reaktion eines racemischen Aldehyds mit einem enantiomerenreinen symmetrischen 1,2-Diamin diastereomere Imidazolidine (Aminale) **27**, welche getrennt werden können und nach Säurehydrolyse die beiden Enantiomere separat geben (Schema 4).



Schema 4. Racematspaltung eines Aldehyds mit einem chiralen vicinalen Diamin.

Mit diastereomeren Aminen ist die Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung chiraler Aldehyde sowie substituierter Cyclohexane durch NMR-Spektroskopie oder säulenchromatographische Techniken (HPLC oder GC) möglich.<sup>[19a,b]</sup> Alexakis et al. führten Phosphorverbindungen wie **28**, die aus  $C_2$ -symmetrischen Diaminen hergestellt wurden, für die Bestimmung der Enantiomerenzusammen-

setzung chiraler Alkohole, Thiole und Amine durch  $^{31}P$ -,  $^1H$ -,  $^{13}C$ - und  $^{19}F$ -NMR-Spektroskopie ein (Schema 5).<sup>[19c,d]</sup> Die Phosphorverbindungen **29**<sup>[19e]</sup> und **30**<sup>[19f]</sup> wurden für diesen Zweck auch von anderen benutzt.



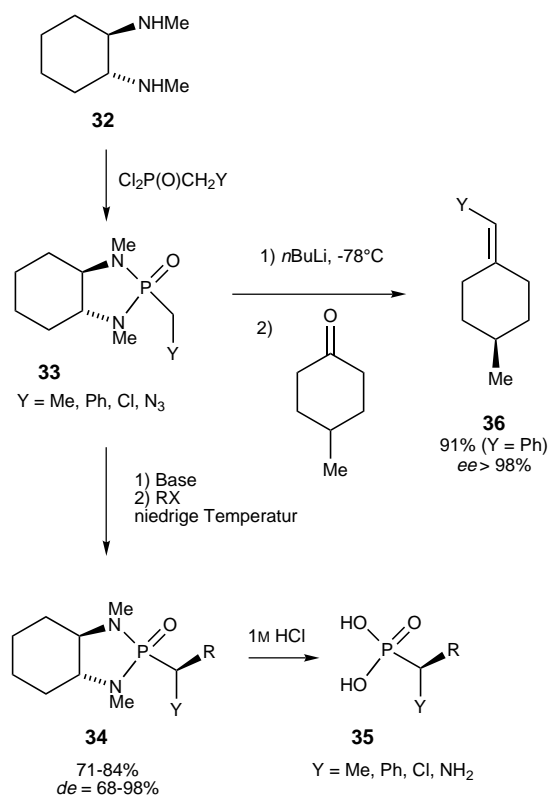
Schema 5. 1,2-Diamine, die zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung chiraler Verbindungen eingesetzt werden.

(*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin ist als chirales Lösungsmittel zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der Enantiomerenreinheit chiraler Carbonsäuren eingesetzt worden.<sup>[20a]</sup> Des weiteren ist das Enantiomerenverhältnis ungeschützter Aminosäuren mit Palladiumkomplexen **31** analysiert worden (Schema 5).<sup>[20b]</sup>

### 3.2. Vicinale Diamine und deren Derivate als chirale Auxiliare in der diastereoselektiven Synthese

Verschiedene chirale Auxiliare, die von 1,2-Diaminen abgeleitet wurden, wurden bei hoch stereoselektiven Reaktionen angewendet. Sie sind meist  $C_2$ -symmetrisch, obwohl in ersten, von Mukaiyama beschriebenen Beispielen auch unsymmetrische verwendet wurden.<sup>[21]</sup> In diesem Abschnitt befassen wir uns mit bicyclischen Phosphonamiden, Imidazol-2-onen, Diazaborolidinen und Aminen als chiralen Auxiliaren in der diastereoselektiven Synthese.

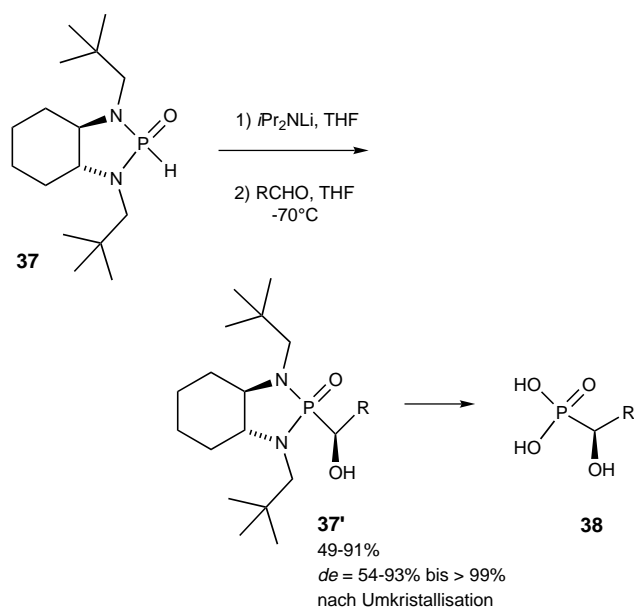
Hanessian<sup>[22a-e]</sup> und andere<sup>[22f]</sup> haben die Nützlichkeit von chiralen bicyclischen Phosphonamiden **33** als chirale Auxiliare in der organischen Synthese beschrieben. Die Reaktionen mit diesen Verbindungen verlaufen in guten Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten (Schema 6). Die aus **33** erhaltenen Anionen können mit Alkylhalogeniden abgefangen werden,<sup>[22a-d]</sup> und nach Hydrolyse der Abfangprodukte **34** werden die optisch aktiven  $\alpha$ -substituierten  $\alpha$ -Alkylphosphonsäuren **35** erhalten, welche als Ersatz für Carbonsäuren von Bedeutung sind. Eine asymmetrische Olefinierung durch eine Wittig-Reaktion mit den Phosphoramiden **33** ist ebenfalls möglich; so wurden die Alkylidencyclohexane **36** aus



Schema 6. Chirale bicyclische Phosphonamide, die von einem 1,2-Diamin abgeleitet wurden, als chirale Auxiliare.

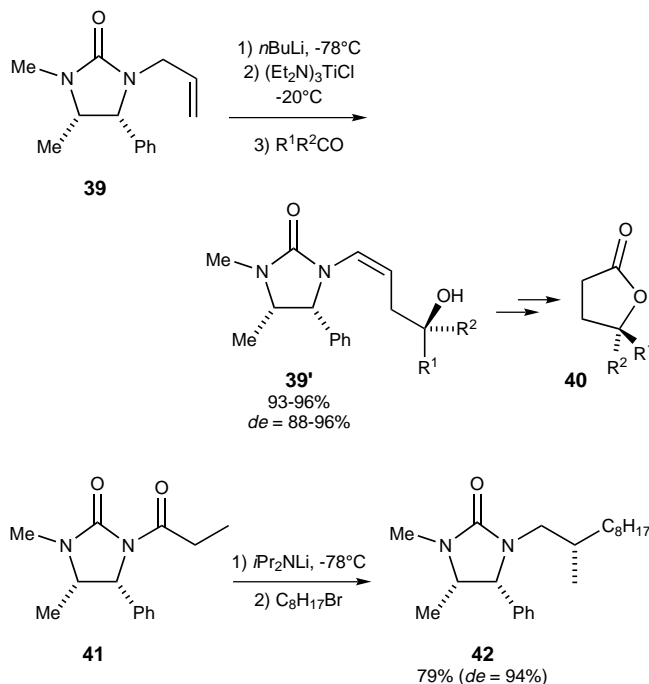
substituierten 2-Methylcyclohexanen mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten.<sup>[22e]</sup>

Spilling et al. haben kürzlich eine stereoselektive Synthese der  $\alpha$ -Hydroxyphosphonsäuren **38** beschrieben, wobei sie von den chiralen bicyclischen Phosphinamiden **37** ausgingen (Schema 7).<sup>[22f]</sup> Die Rigidität des bicyclischen Systems bestimmt sehr wahrscheinlich wesentlich den Grad der asymmetrischen Induktion.



Schema 7. Anwendung eines chiralen bicyclischen Phosphinamids für die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyphosphonsäuren.

Von (*S*)- oder (*R*)-Ephedrin abgeleitete Imidazolidin-2-one sind als chirale Auxiliare bei hoch diastereoselektiven Reaktionen eingesetzt worden<sup>[23]</sup> (Schema 8). Helmchen et al.<sup>[23a]</sup> beschrieben die Homoaldoladdition einer Titanverbindung,

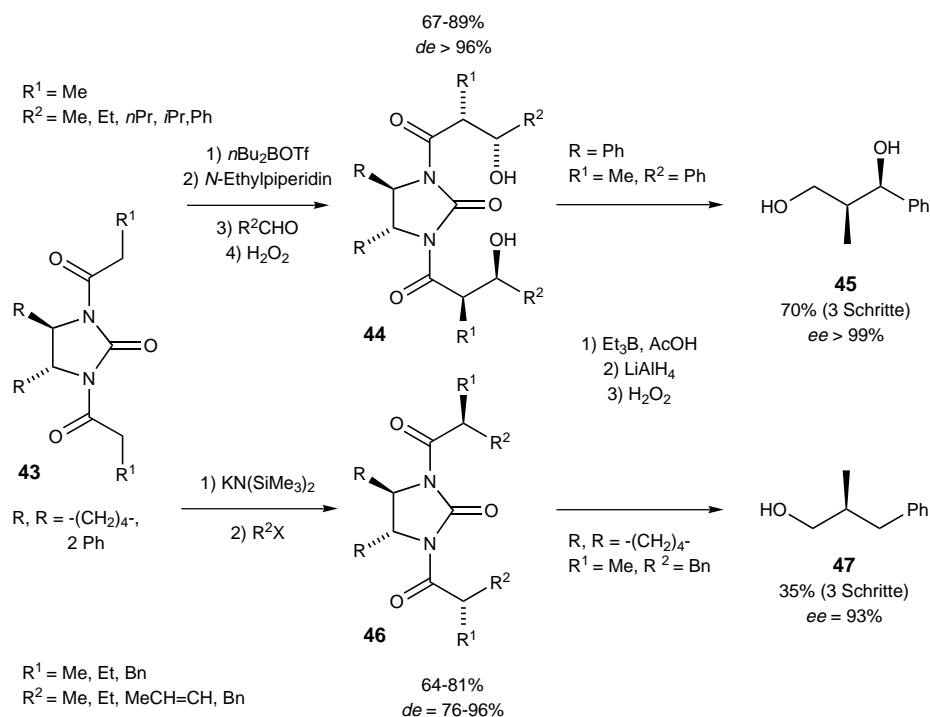
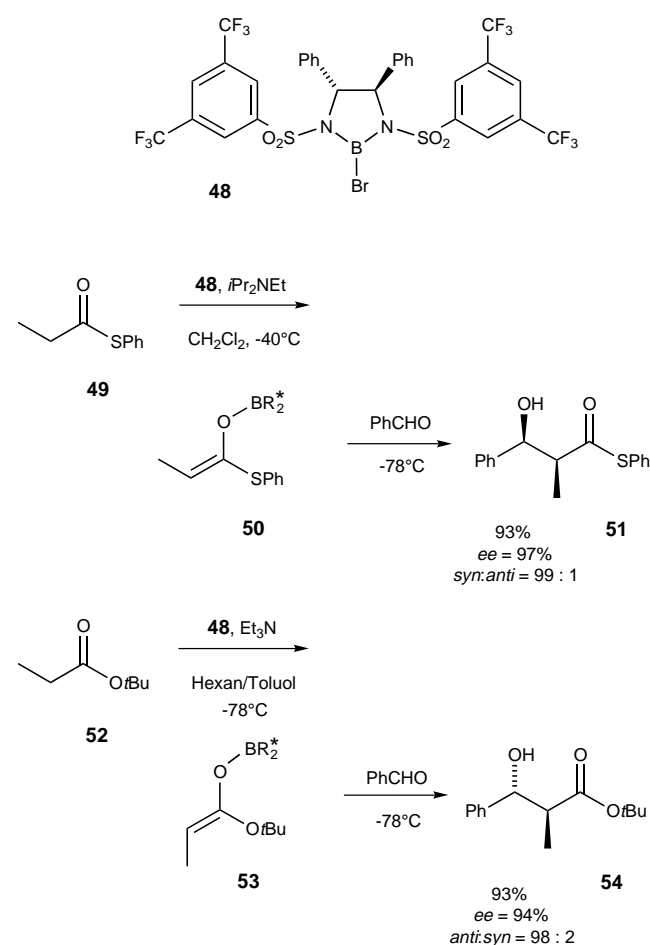


Schema 8. Diastereoselektive Synthese mit von Ephedrin abgeleiteten Imidazolidin-2-onen.

die aus dem *N*-Alkylharnstoff **39** mit Aldehyden oder Ketonen erhalten wurde. Die erhaltenen Alkohole **39'** ( $de = 88\text{--}96\%$ ,  $de > 98\%$  nach Umkristallisation) wurden in die  $\gamma$ -Lactone **40** überführt. Cardille et al. untersuchten verschiedene diastereoselektive Verfahren mit aus Ephedrin abgeleiteten 3-Acylimidazolin-2-onen, wie die Alkylierung von **41**.<sup>[23b]</sup> Über die Alkylierung von 3-Acylimidazolin-2-onen, die sich von verschiedenen  $\alpha$ -Aminosäuren ableiten, ist ebenfalls vor kurzem berichtet worden.<sup>[24]</sup>

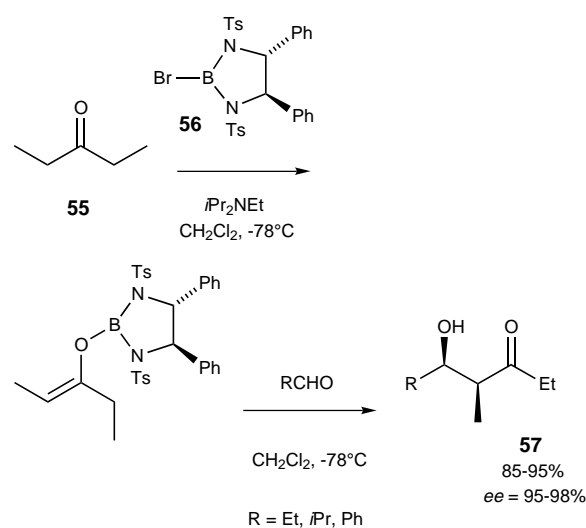
Davies et al.<sup>[25]</sup> benutzten  $\text{C}_2$ -symmetrische, von 1,2-Diaminen abgeleitete Imidazolidin-2-one als chirale Auxiliare. So gehen die Dibutylborenolate der 1,3-Diacylimidazolin-2-one **43** mit Aldehyden eine *syn*-stereoselektive Aldolreaktion<sup>[25a]</sup> ein (Schema 9), während die entsprechenden Kaliumenolate stereoselektiv mit Alkylhalogeniden reagieren.<sup>[25b]</sup> Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars und Reduktion erhält man die enantiomerenangereicherten Dirole **45** bzw. Alkohole **47**.

Corey et al. haben enantioselektive Verfahren mit chiralen, borhaltigen Auxiliaren, die sich von 1,2-Diphenylethylendiamin ableiten, entwickelt,<sup>[26]</sup> z.B. die enantioselektive Synthese von *syn*- oder *anti*-Aldolprodukten unter Anwendung des Diazaborolidins **48** (Schema 10). So wurde bei Aldolreaktionen von Benzaldehyd in Gegenwart von **48** *S*-Phenylthiopropionat **49** zum *syn*-Aldolprodukt **51** ( $ee = 97\%$ , *syn:anti* = 99:1, Ausbeute 93%) umgesetzt, wohingegen *tert*-Butylpropionat **52** das *anti*-Aldolprodukt **54** gab ( $ee = 94\%$ , *anti:syn* = 98:2, Ausbeute 93%).<sup>[27]</sup> Die unterschiedliche Konfiguration wurde auf den Einfluß der Borenolate zurück-

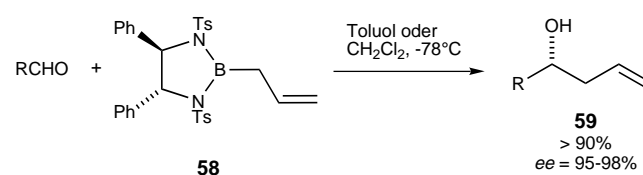
Schema 9.  $C_2$ -symmetrische Imidazolidin-2-one als chirale Auxiliare.Schema 10. Diastereo- und enantioselective Aldolreaktionen von Bor-enolaten, welche vom  $C_2$ -symmetrischen Diazaborolidin ( $48 = \text{R}_2^*\text{BBr}$ ) abgeleitet sind.

geführt, welche je nach Struktur der Estergruppe die (*E*)- oder die (*Z*)-Konfiguration aufweisen.

Das Diazaborolidin **48** wurde auch in anderen diastereo- und enantioselectiven Verfahren verwendet, z.B. a) in der Reaktion eines Thiopropanesters mit Aldiminen, welche *anti*- $\beta$ -Aminothioester liefert,<sup>[28]</sup> b) in einer Darzens-Reaktion, die hauptsächlich zu *anti*- $\alpha$ -Brom- $\beta$ -hydroxyestern<sup>[29]</sup> führt und c) in einer Ireland-Claisen-Umlagerung von achiralen Allylestern.<sup>[30]</sup> Bei diesem Verfahren konnten in Abhängigkeit von den für die Enolatbildung angewendeten Bedingungen selektiv entweder *erythro*- oder *threo*-Verbindungen erhalten werden. Wie in Schema 11 gezeigt, werden in den vom Borreagens **56** vermittelten Reaktionen ausgehend vom Diethylketon **55** ebenfalls die *syn*-Aldolprodukte **57** mit hohen Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüssen erhalten.<sup>[31]</sup>

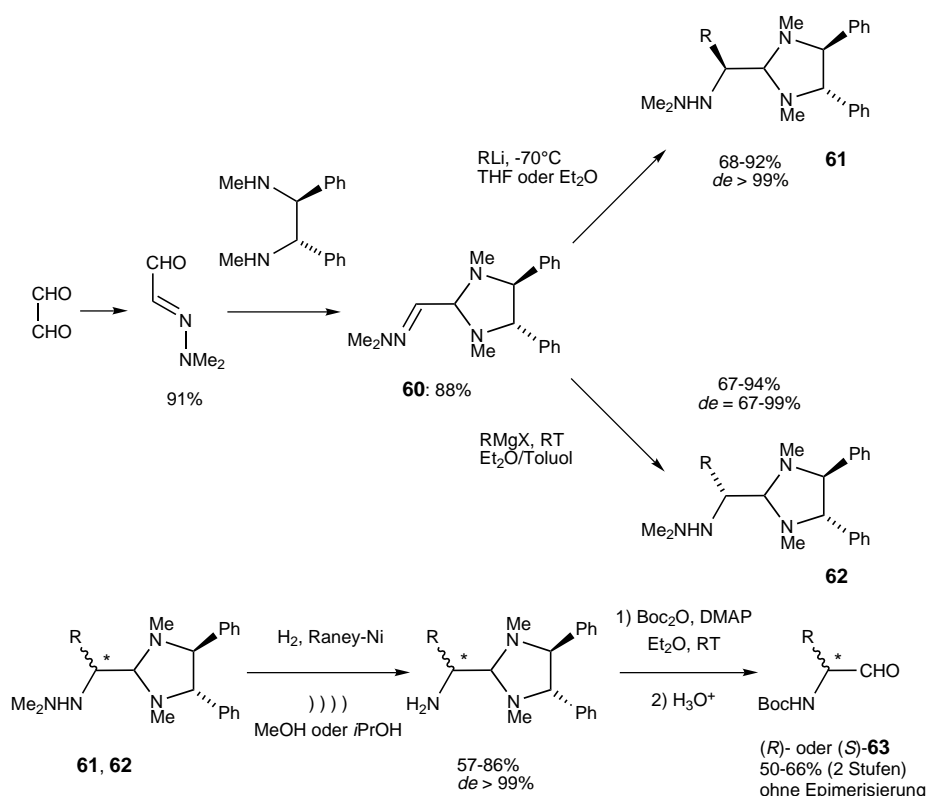
Schema 11. Anwendung eines  $C_2$ -symmetrischen Diazaborolidins bei der Aldolreaktion eines Diethylketons.

Das Allylborderivat **58** (Schema 12) erwies sich als ein exzellentes Reagens für die enantioselective Allylierung von Aldehyden ( $ee = 95-98\%$ ). Die erhaltenen Verbindungen **59**



Schema 12. Enantioselective Allylierung eines Aldehyds mit einem chiralen, auf einem 1,2-Diamin basierenden Allylboreagens.





Schema 13. Anwendung eines chiralen Aminationemplates bei der diastereoselektiven Synthese von  $\alpha$ -Aminoaldehyden.

sind geeignete Vorstufen für  $\beta$ - und  $\gamma$ -Hydroxycarbonsäuren.<sup>[32]</sup>

Alexakis und Mangeney verwendeten chirale Aminationale, die aus Aldehyden und  $C_2$ -symmetrischen 1,2-Diaminen als chiralen Auxiliaren erhalten wurden,<sup>[18c, 33a]</sup> und zeigten, daß diese Verbindungen eine sehr gute Stereokontrolle ausüben können (Schema 13). Das von einem Glyoxalmonohydraton abgeleitete Chiron **60** gab bei der Reaktion mit einer organischen Lithiumverbindung in THF unter stereochemischer Kontrolle nur ein Diastereomer.<sup>[33b,c]</sup> Dagegen ging **60** mit einem Grignard-Reagens in Toluol eine chelatkontrollierte Reaktion ein, die nach Abspaltung des chiralen Auxiliars zu einer Verbindung mit entgegengesetzter Konfiguration führte. N-N-Bindungsspaltung, Schutz der Amino- und saure Hydrolyse des Aminationals lieferten die entsprechenden Boc-geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyde **63** ohne Epimerisierung.

Derartige chirale  $C_2$ -symmetrische Aminationale sind darüber hinaus als Reagentien zur chiralen Kontrolle eingesetzt worden,<sup>[34, 35]</sup> beispielsweise in der enantioselectiven *ortho*-Lithiierung eines Tricarbonylchromkomplexes<sup>[34a]</sup> und in der 1,3-Dipolaren Cycloaddition eines Azomethin-Ylids an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen.<sup>[35]</sup>

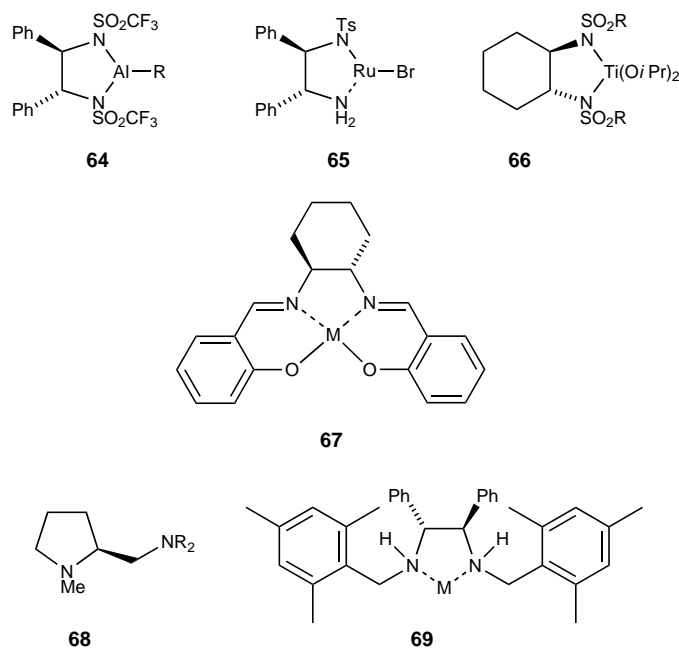
### 3.3. Vicinale Diamine und ihre Derivate als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese

In diesem Abschnitt werden die bedeutensten und neuesten Beispiele für chirale 1,2-Diaminliganden (oder -Reagentien,

die nichtkovalent am Substrat gebunden sind) auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese beschrieben.<sup>[36, 37]</sup> In einigen Fällen werden diese externen Liganden in stöchiometrischen Mengen eingesetzt, oft ist allerdings auch eine katalytische Menge ausreichend, um gute Ausbeuten zu erzielen.

Die meistbenutzten 1,2-Diaminliganden sind Derivate des 1,2-Diphenylethylendiamins und 1,2-Diaminocyclohexans. Diese chirale Verbindungen können im wesentlichen in drei Familien eingeteilt werden:

- Derivate von Lewis-Säuren oder allgemeiner 1,2-Diamine, die elektronenziehende Substituenten enthalten (z. B. die Liganden in **64–66**);
- aus aromatischen Aldehyden und 1,2-Diaminen erhaltene Liganden wie salen-artige Liganden (**67**);
- andere einfachere 1,2-Diamine wie **68** und **69**.



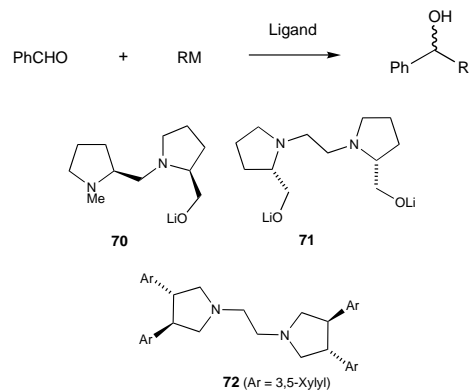
All diese chirale Verbindungen werden zunehmend in unterschiedlichen Reaktionen eingesetzt. Einige Anwendungen werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

#### 3.3.1. Alkylierung von Aldehyden

Die Zugabe enantiofacial-differenzierender metallorganischer Reagentien zu einer Carbonylverbindung ist eine

wichtige Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen unter gleichzeitiger Kontrolle eines stereogenen Zentrums. Zahlreiche enantioselective Reaktionen sind mit externen chiralen 1,2-Diaminliganden durchgeführt worden. Diese Reaktionen (Tabelle 1) erfordern sehr niedrige Temperaturen und die Verwendung stöchiometrischer oder größerer Mengen des chiralen Liganden.

Tabelle 1. Enantioselective Addition metallorganischer Reagentien an Benzaldehyd in Gegenwart eines externen 1,2-Diaminliganden.



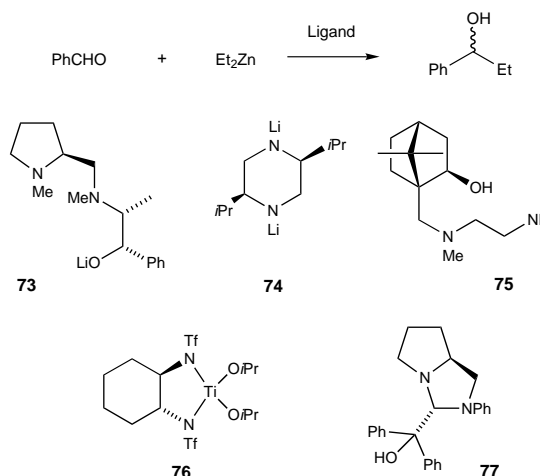
Nr.	RM	<i>T</i> [°C]	Ligand	<i>ee</i> [%]	<i>R, S</i>	Lit.
1	BuLi	– 123	<b>70</b>	95	<i>S</i>	[38a]
2	BuLi	– 85	<b>71</b>	30	<i>R</i>	[38b]
3	1-Naphthyl-MgBr	– 100	<b>72</b>	75	<i>S</i>	[38c]

Die enantioselective nucleophile Addition von Dialkylzink-reagentien an Aldehyde in Gegenwart einer katalytischen Menge (0.01 – 10 Mol-%) eines chiralen Liganden ist ausführlich von verschiedenen Gruppen untersucht worden.<sup>[38]</sup> Die Ergebnisse, die bei der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd in Gegenwart von 1,2-Diaminen als Liganden erhalten wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. In den letzten Jahren haben Knochel et al. den Umfang dieser Reaktion erweitert, indem sie aliphatische Aldehyde und metallorganische Zink-reagentien verwendeten.<sup>[39]</sup> Ebenso ist die asymmetrische Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden, katalysiert von chiralen salen-Titan(IV)-Komplexen, beschrieben worden.<sup>[40]</sup>

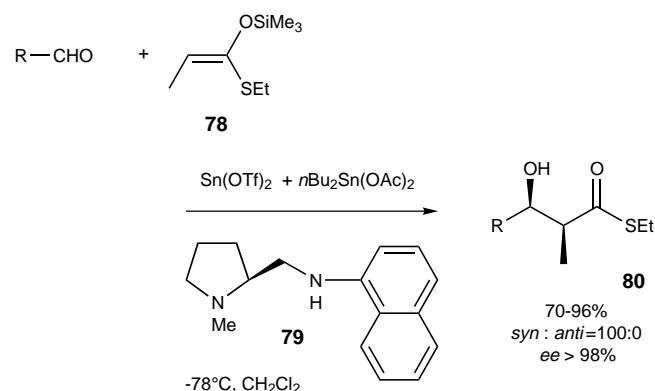
### 3.3.2. Aldolreaktionen

Kobayashi und Mukaiyama zeigten, daß asymmetrische Aldolreaktionen achiraler Silylenolether mit ausgezeichneter stereochemischer Kontrolle durchgeführt werden können, wenn Zinn(II)-triflat, Dibutylzinndiacetat und ein chirales 1,2-Diamin zusammen eingesetzt werden (Schema 14).<sup>[41a]</sup> Wird das vicinale Diamin **79** in stöchiometrischem Verhältnis bei der Reaktion des Silylenolethers **78** mit Aldehyden eingesetzt, werden ausschließlich die *syn*-Aldolprodukte **80** gebildet (*ee* > 98%). Hervorragende Resultate wurden auch mit

Tabelle 2. Enantioselective Alkylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink in Gegenwart von 1,2-Diamin-Komplexen.



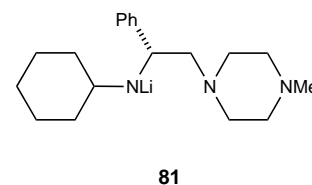
Nr.	Ligand	<i>ee</i> [%]	<i>R/S</i>	Lit.
1	<b>73</b>	95	<i>S</i>	[38d]
2	<b>74</b>	90	<i>R</i>	[38e]
3	<b>75</b>	87	<i>S</i>	[38f]
4	<b>76</b>	98–99	<i>S</i>	[38g–i]
5	<b>77</b>	96	<i>S</i>	[38j]



Schema 14. Enantioselective Mukaiyama-Aldolreaktion in Gegenwart eines chiralen vicinalen Diamins.

Zinn(II)-oxid statt Dibutylzinndiacetat erhalten.<sup>[41b]</sup>

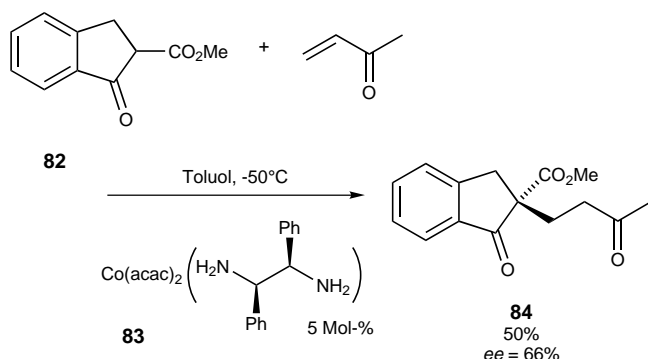
Eine sehr gute Enantioselectivität (*ee* bis zu 86%) wurde auch bei Aldolreaktionen mit dem Lithiumamid **81** als Base erhalten.<sup>[41c]</sup>



### 3.3.3. Konjugierte Addition von metallorganischen Reagentien an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen

Die asymmetrische konjugierte Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen in Gegenwart chiraler Additive hat in den letzten Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit erlangt.

Eine der ersten Studien, durchgeführt von Brunner et al., war die über eine cobaltkatalysierte 1,4-Addition.<sup>[42]</sup> Mit Stien als chiralem Liganden im Komplex **83** wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 66 % erhalten (Schema 15).



Schema 15. Enantioselective konjugierte Addition in Gegenwart eines 1,2-Diamincobaltkomplexes.

Die durch Diaminzink(II)-Komplexe katalysierte konjugierte Addition von Grignard-Reagentien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone wurde beschrieben.<sup>[43a]</sup> Die Reaktion von Isopropylmagnesiumbromid mit 2-Cyclohexanon in Gegenwart des Katalysators **85** führte zu einem Enantiomerenüberschuß von 8 %. Eine deutlich bessere Enantioselectivität wurde bei Zugabe von chiral modifizierten heterogenen Alkylkupferverbindungen zu Cycloalkanonen erzielt (Tabelle 3).<sup>[43b–d]</sup>

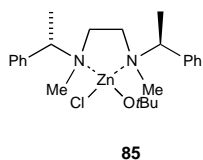
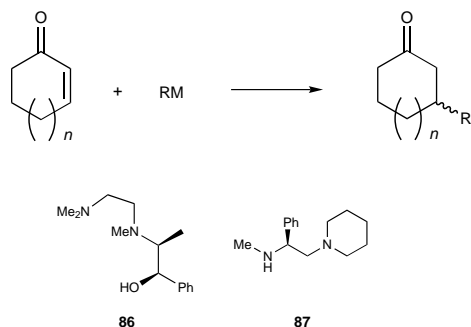


Tabelle 3. Enantioselective, konjugierte Addition einer chiral modifizierten heterogenen Alkylkupferverbindung an Cycloalkanone.



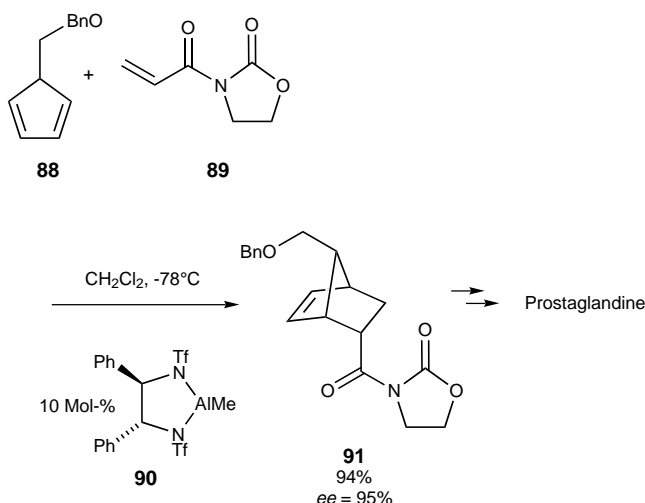
Nr.	RM	n	Ligand (L*H)	ee [%]	Addukt-Konfig.	Lit.
1	EtL*CuLi	1	<b>86</b>	92	R	[43b]
2	MeL*CuLi	0	<b>87</b>	32	R	[43c]
3	nBuL*CuLi	0	<b>87</b>	45	S	[43c]
4	MeL*CuLi	1	<b>87</b>	58	S	[43c]
5	nBuL*CuLi	1	<b>87</b>	83	S	[43c]
6	MeL*CuLi	2	<b>87</b>	75	S	[43c]
7	nBuL*CuLi	2	<b>87</b>	96	— [a]	[43c]
8	MeL*CuLi	3	<b>87</b>	67	— [a]	[43c]
9	nBuL*CuLi	3	<b>87</b>	86	— [a]	[43c]

[a] Die Konfiguration des Adduktes wurde nicht bestimmt.

Mukaiyama bewies, daß ein aus Hydroxyprolin erhaltenes chirales Diamin ein guter Katalysator für die hoch enantioselective 1,4-Addition von Thiole an Cyclohexen-2-onen ist.<sup>[21, 44]</sup>

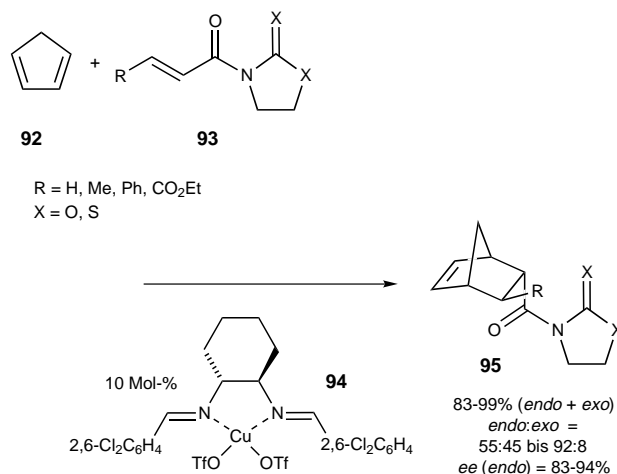
### 3.3.4. Diels-Alder-Reaktionen

Corey et al. zeigten, daß das Diazaaluminolidin **90** ein effektiver Lewis-Säure-Katalysator für die Cycloaddition von Cyclopentadienen an aktivierte Dienophile ist (Schema 16).<sup>[31, 45a,b]</sup> Das Cycloaddukt **91** bildet ein wertvolles Zwischenprodukt für die Prostaglandinsynthese.<sup>[26]</sup>



Schema 16. Anwendung eines 1,2-Diaminaluminium-Additivs bei einer enantioselectiven Diels-Alder-Addition.

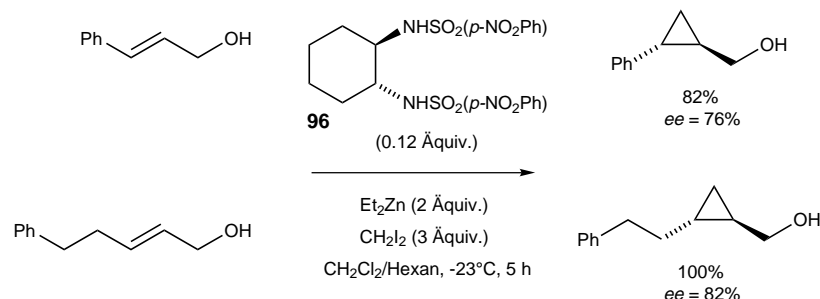
Erst kürzlich berichteten Evans et al., daß Bisiminkupfer(II)-Komplexe **94** ebenfalls wirksame chirale Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen sind, wobei die Cycloaddukte **95** mit einem Enantiomerenüberschuß von 83–94 % entstehen (Schema 17).<sup>[45c]</sup> Die Verwendung von reaktiven schwefelhaltigen Dienophilen erhöhte die *endo/exo*-Diastereoselektivität der Reaktionen.



Schema 17. Enantioselective Diels-Alder-Addition in Gegenwart eines [Cu<sup>II</sup>(salen)]-Komplexes.

### 3.3.5. Cyclopropanierungen

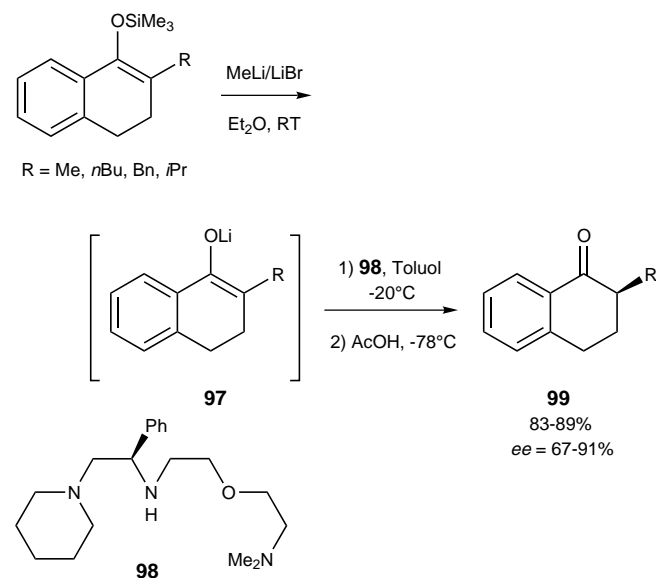
Kobayashi et al. entwickelten eine katalytische enantioselektive Simmons-Smith-Cyclopropanierung von Allylkoholen mit dem  $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2$ -System in Gegenwart katalytischer Mengen des chiralen Sulfonamids **96** (Schema 18).<sup>[46]</sup> Bei dieser Methode handelt es sich um die bislang effizienteste. Andere aus 1,2-Diaminen hergeleitete Katalysatoren sind ebenfalls untersucht worden.<sup>[47]</sup>



Schema 18. Enantioselective Cyclopropanierungen in Gegenwart des Bissulfonamids **96**.

### 3.3.6. Enantioselective Protonierung von Enolaten

Es gibt mehrere Beispiele für die Anwendung von 1,2-Diaminoverbindungen in der enantioselectiven Protonierung von Enolaten. So berichteten Yasukata und Koga<sup>[48]</sup> über die sehr wirkungsvolle Protonierung der aus achiralen Lithium-enolaten **97**, dem chiralen vicinalen Diamin **98** und LiBr gebildeten Komplexe mit AcOH (Schema 19). Die asymmetrische Induktion verlief entschieden besser in Toluol als in polaren Lösungsmitteln.



Schema 19. Enantioselective Protonierung cyclischer Enolaten unter Anwendung eines chiralen 1,2-Diamins.

Vedejs et al. untersuchten ebenfalls die Anwendung von 1,2-Diaminen für die enantioselective Protonierung von Amid-enolaten.<sup>[49]</sup> So lieferte die Umsetzung von racemischem Naproxenamid **100** mit  $s\text{BuLi}$  und anschließend mit Bortrifluorid-Diethylether (*R*)-**100** mit 77 % *ee* (Schema 20). Mit

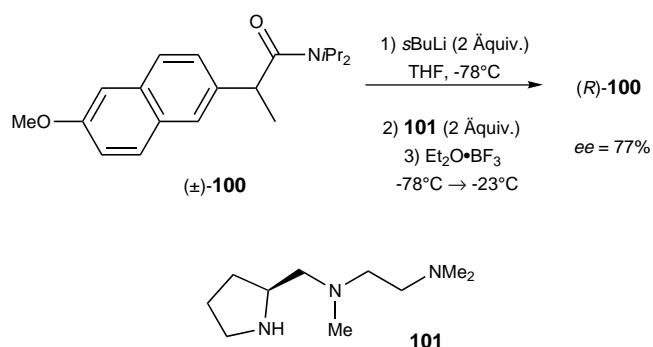
Diaminen wurden etwas niedrigere Enantiomerenüberschüsse erhalten, wohingegen Monoamine weitaus weniger wirksam waren.

### 3.3.7. Deprotonierung mit chiralen Lithiumamiden

In den letzten Jahren hat die enantioselective Deprotonierung von Ketonen oder Epoxiden mit chiralen Lithiumamid-basen, welche oft von 1,2-Diaminen abgeleitet

waren, viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Mehrere Übersichtsartikel wurden über dieses Thema veröffentlicht.<sup>[50]</sup>

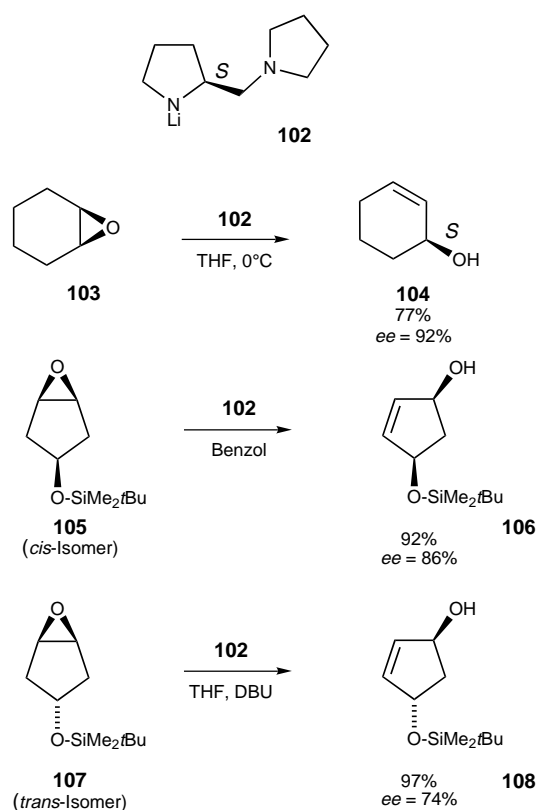
So zeigte Asami, daß die enantioselective Öffnung von Cyclohexenoxid **103** mit Lithiumpyrrolidid **102** zu (*S*)-2-Cyclohexen-1-ol **104** mit 92 % Enantiomerenüberschuß führt (Schema 21).<sup>[51a-c]</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Herstellung der chiralen, einfachgeschützten Cyclopent-2-en-1,4-diole **106** und **108** erzielt, welche nützliche chirale Bausteine sind.<sup>[51d]</sup> Weitere chirale, von 1,2-Diaminen abgeleitete Basen sind von Singh et al. verwendet worden.<sup>[52]</sup>



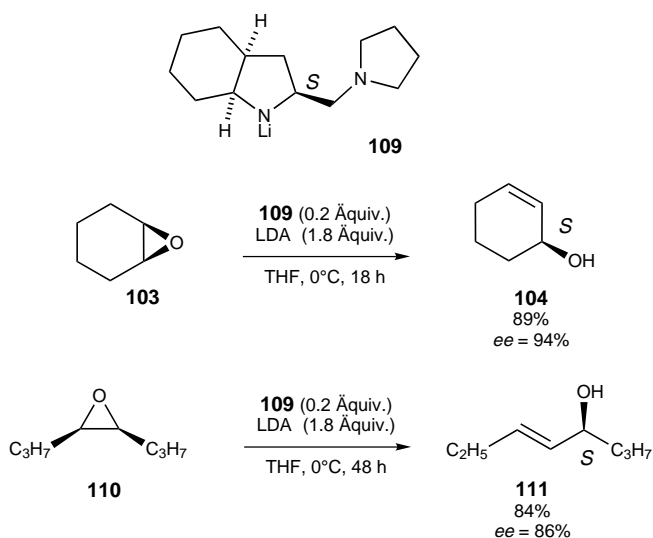
Schema 20. Enantioselective Protonierung eines Amid-enolats unter Anwendung eines chiralen 1,2-Diamins.

Über die katalytische enantioselective Deprotonierung von *meso*-Epoxiden und Ketonen, bei der die chirale Lithiumbase jeweils nur in katalytischer und eine nichtchirale Base in stöchiometrischer Menge eingesetzt wurden, berichteten Asami et al.,<sup>[53a,b]</sup> Koga et al.<sup>[53c]</sup> sowie Alexakis et al.<sup>[53d]</sup> In einem neueren Beispiel<sup>[53b]</sup> wurde (*S*)-2-Cyclohexen-1-ol **104** aus **103** in 94 % *ee* erhalten, wobei 20 Mol-% des sperrigen, chiralen Lithiumamids **109** in Gegenwart von 180 Mol-% LDA eingesetzt wurden (Schema 22). Eine hohe Enantioselectivität wurde auch bei der Reaktion des aus einem acyclischen Olefin erhaltenen Epoxids **110** festgestellt.

Vor kurzem beschrieben Simpkins et al.<sup>[54]</sup> die enantioselective Umsetzung von Episulfoxiden, die prostereogene Zentren aufweisen, wie **112**, zu Alkenylsulfoxiden durch Umsetzung mit chiralen Lithiumamiden (Schema 23). Das  $\text{C}_2$ -symmetrische Bislithiumamid **113** bewirkte eine Umlagerung mit bis zu 88 % *ee*.



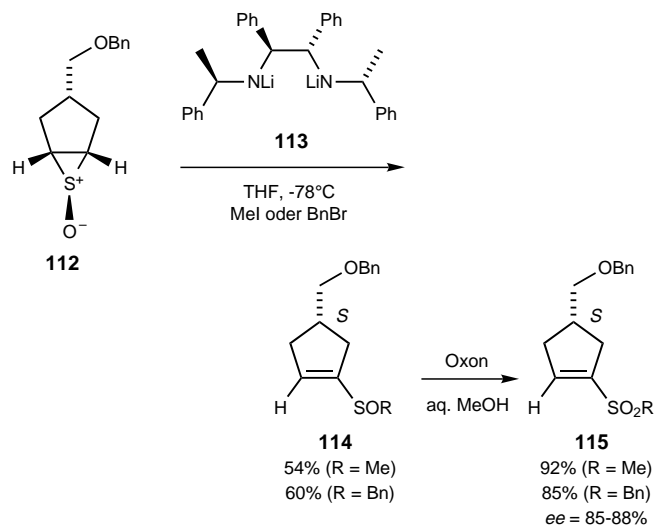
Schema 21. Enantioselective Deprotonierung von *meso*-Epoxiden unter Anwendung des chiralen Lithiumamids **102**.



Schema 22. Katalytische enantioselective Deprotonierung von *meso*-Epoxiden unter Anwendung des chiralen Lithiumamids **109**.

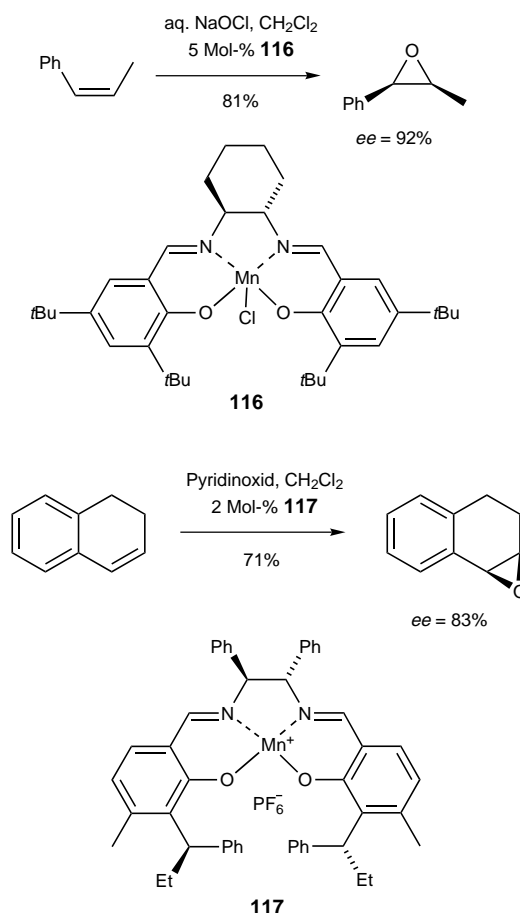
### 3.3.8. Epoxidierung, Dihydroxylierung, Aziridinierung

Kochi et al. zeigten, daß achirale Metallkomplexe, welche salen-artige Liganden enthalten, aktive Katalysatoren für die Epoxidierung von nichtfunktionalisierten Olefinen sind. Unter ihnen ist ein kationischer Mangan(II)-Komplex der wirkungsvollste.<sup>[55]</sup> Jacobsen et al.<sup>[56a-c]</sup> und unabhängig davon Katsuki et al.<sup>[56d-h]</sup> stellten daraufhin chirale Verbindungen wie **116** und **117** aus [Mn(salen)]-Komplexen her und er-



Schema 23. Enantioselective Umwandlung von Episulfiden in Alkylsulfonate unter Anwendung eines Bislithiumamids.

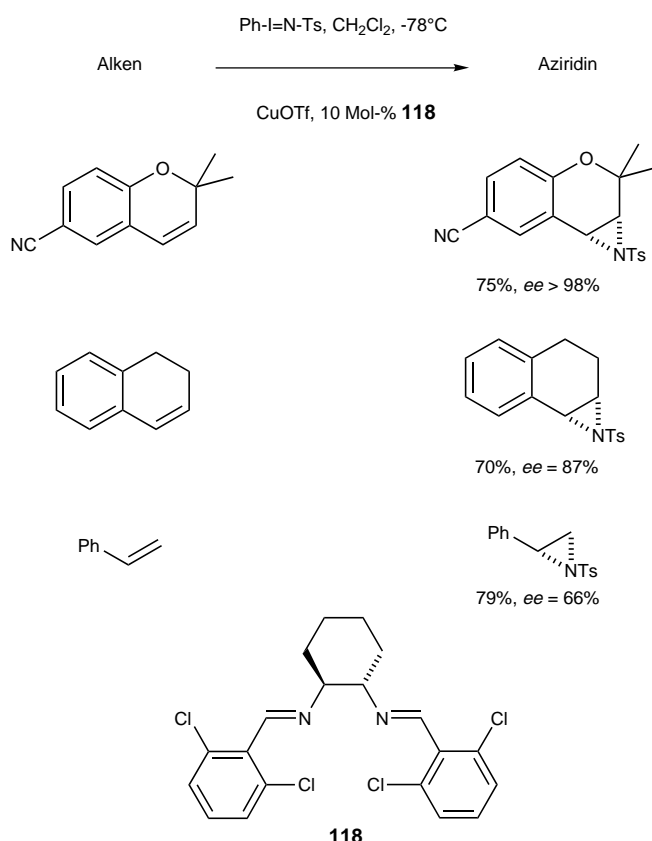
reichten damit die katalytische Epoxidierung einfacher Olefine mit 90 % Enantiomerenüberschuß unter Phasentransferbedingungen. Sie benutzten dabei Oxidationsmittel wie PhIO oder kommerzielle Bleiche (wäßrige NaOCl-Lösung). Darüber hinaus wurde kürzlich eine effektive enantioselective Epoxidierung von Dienylsulfonen beschrieben.<sup>[56i]</sup> Einige anschauliche Beispiele sind in Schema 24 dargestellt. Weiter-



Schema 24. Enantioselective Epoxidierungen mit [Mn(salen)]-Komplexen.

hin berichteten Vankelecom et al. über die Epoxidierung einiger Olefine mit dem an eine Polymethylsiloxanmembran adsorbierten Jacobsen-Katalysator, wobei eine Enantioselektivität wie bei der Anwendung homogener Katalysatoren erreicht wurde.<sup>[57]</sup> Die katalytische Membran kann durch einen einfachen Waschvorgang regeneriert werden.

Eine der Epoxidierung verwandte Reaktion ist die Aziridierung. Jacobsen et al. beschrieben, daß der chirale Ligand **118** durchaus für die enantioselektive Cu<sup>I</sup>-katalysierte Aziridierung nichtfunktionalisierter Alkene geeignet ist (Schema 25).<sup>[58]</sup>

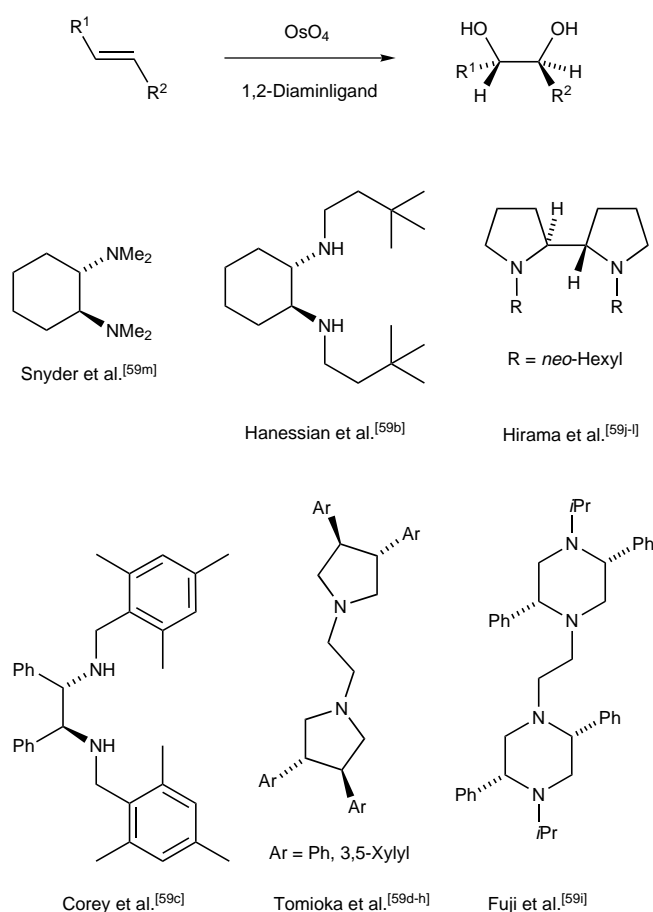


Schema 25. Enantioselektive Aziridierungen in Gegenwart des salen-Liganden **118**.

Abgesehen von der außerordentlich erfolgreichen Entwicklung der OsO<sub>4</sub>-katalysierten Dihydroxylierung von Olefinen nach dem Sharpless-Verfahren, werden in einigen neueren Methoden chirale 1,2-Diamine als Liganden für diese Reaktion eingesetzt (Schema 26).<sup>[38c, 26, 59]</sup> Zwar sind die erreichten Enantioselektivitäten gut bis ausgezeichnet, doch sind diese Reaktionen stöchiometrisch sowohl bezüglich OsO<sub>4</sub> als auch bezüglich des chiralen Liganden, da die In-situ-Rückbildung der Katalysatoren durch die Bildung sehr stabiler Chelatkomplexe zwischen dem Liganden und den Osmium(vi)-glycolat-Zwischenprodukten verhindert wird.

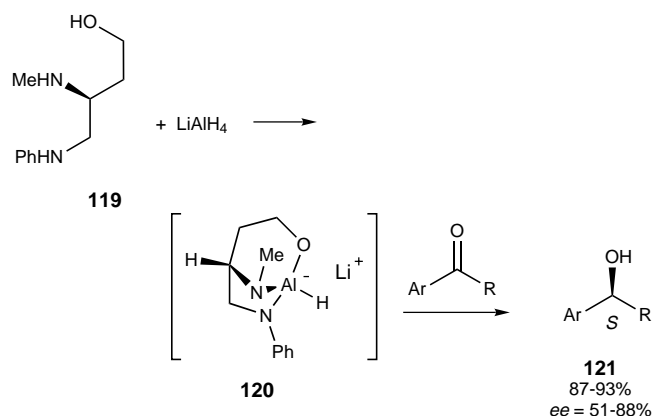
### 3.3.9. Reduktion prochiraler Carbonylverbindungen

1982 beschrieben Fujisawa et al.<sup>[60]</sup> die enantioselektive Reduktion von Alkylphenylketonen mit dem chiralen



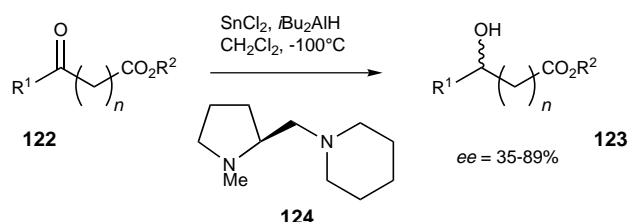
Schema 26. Chirale 1,2-Diaminliganden für die stöchiometrische asymmetrische Dihydroxylierung.

Hydridreagens **120**, welches aus Lithiumaluminiumhydrid und (*S*)-4-Anilin-3-methylamino-1-butanol **119** hergestellt wurde (Schema 27). Die (*S*)-konfigurierten Alkohole **121** wurden in 51–88% *ee* erhalten.



Schema 27. Enantioselektive Reduktion von Alkylphenylketonen mit einem von einem 1,2-Diamin abgeleiteten, chiralen Hydridreagens.

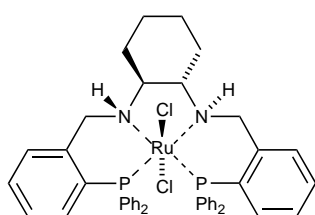
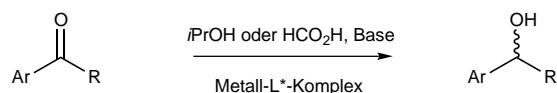
Die asymmetrische Reduktion von prochiralen Oxoestern **122** mit einem aus **124**, Zinn(II)-chlorid und Diisobutylaluminiumhydrid, hergestellten Komplex wurde von Mukaiyama et al. durchgeführt (Schema 28).<sup>[61]</sup>



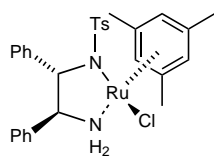
Schema 28. Enantioselective Reduktion eines prochiralen Ketons in Gegenwart eines chiralen, auf einem 1,2-Diamin basierenden Liganden.

Vor kurzem berichteten Mukaiyama et al. über die enantioselective Reduktion aromatischer cyclischer Ketone und Imine mit Natriumborhydrid, die durch  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{salen})]$ -Komplexe katalysiert wird.<sup>[62]</sup> Dabei wurden sehr gute Enantiomerenüberschüsse (bis zu 97 %) erreicht.

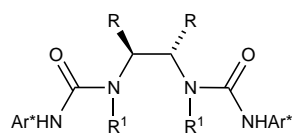
Die Reduktion aromatischer Ketone wurde durch einen asymmetrischen Wasserstofftransfer (mit *i*PrOH oder  $\text{HCO}_2\text{H}$  als Wasserstoffdonor)<sup>[63]</sup> mit Rutheniumkomplexen wie **125**<sup>[64a]</sup> und **126**<sup>[64b-d]</sup> erfolgreich durchgeführt (Schema 29). In einigen neueren Untersuchungen ist der Einsatz anderer Metallkomplexe mit verschiedenen Diaminliganden wie den Harnstoffen **127** beschrieben.<sup>[64h,e-g]</sup> Eine effiziente asymmetrische Wasserstofftransfer-Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -Acetylketonen mit **126** und anderen  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -Katalysatoren wurde kürzlich von Noyori et al. beschrieben.<sup>[64h]</sup>



( $ee = 58-99\%$ )



( $ee = 66-99\%$ )



( $ee = 28-80\%$ )

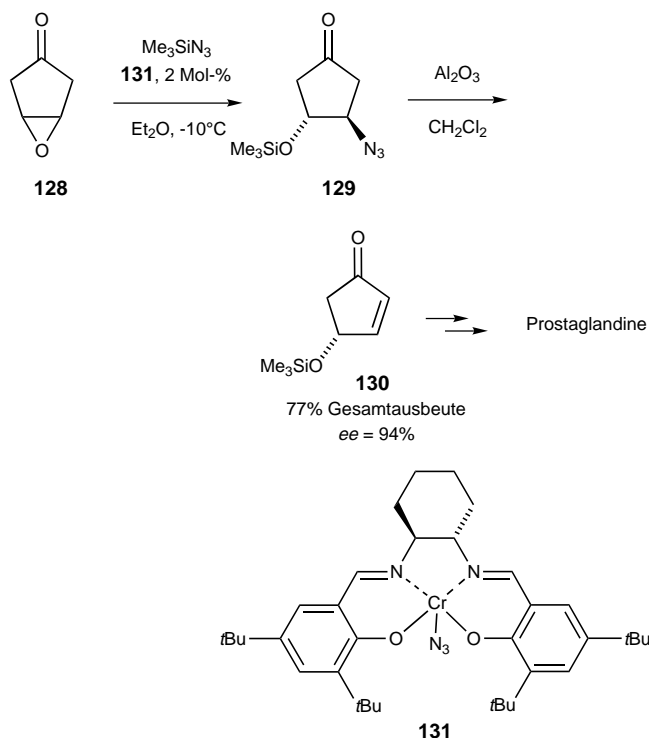
Schema 29. Anwendung von 1,2-Diaminliganden und Metallkomplexen in der enantioselectiven Reduktion prochiraler Ketone. In Klammern sind die erzielten Enantiomerenüberschüsse angegeben.

### 3.3.10. Unterschiedliche Anwendungen

Andere kürzlich beschriebene Anwendungen beinhalten die enantioselective *ortho*-Lithierung von substituierten Ferrocenen mit (*R,R*)-1,2-Bis(dimethylamino)cyclohexan.<sup>[65]</sup> Trost et al. entwickelten eine palladiumkatalysierte, enantioselective allylische Alkylierung mit chiralen, von 1,2-Diami-

nen abgeleiteten Amidliganden, bei der entweder Kohlenstoff- oder Stickstoffnucleophile eingesetzt wurden.<sup>[66]</sup> Chirale Thioarylimidazolidine<sup>[67a]</sup> und Diazaphospholidine,<sup>[67b]</sup> die aus  $\text{C}_2$ -symmetrischen vicinalen Diaminen abgeleitet sind, wurden kürzlich ebenfalls als Liganden für die enantioselective, palladiumkatalysierte, asymmetrische Allylierung verwendet.

Jacobsen et al. berichteten über die enantioselective nucleophile Ringöffnung von Epoxiden, katalysiert durch  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{salen})]$ -Komplexe wie **131** (Schema 30).<sup>[68]</sup> Mit Trimethylsilylazid als Nucleophil wurde das Epoxid **128** selektiv in **129** überführt; nach Azideliminierung mit basischem Aluminiumoxid wurde das Enon **130** erhalten ( $ee = 94\%$ ), eine geeignete Ausgangsverbindung für die Prostaglandinsynthese.



Schema 30. Enantioselective Öffnung eines Epoxids in Gegenwart eines  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{salen})]$ -Komplexes.

Metallkomplexe mit salen-artigen Liganden wurden ebenfalls als Katalysatoren für die enantioselective Oxidation von Sulfiden verwendet.<sup>[69]</sup>

Kürzlich berichteten Noyori et al. über eine effiziente, kinetische Racematspaltung racemischer Alkohole durch Diamin- $\text{Ru}^{\text{II}}$ -Komplex-katalysierten Wasserstofftransfer,<sup>[70]</sup> und Jacobson et al. beschrieben die kinetische Enantiomerenentrennung racemischer, endständiger Epoxide durch Hydrolyse, die durch chirale salen-Cobaltkomplexe katalysiert wird und sowohl das Edukt als auch das Produkt (1,2-Diole) mit hohen Enantiomerenüberschüssen lieferte.<sup>[71]</sup>

### 3.4. Schlußfolgerungen

In diesem Abschnitt wurde die zunehmende Bedeutung von enantiomerenreinen vicinalen Diaminen und deren

Derivaten als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese hervorgehoben. Optisch aktive pyrrolidinhaltige Verbindungen, 1,2-Diphenylethylendiamine und 1,2-Diaminocyclohexanderivate, die einfacher als andere zugänglich sind, sind die am meisten verwendeten. Da die 1,2-Diaminoeinheit allerdings sehr häufig vorkommt und wegen des zunehmenden Interesses an vicinalen Diaminen überhaupt, werden neuere, insbesondere aber stereoselektive Methoden zu ihrer Herstellung gesucht. Im folgenden Abschnitt werden die bedeutensten Wege zur Synthese dieser Verbindungen vorgestellt.

#### 4. Vicinale Diamine: Herstellungsmethoden

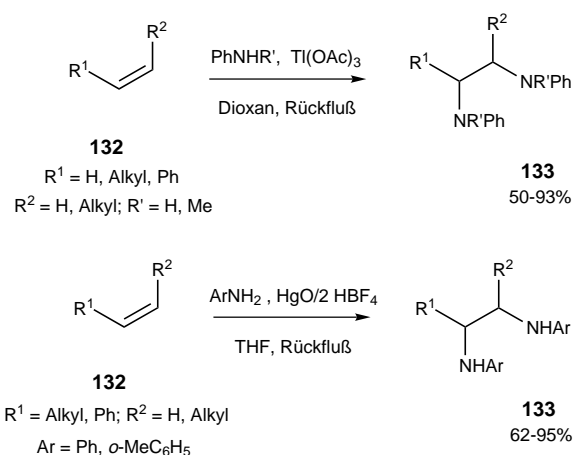
Die einfachste Methode zur Bildung der 1,2-Diaminoeinheit ist die Aminonolyse des entsprechenden vicinalen Dihalogens. Jedoch führt diese Methode, welche zu Beginn des Jahrhunderts für die Herstellung von Ethylendiamin verwendet wurde, in komplexeren Systemen hauptsächlich zu Eliminierungsprodukten.<sup>[72a]</sup> Obwohl enantiomerenreine 1,2-disubstituierte 1,2-Diamine häufig durch eine anschließende Trennung erhalten worden sind,<sup>[72b–g]</sup> werden zunehmend diastereo- und enantioselektive Methoden für ihre Synthese angewendet. In den folgenden Abschnitten geben wir einen Überblick über die vielen Wege zur Synthese von 1,2-Diaminen, wobei wir uns vor allem auf die stereoselektiven Verfahren konzentrieren. Wir werden zunächst die Methoden beschreiben, in denen zwei Stickstoffatome gleichzeitig in das Kohlenstoffgerüst eingebaut werden, dann die Methoden mit solchen Ausgangsverbindungen, die bereits eines der beiden Stickstoffatome der 1,2-Diamin-Zielverbindung enthalten, danach die Herstellung von 1,2-Diaminen aus Verbindungen, die bereits beide Stickstoffatome enthalten, und zum Schluß die Synthesen, bei denen zwei stickstoffhaltige Substrate unter Bildung der C1-C2-Bindung verknüpft werden.

##### 4.1. Vicinale Diamine aus Alkenen über eine direkte Einführung beider Stickstoffatome

Obwohl mehrere Methoden zur Oxidation von Alkenen zu 1,2-Diolen bekannt sind (z.B. die Dihydroxylierung mit  $\text{KMnO}_4$  oder  $\text{OsO}_4$ ) sind analoge Strategien mit Diaminen kaum entwickelt worden.<sup>[73]</sup> Nichtsdestotrotz gibt es einige Methoden, die die Olefin-„Diaminierung“ ermöglichen, wobei hauptsächlich metallorganische Reagentien verwendet werden.

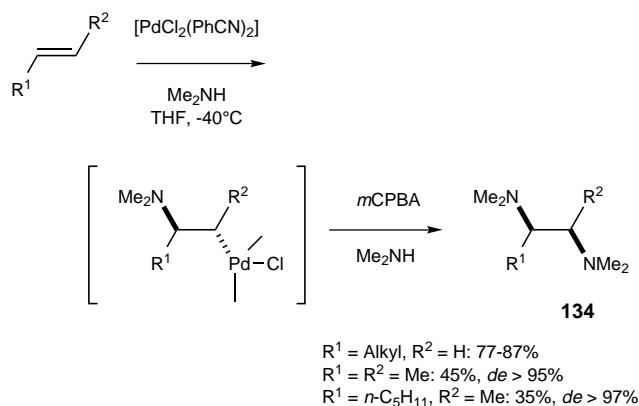
Barluenga et al. berichteten über eine geeignete Herstellung aromatischer vicinaler Diamine **133** aus Olefinen in Gegenwart von Thallium-<sup>[74]</sup> oder Quecksilbersalzen (Schema 31).<sup>[75]</sup> Die Ausbeuten sind im allgemeinen gut, aber die Addition primärer aliphatischer Amine gelingt in Gegenwart von Thalliumacetat nicht und wurde auch nicht bei Anwendung der Quecksilbermethode beschrieben. Dieses Verfahren ist daher auf aromatische vicinale Diamine begrenzt.

Zur gleichen Zeit zeigte Bäckvall, daß die Aminopalladierung von (*E*)-Alkenen, gefolgt von einer Oxidation in Gegenwart des Amins im Überschuß, zu den entsprechenden



Schema 31. Direkte Diaminierung von Alkenen mit Thallium- oder Quecksilbersalzen.

vicinalen Diaminen **134** führt (Schema 32).<sup>[76]</sup> Endständige Olefine wurden in guten Ausbeuten (77–87 %) diaminiert, und die Diaminierung verlief vollständig *cis*-stereospezifisch. Über Ergebnisse mit (*Z*)-Olefinen wurde nicht berichtet, und es wurde nur Diethylamin benutzt. Dieses Verfahren ist demnach nur zur Herstellung von tertiären *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*syn*-1,2-diaminen geeignet.

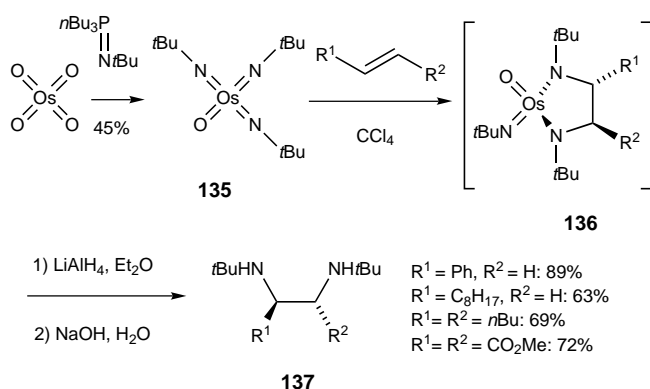


Schema 32. Direkte Diaminierung von Alkenen über eine Aminoalkylpalladiumverbindung.

1977 zeigten Sharpless et al.<sup>[77]</sup> daß der Triimidoosmiumkomplex **135** mit mono- und disubstituierten (*E*)-Olefinen in einer stereospezifischen *cis*-Addition reagiert, wobei vicinale Diamine **137** gebildet werden (Schema 33). Diese Methode hat jedoch einige Nachteile. Der Komplex **135** ist zuvor aus  $\text{OsO}_4$  herzustellen, welches zum einen ein teures Reagens ist und zum anderen in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muß. Weiterhin ist der Komplex gegenüber (*Z*)-Olefinen nicht reaktiv; die Methode ermöglicht somit nur die Herstellung von sekundären *N-tert*-Butyl-substituierten *syn*-1,2-Diaminen.

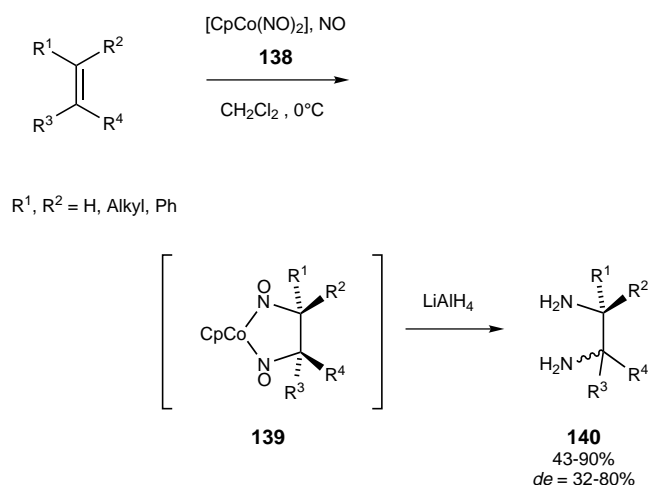
1980 berichteten Bergmann et al. über eine allgemeinere 1,2-Diaminierung von Alkenen unter Anwendung von Stickstoffoxid und einem Cobaltkomplex.<sup>[78]</sup> Tatsächlich ist diese Methode zufriedenstellend für endständige (*E*)- und (*Z*)-, di-, tri- und zumindest einige tetrasubstituierte Alkene, wobei sie





Schema 33. Direkte Diaminierung von Alkenen mit einem Diimido-osmiumkomplex.

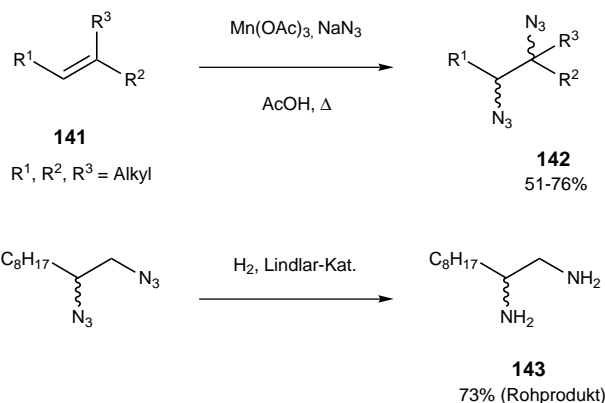
zu verschiedenen aliphatischen primären 1,2-Diaminen führt. Verwendet wurden das Cobaltreagens **138** und Stickstoffoxid (Schema 34). Primäre vicinale Diamine werden in durchschnittlicher bis ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Trotz



Schema 34. Diaminierung von Alkenen mit einem Nitrosylcobaltkomplex.

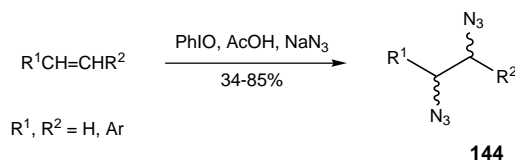
vollständiger Stereospezifität (*cis*-Addition) im ersten Schritt (einge 1,2-Dinitrosoalkan-Co-Komplexe **139** wurden isoliert) werden bei der anschließenden  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion infolge Epimerisierung diastereomere Diamine erhalten. Beispiele für nichtracemische Verbindungen werden nicht gegeben.

1985 berichteten Fristad et al. über eine  $\text{Mn}^{\text{III}}$ -katalysierte direkte Umwandlung von Alkenen **141** in 1,2-Diazide **142** (Schema 35).<sup>[79]</sup> In situ gebildete  $\text{Mn}^{\text{III}}\text{-N}_3$ -Spezies können ein  $\text{N}_3$ -Radikal oxidativ auf Alkene übertragen. Die Ausbeuten reichen von durchschnittlich bis gut, und die Stereoselektivität war bei cyclischen Substraten akzeptabel (4:1 bis 6:1). Die Diazidierung, gekoppelt mit der Reduktion von 1,2-Diaziden, bildet einen einfachen zweistufigen Weg zu 1,2-Diaminen wie **143**. Ein derartiger Reduktionsschritt kann durch Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator durchgeführt werden. Bei Aziden und Oxidationsmitteln sollte man allerdings vorsichtig sein: Diese Mischungen sind, wie die Autoren berichteten, sehr explosiv!



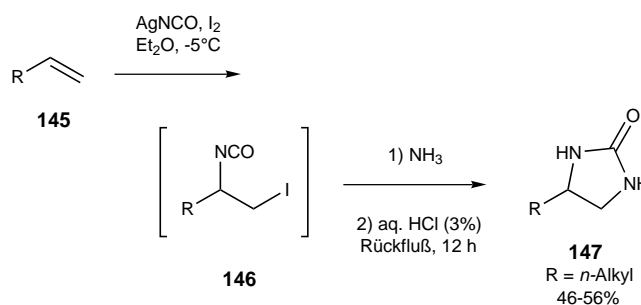
Schema 35. Herstellung von 1,2-Diaminen über die Diazidierung von Alkenen mit einem Diazidomangankomplex.

Alkene können allerdings auch ohne Verwendung einer metallorganischen Verbindung durch direkte Diaminierung in 1,2-Diamine überführt werden. Beispielsweise beschrieben Moriarty et al. eine entsprechende Methode zur Herstellung vicinaler Diazide **144** (Schema 36).<sup>[80]</sup> Bei diesem Verfahren werden keine Metallkomplexe wie bei der Methode von Fristad verwendet, sondern es wird mit hypervalentem Iod in Gegenwart von Natriumazid oxidiert. Obwohl diese Methode direkt und recht einfach ist, mangelt es an Stereoselektivität, und der Anwendungsbereich ist hauptsächlich mit arylsubstituierten Alkenen untersucht worden.



Schema 36. Synthese vicinaler Diazide unter Anwendung von hypervalentem Iod.

Substituierte Imidazolidin-2-one können als geschützte Form von 1,2-Diaminen betrachtet werden. 1983 publizierten Ghomi und Orr eine einfache Methode zur Herstellung von 4-substituierten Imidazolidin-2-onen **147** (Schema 37).<sup>[81]</sup> Der

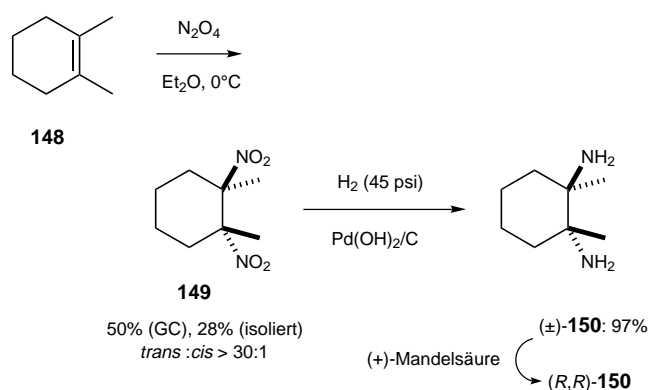


Schema 37. Herstellung von 4-substituierten Imidazolidin-2-onen aus Alkenen.

erste Schritt ist analog der Methode von Swift und Swern (Abschnitt 4.5, Schema 57). Werden frisch hergestelltes Silberisocyanat und Iod zu einem endständigen Alken **145**

gegeben, so entsteht ein  $\beta$ -Iodalkylisocyanat **146**. Nach Behandlung mit Ammoniak und Verdünnen mit HCl wurde das 4-Alkylimidazolidin-2-on **147** erhalten (Gesamtausbeute 46–56%). Über Beispiele mit mehrfach substituierten Alkenen wurde nicht berichtet.

Im Laufe der Untersuchungen von  $C_2$ -symmetrischen 1,2-Diaminen als chirale Liganden für die asymmetrischen Katalyse berichteten Jacobsen und Zhang über die Herstellung von *trans*-1,2-Diamino-1,2-dimethylcyclohexan **150** durch eine hochstereoselektive Oxidation des Olefins **148** mit Dinitrotetroxid (Schema 38).<sup>[82]</sup> Diese Methode ist vorwiegend für die Synthese von vicinalen Diaminen, bei denen sich die Aminogruppen an tertiären Zentren befinden, geeignet, denn primäre und sekundäre Dinitrozwischenprodukte epimerisieren leicht.

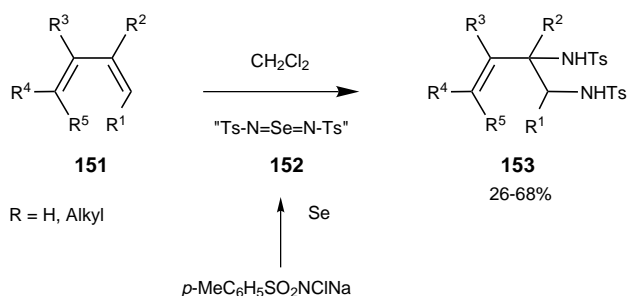


Schema 38. Herstellung cyclischer 1,2-Diamine über eine  $N_2O_4$ -Addition an ein Cycloalken.

## 4.2. Vicinale Diamine aus Dienen und Heterodiimiden

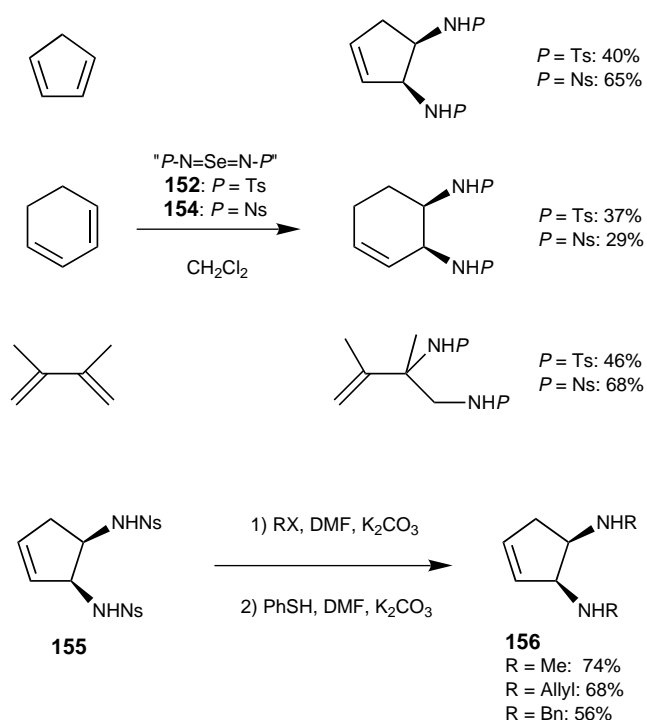
Die indirekte Diaminierung von Doppelbindungen enthaltenden Verbindungen kann ebenfalls zur Herstellung vicinaler Diamine verwendet werden. So lagern sich Diels-Alder-Addukte aus 1,3-Dienen und selen- oder schwefelhaltigen Diimiden zu ungesättigten 1,2-Diaminen um.

1976 berichteten Sharpless und Singer, daß aus den 1,3-Dienen **151** und der Diimidosenverbindung **152** durch Diels-Alder-Reaktion und anschließende [2,3]-sigmatrope Umlagerung die 1,2-Disulfonamidalkene **153** entstehen (Schema 39).<sup>[83a]</sup> Die Ausbeuten waren schlecht bis recht gut



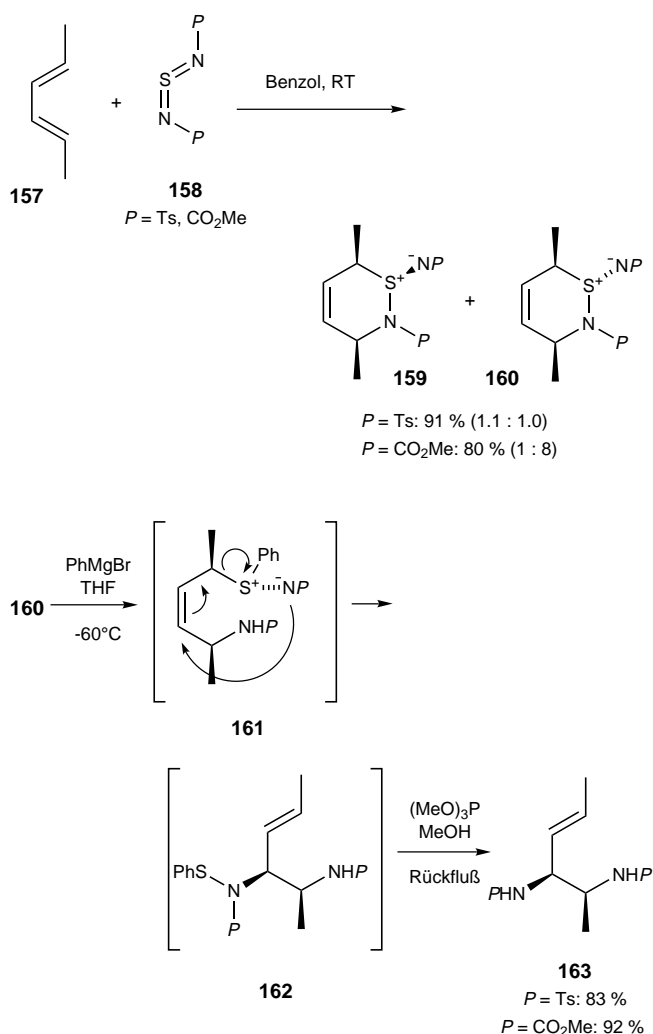
Schema 39. Diaminierung von 1,3-Dienen mit einer Diimidosenverbindung.

(26–68%), und die Entfernung der *para*-Toluolsulfonylgruppe erforderte harte Bedingungen, die mit vielen anderen funktionellen Gruppen nicht vereinbar sind. Vor kurzem untersuchten Sharpless et al. ihre Methode unter Verwendung eines modifizierten, mit einer *ortho*-Nitrobenzolsulfonylgruppe substituierten Diimidosenreagens **154** erneut; hierbei folgten sie einer Publikation über eine einfache Methode zur Entschützung eines nitrosubstituierten Benzolsulfonamids<sup>[83b]</sup> (Schema 40).<sup>[83c]</sup> Die Ausbeuten der allylischen Aminierung wurden zwar nicht verbessert, aber die Entschützung der Aminofunktion wurde stark vereinfacht. Dimethyl-, Diallyl- und Dibenzoldiamine **156** wurden nach diesem Verfahren in guten Ausbeuten hergestellt.



Schema 40. Diaminierung von 1,3-Dienen mit einer modifizierten Diimidosenverbindung.

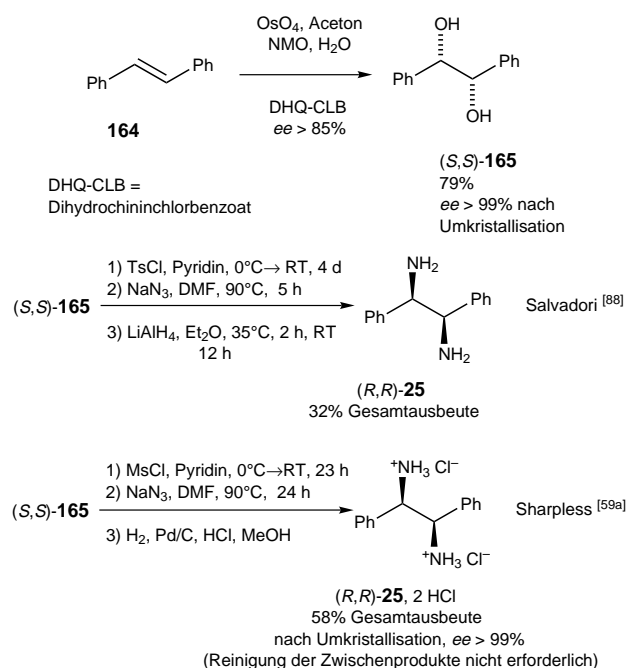
Weinreb et al. entwickelten eine hiermit verwandte stereo-kontrollierte Synthese von ungesättigten vicinalen Diaminen ausgehend von dem Diels-Alder-Addukt aus einem Schwefeldioxiddiimid **158** und einem 1,3-Dien (Schema 41).<sup>[84]</sup> Aus dem Addukt **160**, das sie aus 2,4-Hexadien **157** erhielten, und Phenylmagnesiumbromid sowie anschließend Trimethylphosphit entstand das *syn*-Diaminderivat **163**. Der erste Schritt ist eine Ringöffnung durch ein Grignard-Reagens unter Bildung des Allylsulfinimins **161**, welches in einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung zum Sulfenamid **162** reagiert. Die Entschwefelung des Sulfenamids mit Triphenylphosphit führte zum *syn*-Diamin. Aus (*E,E*)- und (*E,Z*)-1,3-Dienen wurden die *syn*- bzw. *anti*-Verbindungen erhalten. Die Produkte enthalten eine Doppelbindung, die für die Einführung weiterer funktioneller Gruppen nützlich sein könnte.



Schema 41. Stereochemisch kontrollierte Synthese ungesättigter 1,2-Diamine aus Diels-Alder-Addukten aus Schwefeldioxidimidinen und 1,3-Dienen.

### 4.3. Vicinale Diamine aus 1,2-Diolen oder 1,2-Dihalogeniden

Angeichts der Entwicklungen der katalytischen asymmetrischen Epoxidierung,<sup>[85]</sup> der katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung<sup>[59a, 86]</sup> und der katalytischen asymmetrischen Aminohydroxylierung<sup>[87]</sup> sollte auch eine „katalytische asymmetrische Diaminierung“ in näherer Zukunft möglich werden. Allerdings sind durch die effiziente und breit anwendbare osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung viele 1,2-Diole enantiomerenrein zugänglich, welche durch verschiedene Methoden, z.B. durch eine doppelte Substitution mit einem Stickstoffnucleophil, in enantiomerenreine vicinale Diamine umgewandelt werden können. Nach einem solchem Verfahren verläuft die von Salvadori<sup>[88]</sup> und von Sharpless<sup>[59a]</sup> beschriebene Synthese von (*R,R*)-Stilbendiamin (Schema 42). Diese Methode sollte auf die Herstellung anderer enantiomerenreiner Diamine übertragen werden können, vorausgesetzt die erforderlichen Alkene enthalten keine mit Osmiumtetroxid unvereinbaren funktionellen Gruppen.



Schema 42. Synthese von (*R,R*)-Stilbendiamin aus dem 1,2-Diol (*R,R*)-165 ( $\equiv$  (S,S)-165), das durch katalytische, asymmetrische Dihydroxylierung eines Stilbens hergestellt wurde.

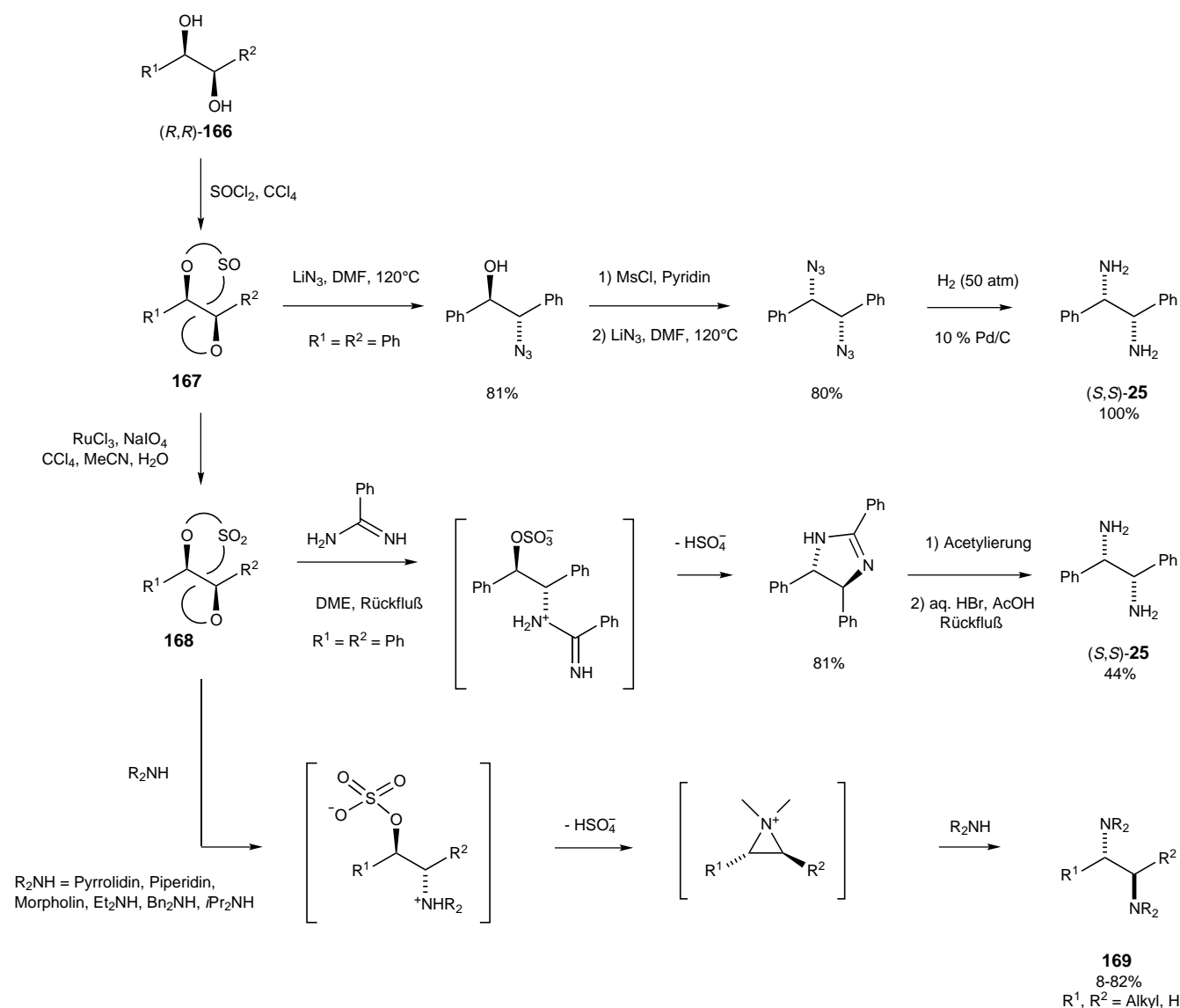
Da die von Sharpless entwickelte katalytische asymmetrische Dihydroxylierung einen geeigneten Zugang zu den optisch aktiven Diolen 166 bildet und cyclische Derivate wie die Sulfite 167<sup>[89a]</sup> oder die Sulfate 168<sup>[89b,c]</sup> gute Elektrophile gegenüber verschiedenen Stickstoffnucleophilen sind, erscheint eine Kupplung dieser beiden effektiven Verfahren für die Synthese optisch aktiver vicinaler Diamine günstig (Schema 43). 1,2-Dihalogenide wurden in der Synthese racemischer *n,n*+1-Diaminocarbonsäuren als Substrate eingesetzt.<sup>[10b]</sup> Enantiomerenreine *C*<sub>2</sub>-symmetrische 1,2-Diamine wurden auch aus Weinsäure hergestellt, entweder über die doppelte Mitsunobu-Reaktion einer Diolzwischenstufe mit Stickstoffwasserstoffsäure (HN<sub>3</sub>)<sup>[90a]</sup> oder durch zweifache Substitution eines Bismesylats mit Natriumazid.<sup>[90b]</sup> Zur Herstellung von (2*S*,3*S*)-Diaminobutan aus dem entsprechenden racemischen Bismethylat ist dabei eine Racematspaltung erforderlich.<sup>[90c]</sup>

### 4.4. Vicinale Diamine aus $\beta$ -Aminoalkoholen oder $\beta$ -Halogenalkylaminen

Es gibt mehrere Methoden zur Herstellung von 1,2-Diaminen, bei denen im Prinzip eine zweite Aminogruppe in eine Verbindung, die bereits eine Stickstofffunktion aufweist, eingeführt wird. Amine mit einem Hydroxy- oder Halogensubstituenten in der  $\beta$ -Position werden hierbei als Ausgangsverbindungen eingesetzt.

#### 4.4.1. Vicinale Diamine aus $\beta$ -Aminoalkoholen

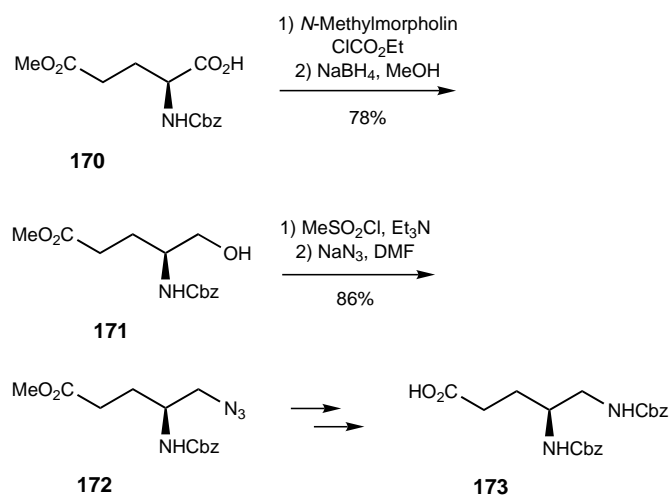
Nach Umwandlung der Hydroxyfunktion eines  $\beta$ -Aminoalkohols in eine Abgangsgruppe, liefert die Substitution mit



Schema 43. Herstellung enantiomerenreiner 1,2-Diamine aus cyclischen Sulfiten und Sulfaten.

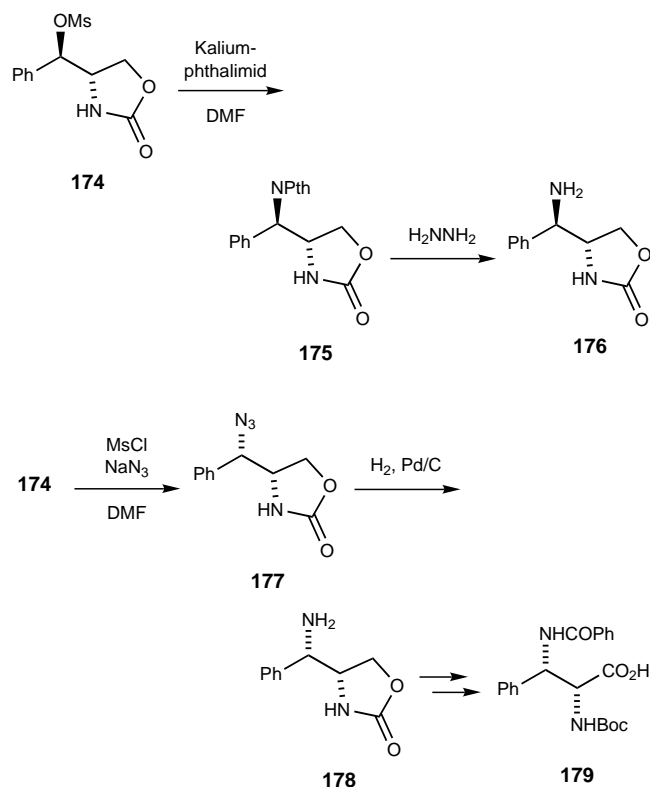
einem Stickstoffnucleophil die Vorstufe für ein Diamin. Einige optisch aktive  $\beta$ -Aminoalkohole, die in der Natur vorkommen, können so aus  $\alpha$ -Aminosäuren durch Alkylierung oder Reduktion hergestellt werden.

Die Mitsunobu-Reaktion kann zur Einführung des Stickstoffnucleophils (ein Azid<sup>[91a-d]</sup> oder ein Phthalimid<sup>[91e-g]</sup>) angewendet werden. Eine Synthese von Statinanaloga gelang über eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion.<sup>[12c]</sup> Nucleophile Austauschreaktionen von Tosylaten oder Mesylaten wurden ebenfalls häufig benutzt, z.B. in der Synthese von a) (–)-Slaframin,<sup>[92]</sup> b) (*R*)- und (*S*)-2,3-Diaminopropanol aus L- und D-Serin<sup>[93]</sup> und c) (3*R*,4*R*)- und (3*R*,4*S*)- $\beta$ , $\gamma$ -Diaminosäuren aus D-Phenylalanin.<sup>[94]</sup> Einige geschützte chirale Tri- und Diamine wurden von Kokotos et al. synthetisiert.<sup>[95]</sup> So wurde die Cbz-geschützte 4,5-Diaminopentansäure **173** aus der Glutaminsäure **170** über eine Sequenz hergestellt, welche unter anderem die nucleophile Substitution von einer Mesylgruppe mit Natriumazid beinhaltet (Schema 44).



Schema 44. Synthese von 4,5-Diaminopentansäure, die in Form eines Bis(benzyloxycarbamat) geschützt ist.

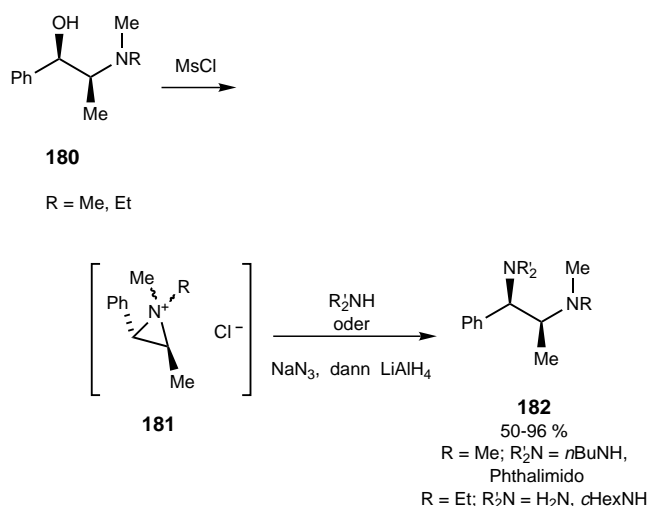
Eine Walden-Umkehr tritt nicht immer während solcher Substitutionen auf; so wurde bei einer von Rossi beschriebenen Reaktion die Erhaltung der Konfiguration bei der Umsetzung von Kaliumphthalimid mit dem Mesylat **174** beobachtet, welche auf eine Beteiligung des Oxazolidinon-Stickstoffatoms beruht (Schema 45).<sup>[96]</sup> Dieser Effekt wurde jedoch durch eine Behandlung von **174** mit Chlortrimethylsilan und anschließend Natriumazid vollständig unterdrückt. Auf diese Weise konnten die beiden diastereomeren Amine **176** und **178** aus einer gemeinsamen Vorstufe hergestellt werden. Das Taxolseitenkettenanalogon **179** wurde in wenigen Stufen aus **178** synthetisiert.



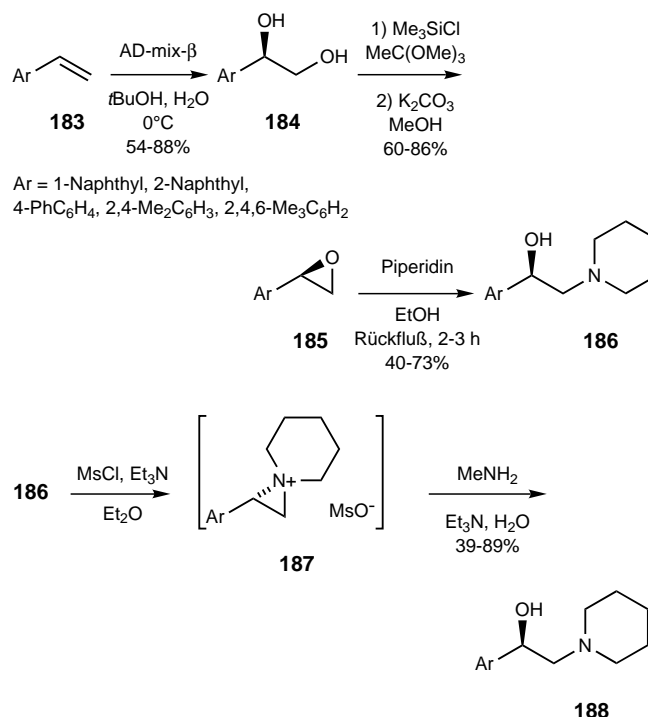
Schema 45. Synthese von *syn*- und *anti*-1,2-Diaminen aus einem Mesylat als gemeinsamer Vorstufe.

Ein stereo- und regioselektiver Zugang zu chiralen Diaminen, die als Liganden bei konjugierten Organokupfer-Additionen benötigt werden, wurde von Dieter et al. ausgehend von (–)-Ephedrin und (–)-Pseudoephedrin entwickelt.<sup>[97]</sup> Ihr Verfahren (Schema 46) erfordert die Umwandlung eines chiralen 1,2-Diaminoalkohols **180** in eine Aziridiniumverbindung **181** durch intramolekularen Austausch eines Mesylats und die Umsetzung von **181** mit verschiedenen Stickstoffnucleophilen zu den entsprechenden Diaminen oder Diaminvorstufen **182**.

Rossiter et al.<sup>[98]</sup> haben eine verwandte Methode beschrieben, die die Öffnung von Aziridiniumverbindungen **187** beinhaltet, die aus 1,2-Aminoalkoholen **186** erhalten wurden (Schema 47). Die Alkohole **186** wurden aus den Alkenen **183** wie folgt hergestellt: a) asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless, b) Umwandlung der Dirole **184** in die Epoxide **185** und c) nucleophile Öffnung von **185** mit Piperidin. Die



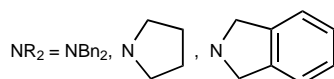
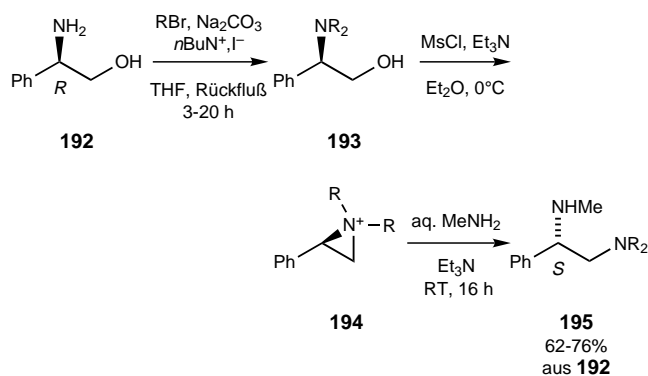
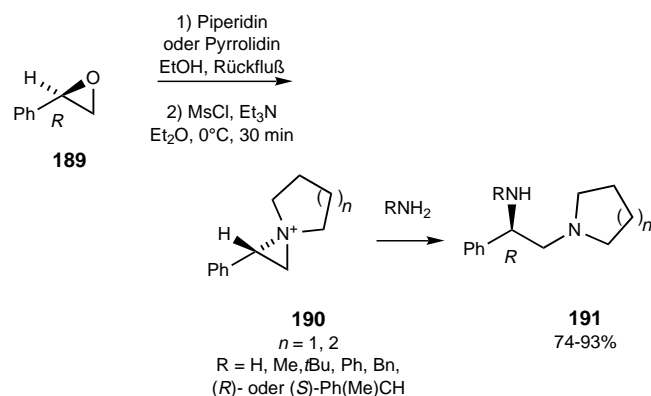
Schema 46. Synthese vicinaler Diamine aus (–)-Ephedrin.



Schema 47. Synthese vicinaler Diamine aus enantiomerenreinen Arylepoxiden.

Reaktion von **187** mit Methylamin lieferte jeweils nur ein Regioisomer **188** (*ee* > 95%). Die Diamine wurden als Liganden für chirale Amidokupferverbindungen verwendet, welche in enantioselektiven konjugierten Additionen eingesetzt werden, die zu cyclischen Enonen führen.

O'Brien et al. berichteten über ein Eintopfverfahren, um (*R*)-Styroloxid **189** in 1,2-Diamine **191** zu überführen (Schema 48).<sup>[99a]</sup> Jedoch konnten auf diesem Weg nur Diamine erhalten werden, die sich von reaktiven Aminen wie Piperidin oder Pyrrolidin ableiten. In einer späteren Verbesserung zeigten sie, daß Phenylglycinol **192**, welches kommerziell in beiden enantiomeren Formen erhältlich ist, als Vorstufe zu den Diaminen **195** verwendet werden kann, die noch andere



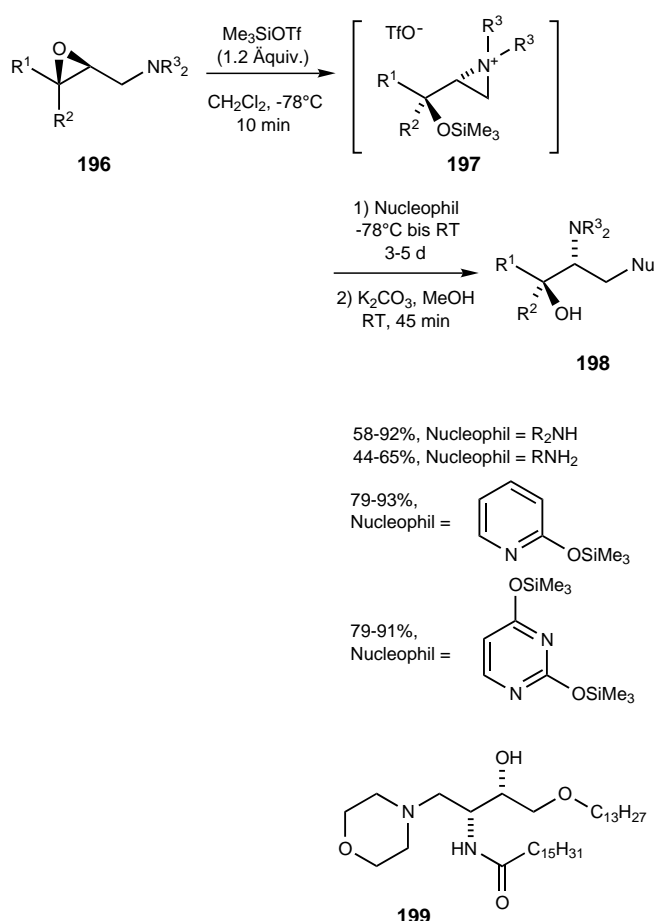
Schema 48. Synthese vicinaler Diamine aus (*R*)-Styrolxid oder (*R*)-Phenylglycinol.

Substituenten aufweisen; in diesem Fall ist vor der Bildung der Aziridiniumverbindung **194** eine N-Dialkylierung erforderlich.<sup>[99]</sup>

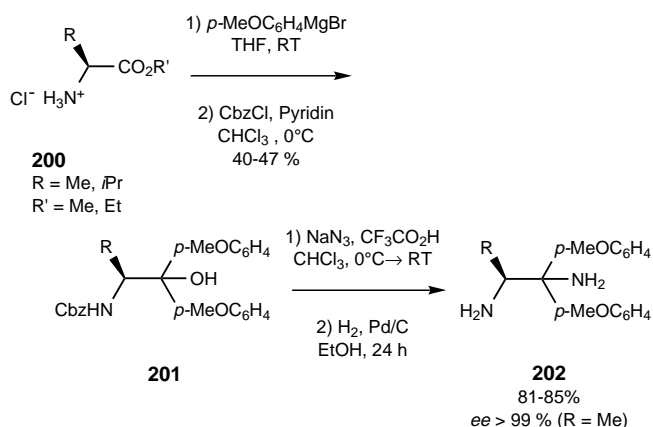
Wie kürzlich von Rayner et al.<sup>[100]</sup> gezeigt wurde, können auch 2,3-Epoxyamine **196** als Substrate für die Bildung von Aziridinium-Zwischenprodukten **197** verwendet werden (Schema 49). Die Addition von Stickstoffnucleophilen an Verbindungen dieses Typs führt regioselektiv zu den 1,2-Diaminen **198**. Die homochiralen Epoxide **196** können aus den entsprechenden, durch eine asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless hergestellten Epoxyalkoholen erhalten werden. Nach dieser Methode wurde **199**, ein potentieller Inhibitor der Glucosylceramid-Synthetase, synthetisiert.

In ihrer Synthese von trisubstituierten Diaminen führten Burrows et al. eine Bisalkylierung von  $\alpha$ -Aminoestern **200** durch (Schema 50).<sup>[101]</sup> Nach Substitution der Hydroxygruppe mit Aziden unter sauren Bedingungen und Hydrogenolyse wurden die Diamine **202** erhalten, die zwei gleiche Substituenten an einem Kohlenstoffatom tragen. Der Einbau von **202** in salen-Nickelkomplexe wurde untersucht.

Mit der Ritter-Reaktion einiger cyclischer Hydroxyamine befaßten sich kürzlich Taylor et al. (Schema 51).<sup>[102]</sup> Während die Umsetzung von Pyrrolidin **203** mit Acetonitril und Schwefelsäure erwartungsgemäß das Acetamid **204** in 77 % Ausbeute lieferte, wurden unter den gleichen Bedingungen



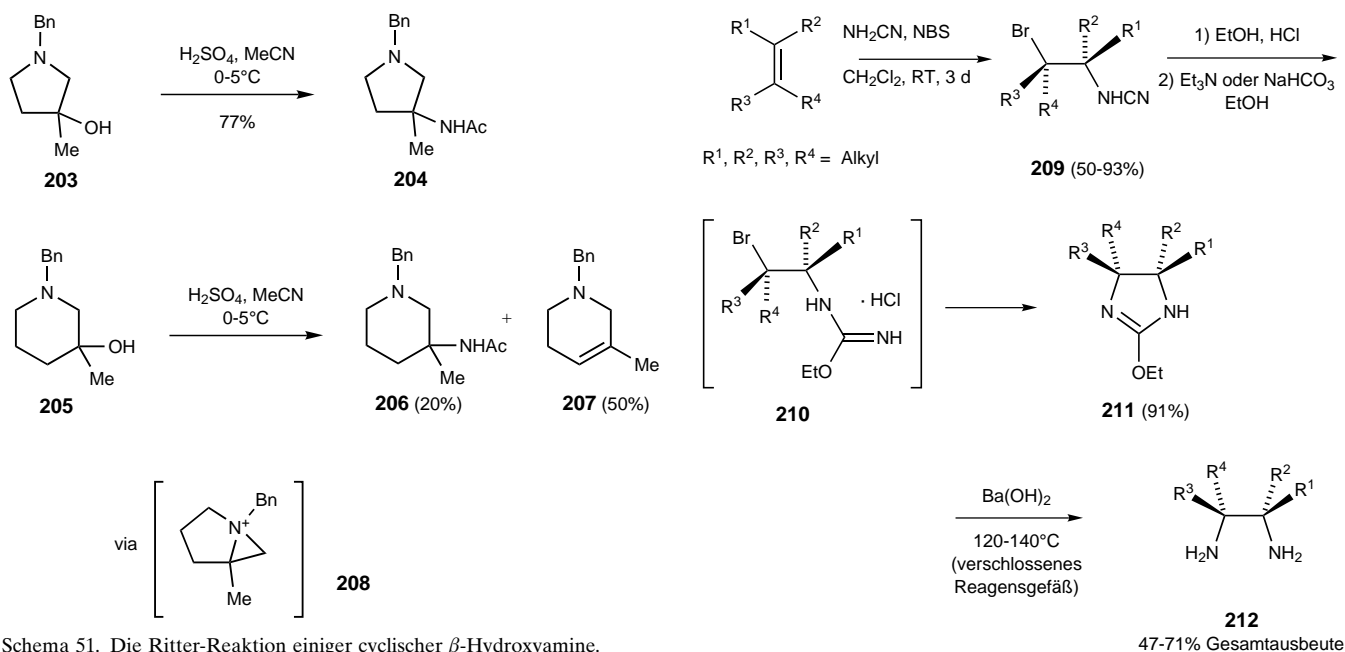
Schema 49. Synthese vicinaler Diamine aus 2,3-Epoxyaminen über Aziridiniumsalze.



Schema 50. Synthese vicinaler Diamine über die Bisalkylierung von  $\alpha$ -Aminoestern.

aus **205** das Acetamid **206** in nur 20 % Ausbeute und daneben das Alken **207** erhalten. In diesem Fall entsteht vermutlich die stabile Aziridiniumverbindung **208**, welche aus sterischen Gründen nur schwer mit Acetonitril reagiert.

Die Öffnung von 2-Oxazolinen<sup>[103]</sup> oder von  $\beta$ -Lactonen,<sup>[104]</sup> die sich von Serin ableiten, durch Amine ist ebenfalls zur Herstellung von 1,2-Diaminen angewendet worden.



Schema 51. Die Ritter-Reaktion einiger cyclischer  $\beta$ -Hydroxyamine.

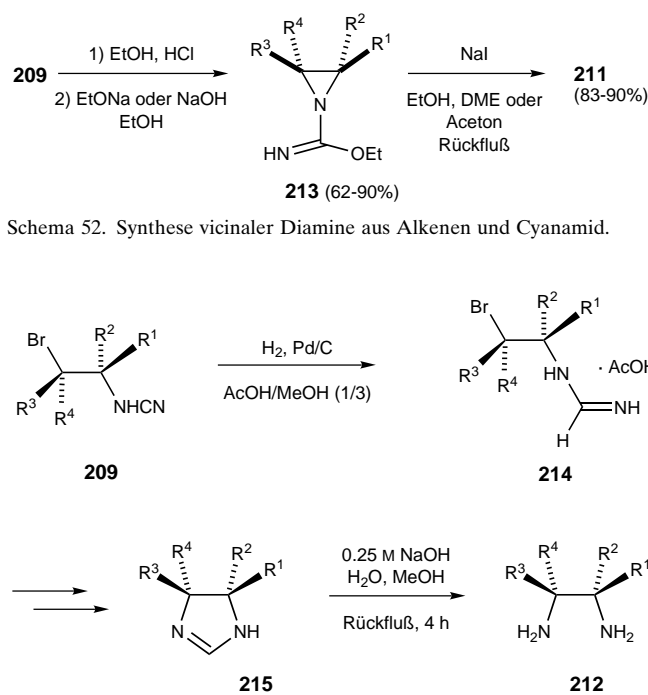
#### 4.4.2. Vicinale Diamine aus $\beta$ -Halogenalkylaminen

Unterschiedliche Bedingungen können angewendet werden, um  $\beta$ -Halogenalkylamine aus Alkenen zu erhalten; die Substitution des Halogens durch ein Stickstoffnucleophil führt dann zu 1,2-Diaminen.

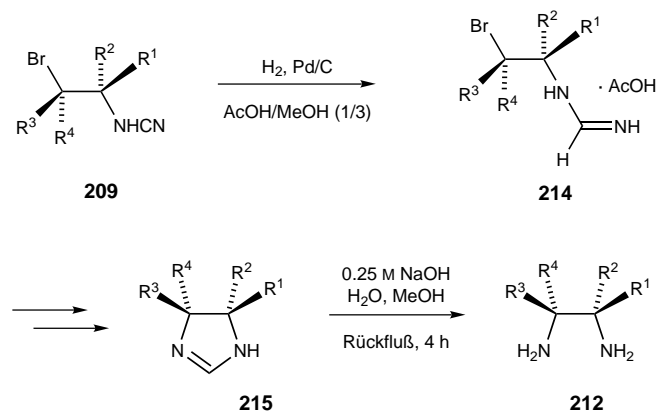
1983 beschrieben Kohn und Jung eine Methode zur stereospezifischen Herstellung von vicinalen Diaminen **212**, die an den Stickstoffatomen unsubstituiert sind (Schema 52).<sup>[105]</sup> Der erste Schritt war die Addition von *N*-Bromsuccinimid und Cyanamid an ein nichtaktiviertes Alken, was zum  $\beta$ -Bromalkylcyanamid **209** führt. In angesäuertem Ethanol gab dieses Addukt in situ den Isoharnstoff **210**. Dessen Umsetzung mit einer milden Base lieferte das 2-Ethoxyimidazolin **211**. Eine basische Hydrolyse führte schließlich zum vicinalen Diamin **212** (Gesamtausbeute: 47–71 %). Deutlich basischere Bedingungen sind erforderlich, um **211** aus (*Z*)-Alkenen zu erhalten; in diesem Fall wurde das Aziridin **213** isoliert, das sich in Gegenwart von Natriumiodid zu **211** umlagert.

Weniger strenge Bedingungen sowohl für die Cyclisierung als auch die abschließenden Ringspaltungsschritte können angewendet werden, wenn man statt der Isoharnstoffe **210** die Formamidine **214** herstellt (Schema 53).<sup>[105]</sup> Diese wurden unter sauren Bedingungen ohne Hydrogenolyse der C-Br-Bindung durch katalytische Hydrierung von **209** in Gegenwart von Palladium/Kohle erhalten. Die Ringspaltung der Imidazoline **215** wurde mit verdünnter NaOH erreicht.

Zwierzak et al. berichteten über eine praktische Synthese von vicinalen Diaminen ausgehend von Bromphosphoramidaten **217**. Diese wurden durch Reaktion von Alkenen mit Diethyl-*N,N*-dibromphosphoramidat **216** (Schema 54) erhalten.<sup>[106]</sup> Die Verbindungen **217** wurden zu vicinalen Diaminen in einem Eintopfverfahren umgesetzt, welches den Austausch des Bromids durch Natriumazid und die Reduktion des Azids durch eine Staudinger-Reaktion beinhaltet.

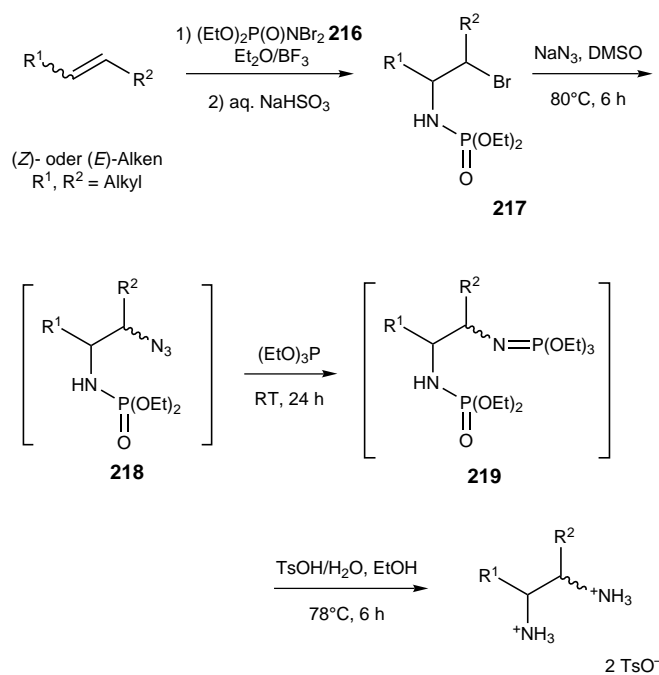


Schema 52. Synthese vicinaler Diamine aus Alkenen und Cyanamid.

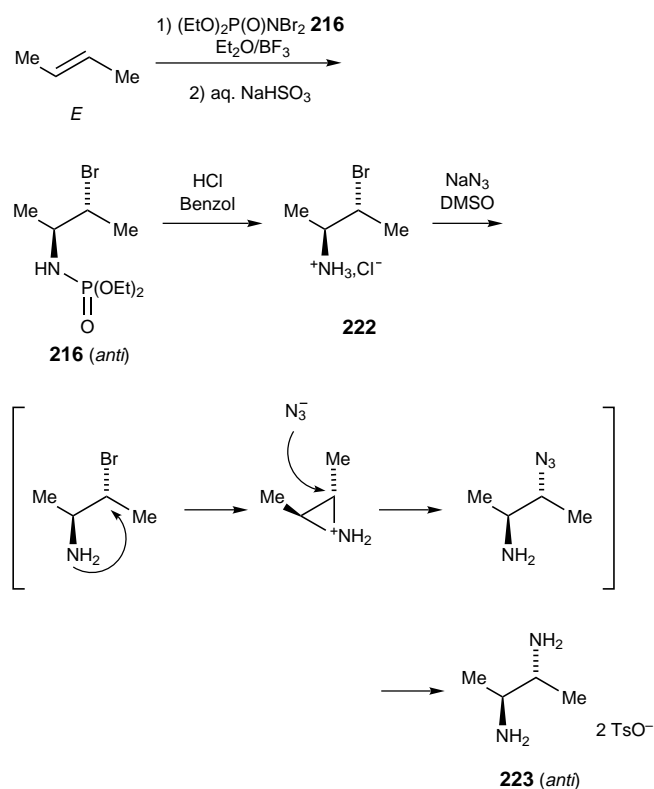


Schema 53. Modifiziertes Verfahren zur Herstellung vicinaler Diamine aus Alkenen und Cyanamid.

Die Diaminierung verlief nur mit cyclischen Alkenen stereospezifisch zu *cis*-1,2-Diaminen. Im Falle acyclischer Olefine kam es zur Epimerisierung, wahrscheinlich infolge einer Beteiligung der Amidophosphorylgruppe während der Aziridierung. Eine Modifizierung des Verfahrens, die Spaltung der N-P-Bindung vor der Azidierung (Schema 55),<sup>[106]</sup> führte zu einer neuen stereospezifischen Diaminierung offenkettiger Olefine, durch die *syn*- und *anti*-1,2-Diamine aus den (*Z*)- bzw. (*E*)-Alkenen erhalten werden. Sterisch anspruchsvolle Alkene können auf diese Weise allerdings nicht umgesetzt werden, da sie nicht aminobromiert werden können.

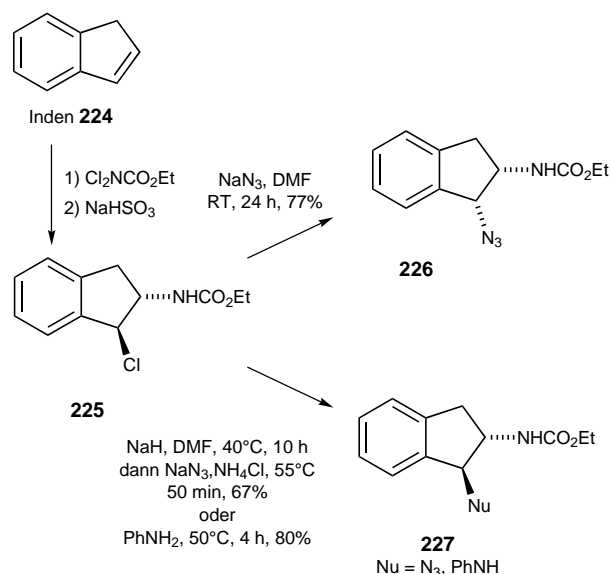


Schema 54. Synthese vicinaler Diamine aus Alkenen und einem Dibromphosphoramidat.



Schema 55. Stereospezifische Synthese eines acyclischen *anti*-1,2-Diamins aus einem (E)-Alken.

Orlek berichtete über einen Ansatz zur Herstellung von *cis*- oder *trans*-1,2-Diaminoderivaten benzoanellierter Bicyclen.<sup>[107]</sup> Ein Beispiel ist in Schema 56 wiedergegeben. Das



Schema 56. Diastereoselektive Synthese cyclischer Diamine.

*trans*-Chlorcarbammat **225** wurde durch Reaktion von Inden **224** mit Ethyl-*N,N*-dichlorcarbammat und Spaltung der N-Cl-Bindung erhalten. Die nachfolgende Reaktion von **225** mit Stickstoffnucleophilen führte je nach Reaktionsbedingungen zu den *cis*-Addukten **226** oder den *trans*-Addukten **227**.

Weitere selektive Synthesen für 1,2-Diamine aus  $\beta$ -Halogenaminen sind beschrieben worden.<sup>[108]</sup>

#### 4.5. Vicinale Diamine durch Öffnung von Aziridinen mit Stickstoffnucleophilen

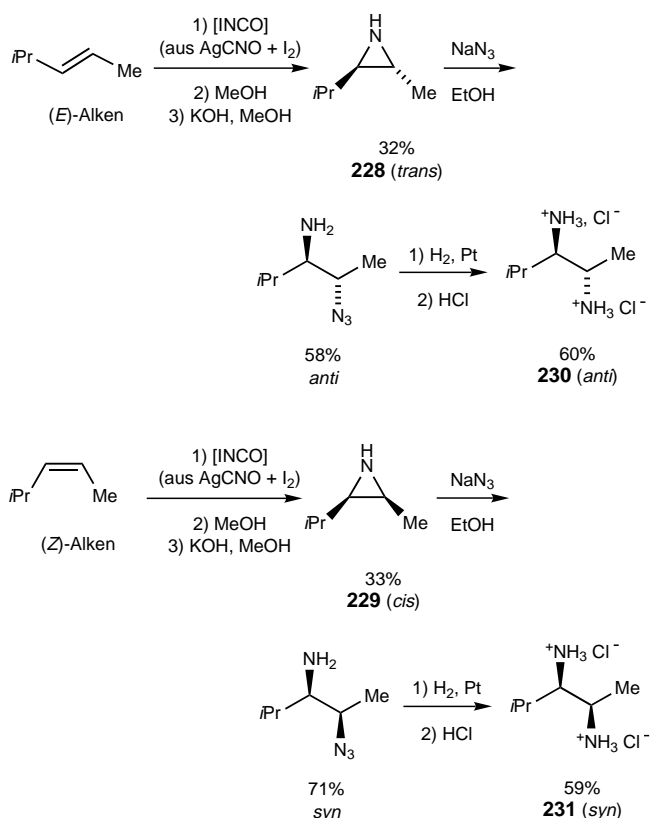
Für die Herstellung von Aziridinen sind zahlreiche Methoden beschrieben worden.<sup>[109]</sup> Daher ist es nicht überraschend, daß es viele Methoden zur stereoselektiven Synthese vicinaler Diamine durch Öffnung der Aziridine mit Stickstoffnucleophilen gibt. Bezüglich dieser Methode müssen jedoch einige Besonderheiten berücksichtigt werden:

- 1) N-ungeschützte Aziridine können selbst als Nucleophile reagieren und dadurch zur Bildung von Oligomeren oder Polymeren führen.<sup>[110]</sup> Daher ist es notwendig, sie zunächst zu schützen; es können zwei Arten geschützter Aziridine unterschieden werden:
  - „Nichtaktivierte“ Aziridine: Das Stickstoffatom hat basische Eigenschaften; ihre Öffnung gelingt gewöhnlich nur nach Protonierung, Quaternisierung oder Aktivierung durch Lewis-Säuren.
  - „Aktivierte Aziridine“: In diesen ist das Stickstoffatom mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert, welche die negative Ladung stabilisiert und somit eine nucleophile Öffnung erleichtert.
- 2) Die beobachtete Regioselektivität bei der Öffnung eines disubstituierter Aziridins ist möglicherweise nicht ausreichend, insbesondere wenn die Substituenten strukturell ähnlich sind.



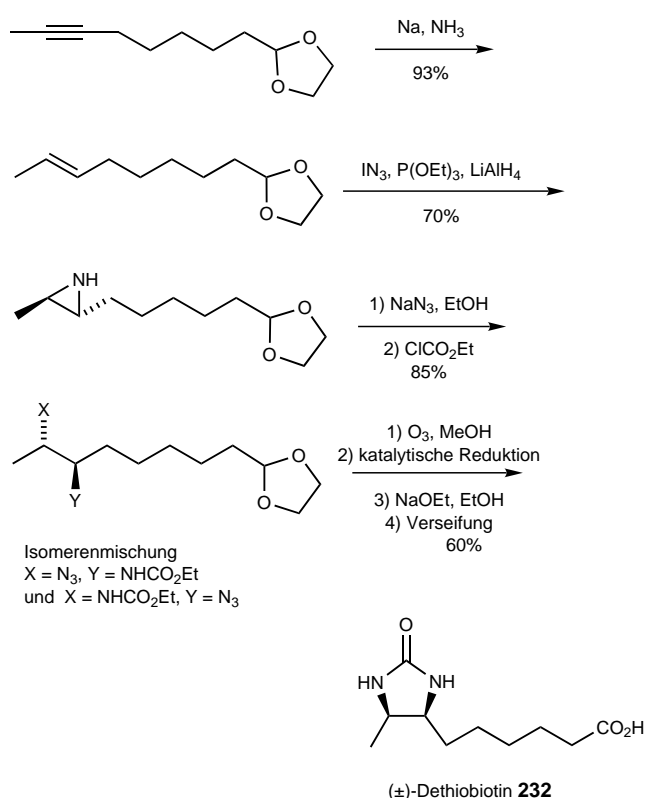
Ebenso muß betont werden, daß zwar Methoden zur Synthese chiraler, nichtracemischer Aziridine beschrieben worden sind<sup>[109b,c]</sup> (aus chiralen Epoxiden,<sup>[111a,b]</sup> aus chiralen Diolen<sup>[111c]</sup> oder unter Anwendung einer katalytischen asymmetrischen Aziridierung von Alkenen<sup>[58, 112]</sup>), aber derzeit keine allgemein angewendet werden kann. Von den zahlreichen beschriebenen Beispielen werden hier nur einige signifikante angeführt.

1967 beschrieben Swift und Swern<sup>[113]</sup> ein Verfahren, das einen Zugang zu *syn*- oder *anti*-1,2-Diaminen durch Öffnung von Aziridinen, die aus Olefinen erhalten wurden, durch ein Azidion eröffnet (Schema 57). Iodisocyanat, in situ aus Silberisocyanat und Iod gebildet, wird stereospezifisch an (*Z*)- und (*E*)-4-Methyl-2-penten addiert, wobei nach basischer



Schema 57. Stereoselektive Synthese von *syn*- oder *anti*-1,2-Diaminen aus (*Z*)- bzw. (*E*)-Alkenen über die Öffnung eines Aziridins.

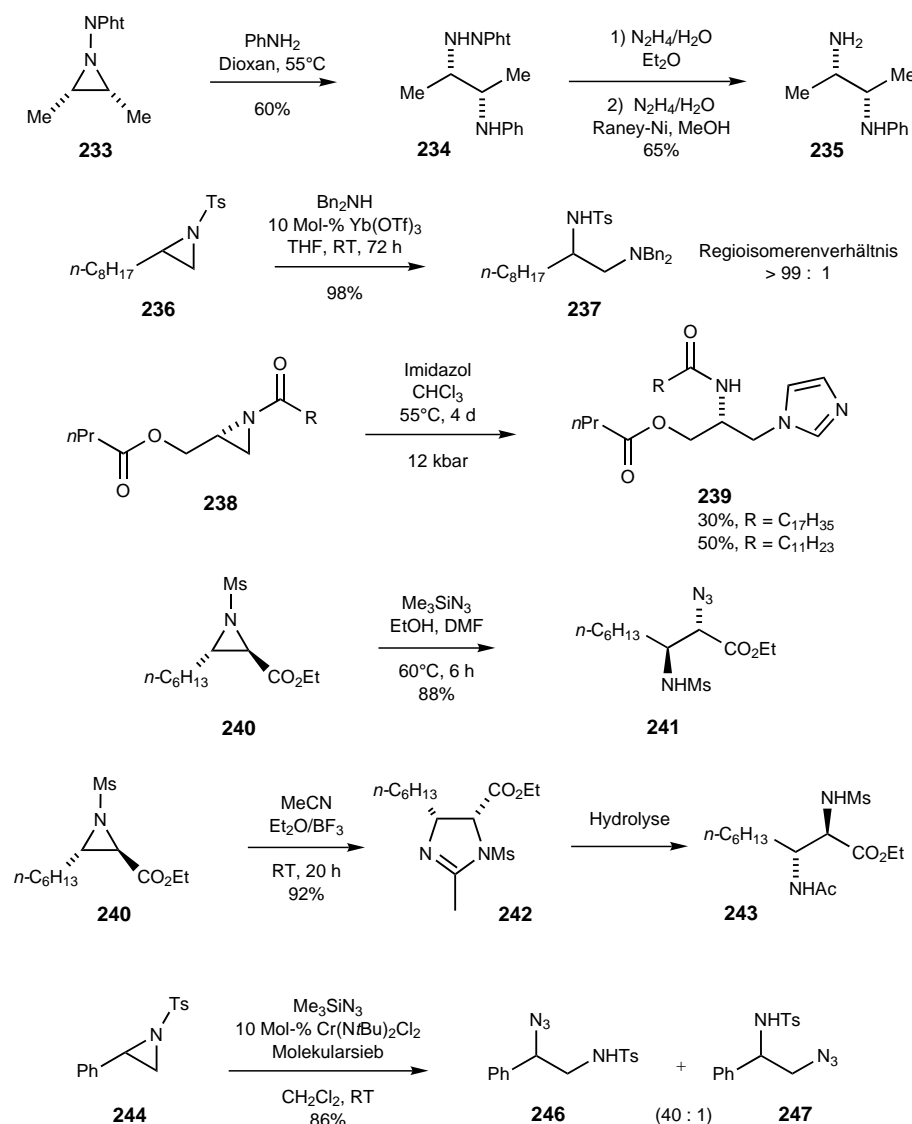
Aufarbeitung des *cis*-Aziridins **228** bzw. des *trans*-Aziridins **229** erhalten wird. Diese werden durch Ringöffnung mit einem Azidion und katalytische Hydrierung zu den Diaminhydrochloriden **230** und **231** umgesetzt. Obwohl alle Schritte der Sequenz stereospezifisch sind, sind die Gesamtausbeuten relativ niedrig: Durch einen Eliminierungs-Hydrolyse-Mechanismus kann während der Reaktion mit Iodisocyanat als Nebenprodukt ein Keton entstehen.<sup>[114]</sup> Darüber hinaus kann es zu einem Verlust an Produkt aufgrund der Flüchtigkeit der Aziridine und ihrer Löslichkeit in Wasser kommen. Eine verwandte Methode wurde mit Erfolg von Parry et al. zur Synthese von racemischem Dethiobiotin **232**, der biologischen Vorstufe des Vitamins Biotin, verwendet<sup>[115]</sup> (Schema 58).



Schema 58. Diastereoselektive Synthese von racemischem Dethiobiotin.

Statt Natriumazid sind auch einige andere Stickstoffnucleophile eingesetzt worden<sup>[116]</sup> (Schema 59). Die Öffnung der *N*-Phthalimidoaziridine **233** wurde durch Anilin<sup>[117]</sup> und die durch Ytterbiumtriflat katalysierte Öffnung *N*-geschützter Aziridine durch Amine<sup>[118]</sup> erreicht. Vor kurzem wurde gezeigt, daß Imidazol unter Druck an *N*-Acylaziridine **238** addiert werden kann, jedoch wurden die Produkte nur in bescheidenen Ausbeuten erhalten.<sup>[119]</sup> Der Aziridin-2-carbonsäureester **240** reagierte regioselektiv mit Azidtrimethylsilan und ebenso mit Acetonitril in Gegenwart von BF<sub>3</sub>,<sup>[120]</sup> in diesem Fall wurden die Imidazolidine **242** als Zwischenprodukte erhalten und danach rasch hydrolysiert. Über die Reaktion von Azidtrimethylsilan mit *N*-Tosylaziridinen **244**, katalysiert von einem Imidochromderivat, ist ebenfalls berichtet worden.<sup>[121]</sup>

Die Synthese eines neuen chiralen Auxiliars, des (1*R*,2*R*,3*R*,6*R*)-3,6-Dimethylcyclohexan-1,2-diamins, beinhaltet die Öffnung eines *N*-Tosylaziridins mit Natriumazid.<sup>[122]</sup> Duréault et al.<sup>[123]</sup> hatten zuvor die Reaktion des Diaziridins **249** untersucht, welches aus D-Mannit mit vier Äquivalenten Natriumazid hergestellt wird (Schema 60). In Abwesenheit von BF<sub>3</sub> folgte der nucleophilen Öffnung eines Aziridinrings die intramolekulare Öffnung des zweiten Rings unter Bildung des Piperidins **248**. Dagegen traten zwei intramolekulare Öffnungen durch Natriumazid in Gegenwart von BF<sub>3</sub> ein, da möglicherweise die negative Ladung des zwischenzeitlich auftretenden Amids, welches aus dem ersten nucleophilen Angriff resultiert, teilweise maskiert ist. Das so erhaltene Bisazid **250** wurde als Vorstufe für *N*<sub>α</sub>,*N*<sub>β</sub>-differenzierte α,β-L-Diaminopropionsäuren wie **251** in Erwägung gezogen.



Schema 59. Öffnung eines Aziridins durch Stickstoffnucleophile.

1990 führten Tanner et al.<sup>[124]</sup> die Öffnung der nichttrace-mischen Aziridine **252** durch, die aus Weinsäure mit verschiedenen Nucleophilen, einschließlich Natriumazid, hergestellt werden können (Schema 61). So wurde eine direkte Vorstufe der vicinalen Diamine erhalten, die wegen der  $\text{C}_2$ -Symmetrie des Substrats nur ein einziges Addukt **253** bildete. Wie erwartet aktivieren die beiden Estergruppen und die Tosylgruppe das Aziridin.

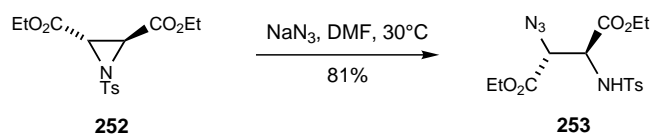
Das durch enzymatische Umesterung erhaltene, optisch aktive Aziridin **254** wurde von Fuji et al.<sup>[125]</sup> als Ausgangs-

verbindung für die Untersuchung zur intramolekularen wie auch intermolekularen Öffnung von Aziridinen verwendet (Schema 62). Die Umsetzung des Benzylcarbamats **255** mit *tert*-Kaliumbutylalkoholat führte regioselektiv zum entsprechenden Fünfringcarbamate **256**. Dagegen wurden beide Regioisomere durch intermolekulare Öffnung von **257** unter Anwendung verschiedener Nucleophile gebildet (Tabelle 4). Lithiumanilid zeigte die beste Regioselektivität, obwohl die chemische Ausbeute in diesem Fall nicht zufriedenstellend war.

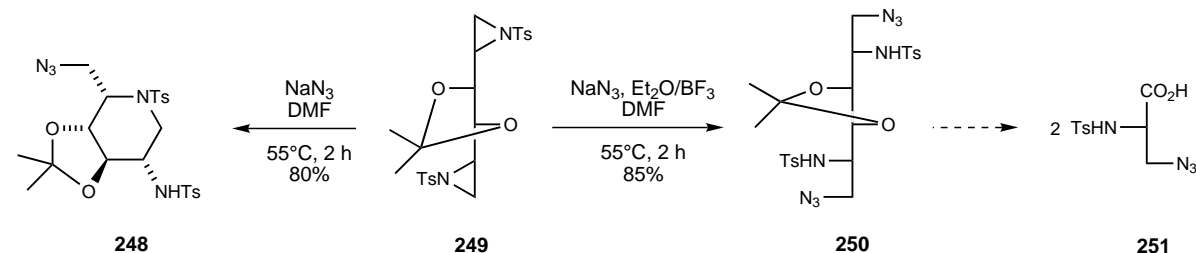
*N*-Nosylaziridine wie **260** wurden kürzlich von Maligres et al.<sup>[126]</sup> als aktivierte Aziridinelektrophile eingeführt (Schema 63). Sie waren 50- bis 60mal reaktiver als *N*-Tosylaziridine. Die Reaktion primärer und sekundärer Amine mit einem 2-Phenyl-substituierten Aziridin verlief nicht regioselektiv, wohingegen nur ein Regioisomer ausgehend vom 2-Methyl-substituierten Aziridin **260** erhalten wurde. Der Schutz der *N*-Nosylgruppe des Addukts **261** wurde unter milden Bedingungen durchgeführt.

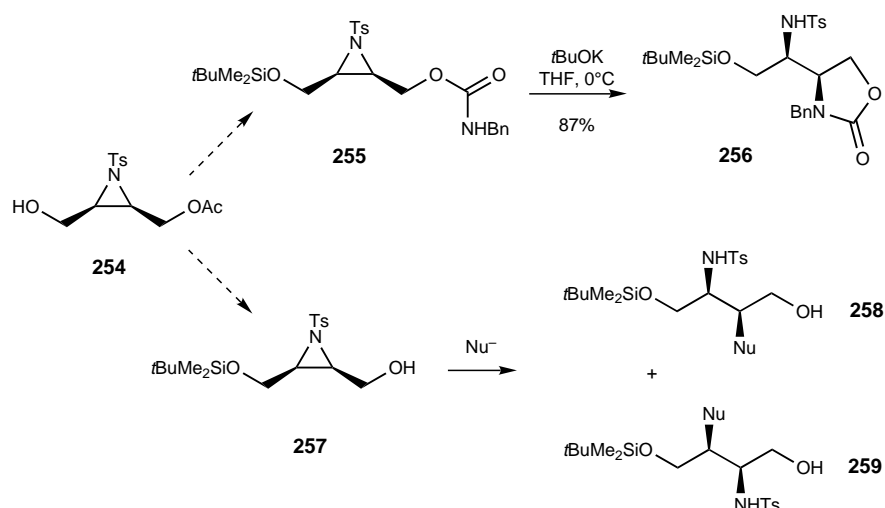
#### 4.6. Vicinale Diamine durch elektrophile Aminierung

Die elektrophile Aminierung eines  $\beta$ -Aminoenolats wurde für die Herstellung einiger vicinaler Diamine eingesetzt. So wurde das  $\text{C}_2$ -symmetrische (*R,R*)-2,3-Diaminotetralin **268** von Gmeiner und Hummel<sup>[127]</sup> durch Aminierung eines chiralen  $\beta$ -Aminoketons **265** mit Dibenzylazodicarboxylat hergestellt; nach Reduktion

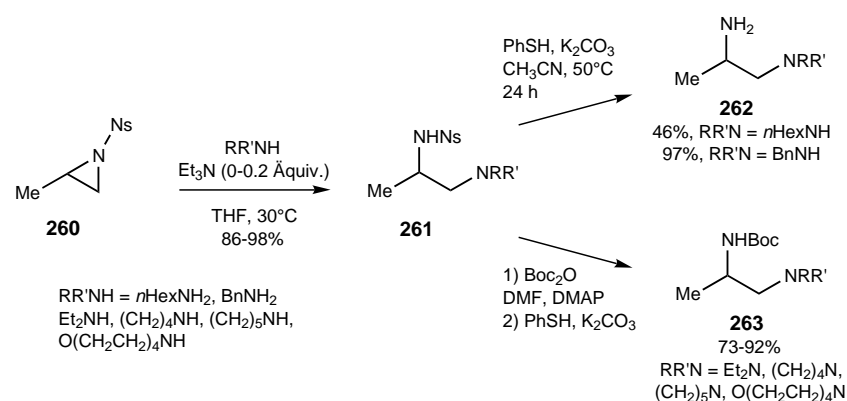


Schema 61. Öffnung eines Aziridins, abgeleitet von Weinsäure, mit Natriumazid.

Schema 60. Einfluß von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  auf die Ausbeute der Öffnung eines Bisaziridins, das aus D-Mannit abgeleitet wurde, mit Natriumazid.



Schema 62. Vergleich zwischen intra- und intermolekularer Öffnung chiraler Aziridine: Einfluß auf die Regioselektivität der Öffnung.



Schema 63. Synthese von 1,2-Diaminen aus einem *N*-Nosylaziridin.

Tabelle 4. Regioselektive Ausbeute bei der Öffnung des Aziridins **257** mit verschiedenen Nucleophilen.

Nr.	Nucleophil	Bedingungen			Ausb. ( <b>258</b> ) [%]	Ausb. ( <b>259</b> ) [%]
		Lösungsm.	<i>T</i>	<i>t</i>		
1	PhNH <sub>2</sub>	–	RT	4 d	54	23
2	PhNHLi	THF	RT	12 h	43	7
3	NaN <sub>3</sub>	DMF	50 °C	2 h	60	27
4	Me <sub>3</sub> SiN <sub>3</sub>	EtOH, DMF	80 °C	6 h	45	22

wurde ausschließlich das *trans*-Addukt **267** erhalten (Schema 64). Dieses wurde in wenigen Schritten zum gewünschten Diamin umgesetzt. Es blieb herauszufinden, ob eine solche Selektivität auch bei ähnlichen Reaktionen mit acyclischen Substraten erhalten werden kann.

Vor kurzem beschrieben Davies et al. die Herstellung von (2*S*,3*S*)-2,3-Diaminobuttersäure unter Einsatz einer diastereoselektiven konjugierten Addition von Lithium( $\alpha$ -methylbenzyl)benzylamid **270** an *tert*-Butylcrotonat **269** als ersten Schritt (Schema 65).<sup>[128]</sup> Da das direkte Abfangen des intermediären Enolats durch eine elektrophile Stickstoffquelle nicht möglich war, wurde es in zwei Schritten durchgeführt: Das aus **271** gebildete Enolat wurde zunächst mit Trisylazid umgesetzt, wobei **273** als einziges Diastereomer, jedoch in

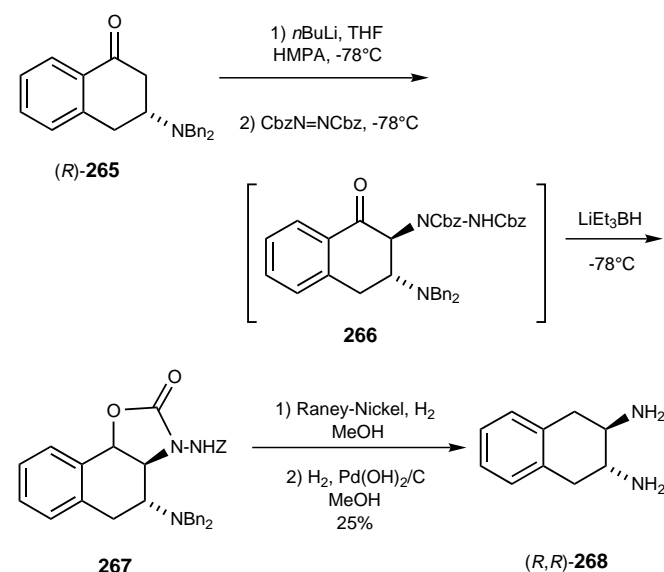
niedriger Ausbeute entstand (32 %). Die Reduktion der Amidfunktion, gefolgt von mehreren EntschützungsSchritten, führte zu (2*S*,3*S*)-**275**.

Die Reaktion von *N*-(9-Phenylfluoren-9-yl)aspartat-Enolaten mit elektrophilen, aminierenden Reagentien wurde von Sardina et al. untersucht.<sup>[129]</sup> Sie ermöglichte den Zugang zu *syn*- als auch *anti*-2,3-Diaminosuccinsäuren. Es war nicht möglich, die *syn*-Addukte selektiv herzustellen; mit *tert*-Dibutyl- oder Dibenzylazodicarboxylaten als elektrophilem Agens konnte allerdings hochselektiv das *anti*-Produkt erhalten werden.

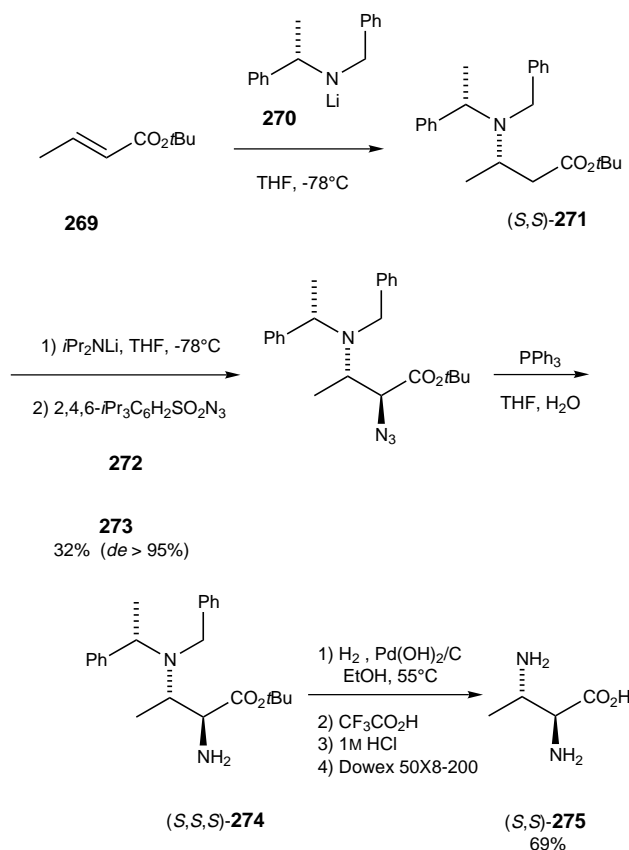
#### 4.7. Vicinale Diamine durch C-C-Bindungsspaltung

Einige abbauende Umlagerungen sind mit der Spaltung einer C-C-Bindung und der Bildung einer C-N-Bindung verbunden; ausgehend von Verbindungen, die bereits eine Stickstofffunktion enthalten, führen sie zu 1,2-Diaminen. In der Tat sind solche Produkte durch Curtius-,<sup>[130]</sup> Hofmann-,<sup>[104, 131a]</sup> Schmidt-<sup>[131a,b]</sup> sowie Beckmann-Umlagerungen<sup>[131c-e]</sup> hergestellt worden (Schema 66). Ausgehend von der Säure **276** und Diphenylphosphorazidat synthetisierten Shioiri et al.<sup>[130g]</sup> L-Diaminopropansäuren **277** unter Verwendung einer veränderten

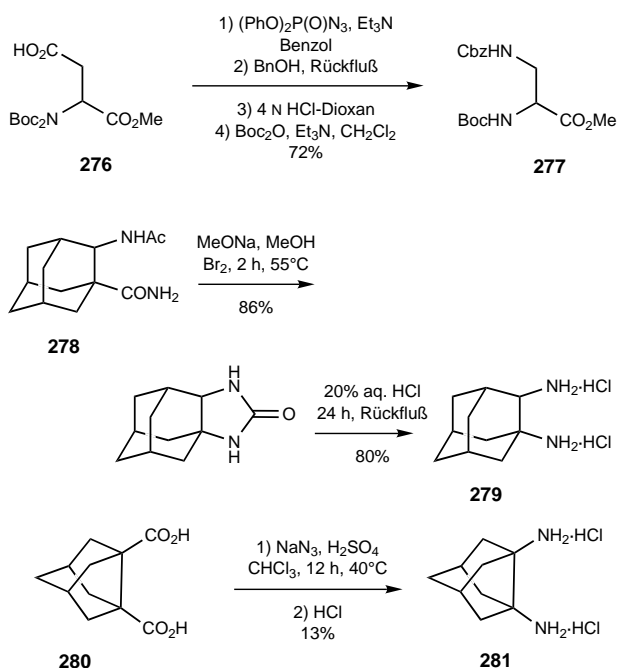
Curtius-Reaktion, an die sich Schutz- und EntschützungsSchritte anschlossen. Die Verbindung **277** wurde in der Synthese von Cyclotheonamid B, einem makrocyclischen



Schema 64. Synthese von (*R,R*)-2,3-Diaminotetralin über die elektrophile Aminierung eines chiralen  $\beta$ -Aminoketons.



Schema 65. Herstellung einer 2,3-Diaminocarbonsäure über eine diastereoselektive konjugierte Addition.



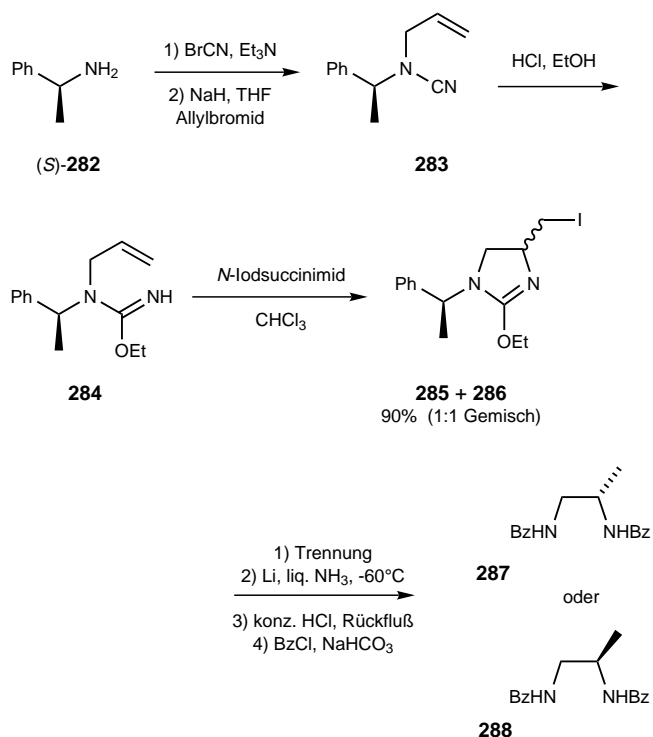
Schema 66. Beispiele für Umlagerungen, die zur Synthese von 1,2-Diaminen verwendet werden.

Thrombininhibitor, verwendet. Stetter et al.<sup>[131a]</sup> synthetisierten das 1,2-Adamantandiamin **279** über eine Hofmann-Umlagerung und das 1,2-Noradamantandiamin **281** über eine Schmidt-Umlagerung.

#### 4.8. Vicinale Diamine aus aktivierten $\beta,\gamma$ -ungesättigten Aminen

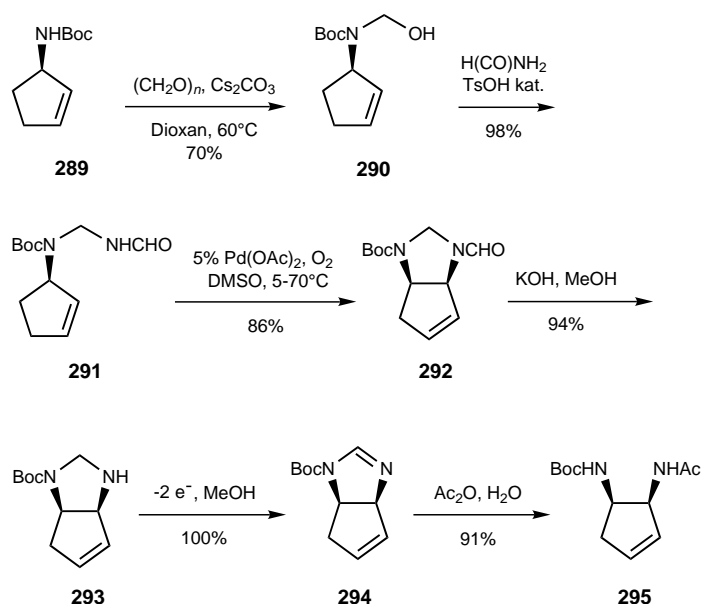
Die Doppelbindung  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Amine kann durch Palladium oder Iod aktiviert werden, um sie so einer nucleophilen Addition an eine Stickstoffgruppe zugänglich zu machen.

So berichteten Cardillo et al.<sup>[132]</sup> über die Herstellung monosubstituierter, chiraler 1,2-Diamine, wobei sie als Schlüsselschritt einen Iodsubstituenten in den Isoharnstoff **284** einführten, welcher aus (S)-1-Phenylethylamin **282** hergestellt wurde (Schema 67). Die Cyclisierung verlief nicht stereoselektiv, aber die beiden erhaltenen Imidazoline **285** und **286** konnten chromatographisch einfach getrennt werden. Nach Reduktion des chiralen Auxiliars mit metallischem Li lieferte die Hydrolyse der Imidazoline die entsprechenden enantiomeren Diamine, welche als Benzamide **287** und **288** isoliert wurden.



Schema 67. Imidazoline als Zwischenprodukte bei der Synthese monosubstituierter vicinaler Diamine.

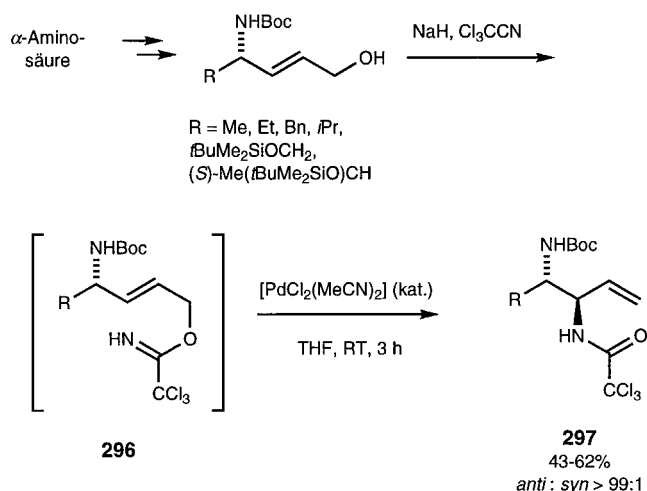
Die Palladium(II)-katalysierte oxidative Cyclisierung verschiedener Allylaminale zu Imidazolidinen wurde von Hiemstra, Speckamp et al. beschrieben.<sup>[133]</sup> Sie zeigten, daß von Formamid abgeleitete Aminoalkane die besten Nucleophile waren. Bei acyclischen Verbindungen war die Stereoselektivität eher mäßig, wohingegen aus Aminoalkenen, die von Cyclopentylaminen abgeleitet waren, selektiv nur *cis*-substituierte Heterocyclen erhalten wurden (Schema 68). Über die Umwandlung des Imidazols **292** zum geschützten vicinalen Diamin **295** durch Deformylierung von **292**, elektrochemische Oxidation des erhaltenen Imidazolidins **293** zu Imidazolin **294**



Schema 68. Synthese eines cyclischen vicinalen Diamins aus einem Imidazolidin, welches durch oxidative Cyclisierung eines allylischen Amins erhalten wurde.

und dessen hydrolytische Spaltung wurde ebenfalls berichtet.

1993 beschrieben Ernst, Bellus et al.<sup>[134a]</sup> einen eleganten Weg zur Herstellung von 1,2-Diaminen über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung des von  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleiteten Allyltrichloracetamids **296**. Unter Palladium(II)-Katalyse verläuft die Umlagerung vom Aza-Claisen-Typ unter vollständiger Chiralitätsübertragung: Es entsteht nur das entsprechende *anti*-Diastereomer (Schema 69). Obwohl die Ausbeuten der Addukte **297** nur mäßig waren (43–62%), macht die beobachtete ausgezeichnete Diastereoselektivität diese, für die Synthese von (2*S*,3*S*)-Diaminobuttersäure verwendete Methode sehr interessant. Eine ähnliche Umlagerung wurde von Doherty et al.<sup>[134b]</sup> im gleichen Jahr beschrieben.



Schema 69. *anti*-selektive [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allyltrichloracetamidaten, die aus  $\alpha$ -Aminosäuren erhalten wurden.

#### 4.9. Vicinale Diamine aus $\beta,\gamma$ -ungesättigten Aminen, die durch eine elektronenziehende Gruppe aktiviert sind

Aminodeoxystatin wurde durch die nichtstereoselektive konjugierte Addition von Ammoniak an einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester hergestellt, der in der  $\gamma$ -Position mit einer geschützten Aminogruppe substituiert war.<sup>[12b]</sup> Von Reetz et al.<sup>[135]</sup> wurde beschrieben, daß Stickstoffnucleophile mit einer N-O-Bindung stereoselektiv an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester oder Diester addiert werden können. So lieferte die Reaktion von **298** mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)hydroxylamin hauptsächlich das *anti*-Addukt (Schema 70).



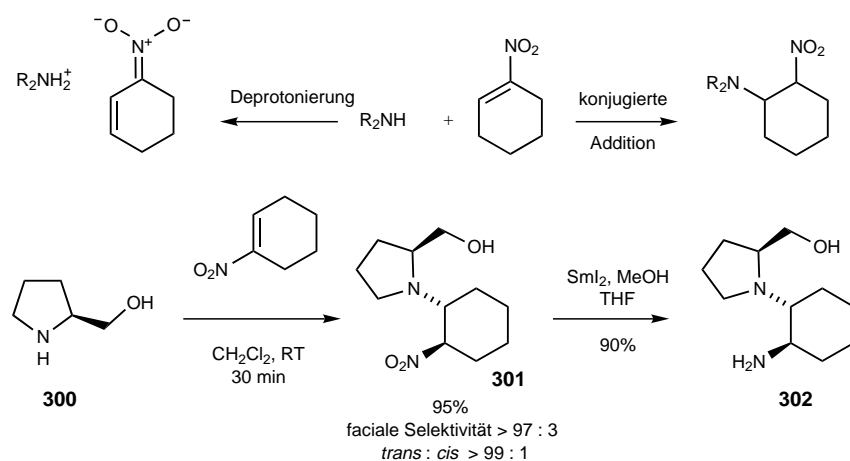
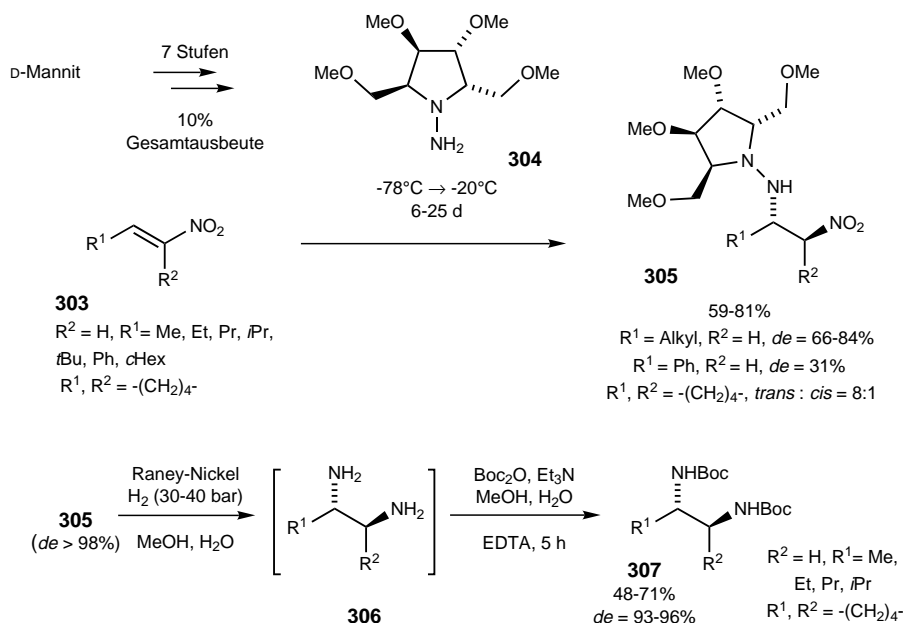
Schema 70. Diastereoselektive konjugierte Addition von *N,O*-Bis(trimethylsilyl)hydroxylamin an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diester, die von  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleitet sind.

#### 4.10. Vicinale Diamine durch konjugierte Addition eines Stickstoffnucleophils an ein Nitroalken

Die konjugierte Addition eines Stickstoffnucleophils an ein Nitroalken liefert eine Verbindung, die als Vorstufe für vicinale Diamine dienen kann, da die Nitrofunktion mit vielen Reagentien zum Amin reduziert werden kann. Das stereochemische Resultat der Addition von Aminen an (2-Nitrophenyl)benzol wurde von Southwick und Anderson<sup>[136]</sup> untersucht. Sie berichteten, daß unter thermodynamischen Bedingungen überwiegend die *syn*-Addukte gebildet wurden. In den letzten Jahren benutzten mehrere Gruppen chirale Stickstoffnucleophile mit dem Ziel, einen präparativen Zugang zu diastereo- und enantiomerenreinen vicinalen Diaminen zu finden.

Die Reaktion verschiedener chiraler Amine mit Nitroalkenen wurde von Sturgess et al. untersucht, die zeigten, daß  $\beta$ -Aminoalkohole schneller reagieren als monofunktionelle Amine.<sup>[137a]</sup> In Abhängigkeit vom Nucleophil fand entweder eine konjugierte Addition oder eine Deprotonierung statt (Schema 71). Die Additionsprodukte waren oft instabil, da sie bei Raumtemperatur einer langsamen Retroaddition unterliegen. Dagegen lieferte die Reaktion von (*S*)-2-Pyrrolidinylmethanol mit 1-Nitrocyclohexan als einziges Addukt **301** mit sowohl ausgezeichneter Stereoselektivität als auch Ausbeute; die Nitrofunktion wurde danach mit Samariumdiodid in Methanol unter Bedingungen, die eine Epimerisierung verhindern, reduziert.<sup>[137b]</sup>

Ein ähnlicher Zugang wurde kürzlich von Enders et al. publiziert (Schema 72).<sup>[138]</sup> Das chirale, von D-Mannit abgeleitete  $C_2$ -symmetrische *N*-Aminopyrrolidin **304** wurde als Stickstoffnucleophil eingesetzt. Es reagierte langsam mit Nitroalkenen bei  $-20^\circ\text{C}$  in Diethylether, wobei die entsprechenden Addukte **305** mit guter Stereoselektivität entstanden.

Schema 71. Diastereoselektive Addition von (*S*)-2-Pyrrolidinmethanol an 1-Nitrocyclohexen.

Schema 72. Diastereoselektive, konjugierte Addition eines chiralen von D-Mannit abgeleiteten Amino-pyrrolidins an Nitroalkene; enantioselektive Synthese vicinaler Diamine.

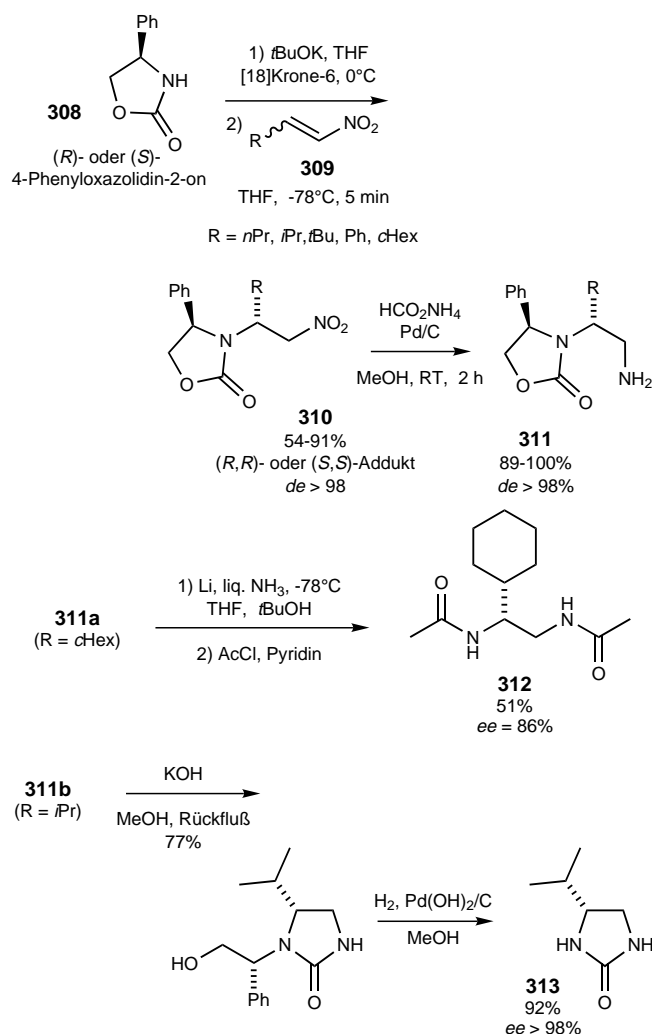
(*de* = 66–84 %), außer im Falle von  $\beta$ -Nitrostyrol (*de* = 31 %). Aus 1-Nitrocyclohexan wurde überwiegend das *trans*-Addukt erhalten. In den meisten Fällen wurden die Hauptisomere durch Säulenchromatographie isoliert; diese mußte mit desaktiviertem Kieselgel durchgeführt werden, um eine Zersetzung der Produkte durch eine Retro-Michael-Addition zu vermeiden. Die Addukte **305** werden in nur einem Schritt zu den vicinalen Diaminen **306** umgesetzt: Durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel wurde die Nitrogruppe reduziert und die N-N-Bindung gespalten. Die Boc-geschützten Diamine **307** wurden schließlich mit einem Enantiomerenüberschuß von 93–96 % und in guter Gesamtausbeute (48–71 %) erhalten. Mit dieser Methode ist der diastereo- wie auch enantioselektive Zugang zu vicinalen Diaminen möglich. Allerdings hat sie noch einige Nachteile: Das chirale Auxiliar ist nur in einer optischen Form erhältlich, und seine Synthese ist lang (sieben Stufen ausgehend von D-Mannit); man benötigt für diese Reaktionsfolge 6 bis 25 Tage.

Wir beschrieben vor kurzem die konjugierte Addition des Kaliumsalzes von 4-Phenyl-2-oxazolidinon **308** an monosubstituierte Nitroalkene (Schema 73).<sup>[139]</sup> Dieses Nucleophil wurde aus folgenden Gründen gewählt: Es ist kommerziell in beiden enantiomeren Formen erhältlich oder kann auf einfachem Weg synthetisiert werden; die Addukte sollten weniger anfällig für eine  $\beta$ -Eliminierung sein als die  $\beta$ -Aminonitroalkane, da das Stickstoffatom nicht basisch sein sollte; der Heterocyclus sollte einfach zu spalten sein, um so die Aminogruppe zu erhalten; darüber hinaus sollte so die Stärke der asymmetrischen Induktion erhöht werden können. Wir fanden, daß das Kaliumsalz von (*R*)- oder (*S*)-**308** sehr rasch bei –78 °C an Nitroalkene addiert. In allen Fällen wurden die Addukte **311** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität erhalten; in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden nur die Signale eines Isomers beobachtet. Die ersten Reaktionen waren in Gegenwart von [18]Krone-6 durchgeführt worden, doch haben wir kürzlich gezeigt, daß Kronenether zwar die Reaktion beschleunigen, aber keinen Einfluß auf das stereochemische Ergebnis haben. Zwei von diesen stabilen Addukten wurden durch eine wasserstoffübertragende Reduktion der Nitrogruppe in die Amine **311**, eine geschützte Form vicinaler Diamine, umgewandelt. Der Oxazolidinonring von **311a** wurde durch Reduktion mit Li in flüssigem Ammoniak gespalten, was zu einem acyclischen, als Bisacetamid **312** (*ee* = 86 %) isolierten Diamin führte. In einem weiteren Beispiel lieferte die Umsetzung von **311b** mit einer Base und die anschließende Hydrogenolyse das optisch reine Imidazolidinon **313**.

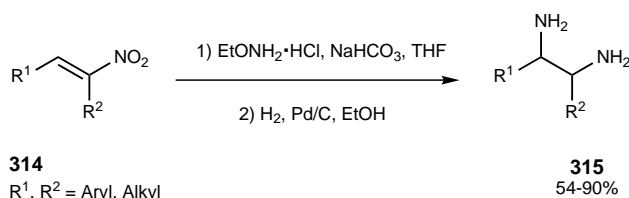
Ebenfalls erwähnenswert ist eine von Mukaiyama et al. beschriebene Eintopfsynthese racemischer 1,2-Diamine aus Nitroalkenen.<sup>[140]</sup> Dabei wurden die aus der Addition von *O*-Ethylhydroxylamin an die Nitroolefine **314** erhaltenen Addukte direkt mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle reduziert (Schema 74). Die Ausbeuten der Diamine **315** reichten von 54 bis 90%; aus cyclischen Substraten wurden *cis-trans*-Mischungen erhalten.

#### 4.11. Vicinale Diamine aus $\alpha$ -Aminoketonen oder -aldehyden

Zwei häufig angewendete Methoden, die reduktive Aminierung und die Strecker-Kondensation, ermöglichen es, aus



Schema 73. Diastereoselektive Addition von (R)- oder (S)-4-Phenyl-2-oxazolidinon an monosubstituierte Nitroalkene; enantioselektive Synthesen geschützter vicinaler Diamine.

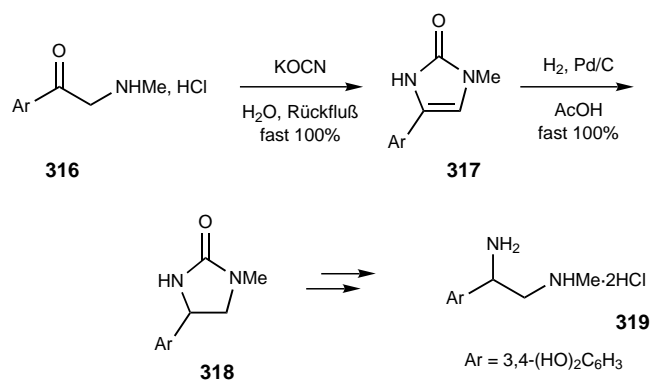


Schema 74. Eintopfsynthese von 1,2-Diaminen aus Nitroalkenen.

Aldehyden oder Ketonen Amine zu erhalten. Werden diese Methoden auf  $\alpha$ -Aminoketone angewendet, erhält man Produkte mit einer 1,2-Diaminostruktur.

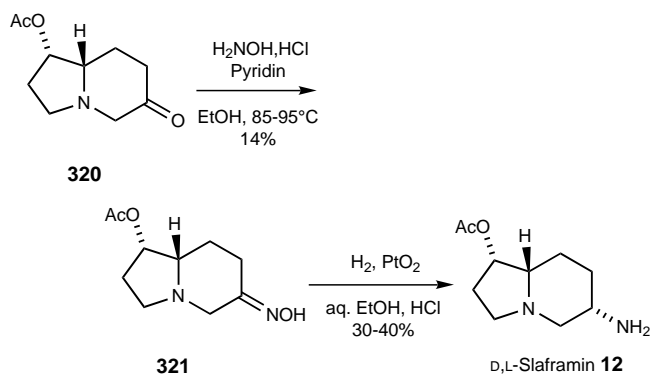
#### 4.11.1. Reduktive Aminierung

1947 beschrieb Duschinsky<sup>[141]</sup> die Synthese von Aminoanaloga von Adrenalon, Arterenol und Ephedrin aus  $\alpha$ -Aminoketonen (Schema 75). Beispielsweise lieferte die Reaktion von Kaliumcyanat mit Adrenalonhydrochlorid **316** in Wasser das Imidazolidinon **317**, welches zum Imidazolidinon **318** reduziert wurde. Dieses wurde in wenigen Schritten zum vicinalen Diamin **319** umgesetzt.



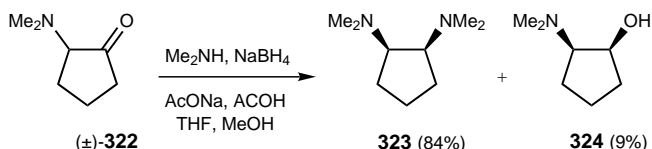
Schema 75. Synthese eines Aminoanalogs von Adrenalin.

Im letzten Schritt ihrer Synthese des Alkaloids D,L-Slaframin verwendeten Gensler und Hu<sup>[142]</sup> die Hydrierung des Oxims **321** (hergestellt aus dem entsprechenden Keton **320**), um die Aminogruppe stereoselektiv einzuführen; allerdings wurde das Produkt nur in niedriger Ausbeute erhalten (Schema 76).



Schema 76. Synthese von D,L-Slaframin über die katalytische Hydrierung eines Oxims.

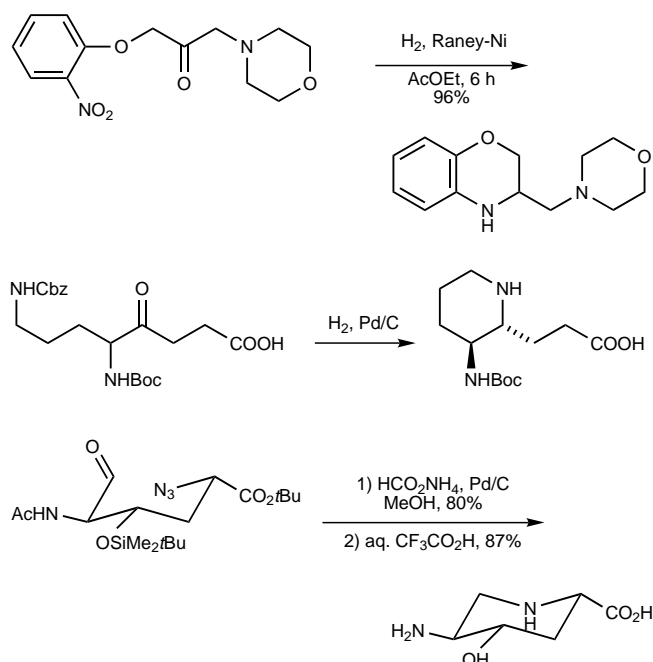
Die reduktive Aminierung von 2-(Dimethylamino)cyclopentanone **322** mit Dimethylamin und Natriumborhydrid liefert, so zeigten Fraenkel und Pramanik,<sup>[143]</sup> selektiv das *cis*-1,2-Diamin **323** (Schema 77). Daneben wurde durch die Reduktion des Ketons der Aminoalkohol **324** erhalten. Die Menge dieses Nebenprodukts konnte durch langsame Zugabe des Reduktionsmittels verringert werden.



Schema 77. Stereoselektive Synthese von 1,2-Bis(dimethylamino)cyclopentan durch reduktive Aminierung.

Weiterhin ist über einige intramolekulare reduktive Aminierungen, die zu Stickstoffheterocyclen führen, berichtet worden. Bei diesen Methoden wird eine Aminogruppe, die mit einer Carbonylgruppe kondensiert ist, durch Reduktion

einer Nitrogruppe<sup>[144]</sup> unter reduktiver Abspaltung der Schutzgruppe<sup>[145]</sup> oder durch Reduktion einer Azidogruppe<sup>[146]</sup> gebildet (Schema 78); die andere Aminofunktion muß dabei entweder substituiert oder durch eine unter diesen Bedingungen stabile Schutzgruppe maskiert werden.



Schema 78. Synthese von 1,2-Diaminen unter Anwendung einer intramolekularen reduktiven Aminierung.

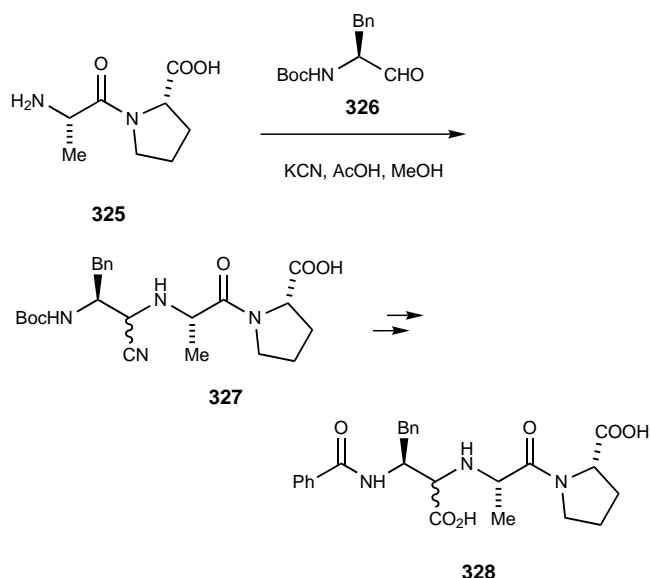
Ein enantioselektiver Zugang zu 1,2-Diaminocyclohexan wurde von Schlichter und Frahm beschrieben,<sup>[11k]</sup> die für die reduktive Aminierung (*S*)- $\alpha$ -Methylbenzylamin verwendeten.

#### 4.11.2. Strecker-Kondensation

Um gleichzeitig ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom in eine Carbonylverbindung einzuführen, kann man die Strecker-Kondensation oder die verwandte Bucherer-Berg-Reaktion verwenden; im letztgenannten Fall wird ein Hydantoin gebildet. Beide Reaktionen sind für die Synthese von Verbindungen verwendet worden, die Stickstofffunktionen an den vicinalen Kohlenstoffatomen von  $\alpha$ -Aminoketonen<sup>[147]</sup> enthalten. Greenlee et al.<sup>[148]</sup> stellten über eine Strecker-Reaktion einige Analoga des Angiotensin-Converting-Enzyminhibitors Enalapril her, z. B. **328**. Die Kondensation des Dipeptids **325** mit dem geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyd **326** lieferte die Vorstufe **327** als Mischung zweier Epimerer (Schema 79).

#### 4.12. Vicinale Diamine aus $\alpha$ -Aminoimininen, -oximen oder -hydrazonen

Reetz et al.<sup>[149]</sup> haben einen Zugang für die Synthese von vicinalen Diaminen entwickelt, der auf der stereoselektiven Alkylierung von Iminen basiert, die aus verschiedenen, aus den  $\alpha$ -Aminosäuren **329** zugänglichen *N,N*-Dibenzylaminoal-



Schema 79. Synthese eines 1,2-Diaminoverbindungs durch Strecker-Kondensation.

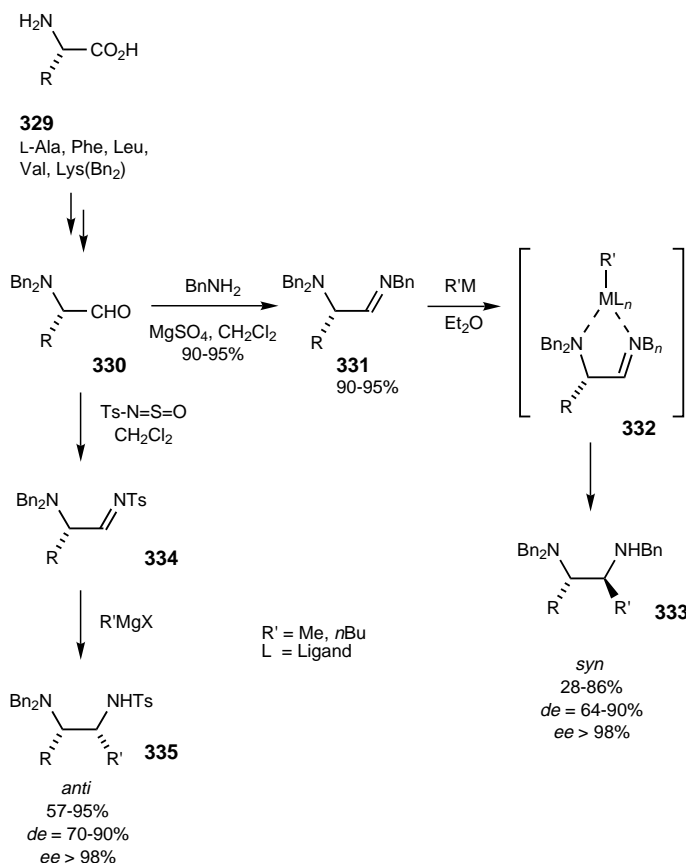
dehyden **330** erhalten wurden (Schema 80). Eine Übersicht über die Addition verschiedener metallorganischer Reagentien an die *N*-Benzylamine **331** in Diethylether ergab, daß die Kombinationen  $\text{BuLi/CeCl}_3$  und  $3 \text{ MeLi/CeCl}_3$  bezüglich Ausbeute und Selektivität die günstigsten Reagentien waren; die Addition verlief ohne jede Racemisierung. Um die beobachtete *syn*-Selektivität zu erklären, nahmen die Autoren die Chelate **332** als Zwischenprodukte an, welche bevorzugt von der weniger gehinderten Seite angegriffen werden, was zu den *syn*-Addukten **333** führt. Mit dem Ziel, die Diastereoselektivität umzukehren, wurden Substrate wie **334**, die eine Tosylgruppe statt einer Benzylgruppe enthalten, mit Grignard-Reagentien alkyliert. Man erwartete, daß der elektronenziehende Substituent die Donorstärke des Aldiminstickstoffatoms verringert und so eine Chelatierung verhindert. In der Tat wurden die *anti*-Addukte **335** selektiv erhalten. Die reinen Diamine wurden dann unter racemisierungsfreien Bedingungen erhalten (Schema 81). Diese Methode ermöglicht somit die Herstellung von (*S,R*)- oder (*S,S*)-Diaminen aus einer (*S*)- $\alpha$ -Aminosäure. Auch wenn keine vollständige Diastereoselektivität bei der Alkylierung erzielt wurde ( $> 90\%$ ), ist dieses Vorgehen sehr effizient, wenn das gewünschte Diamin von einer natürlichen Aminosäure abgeleitet ist.

Die Alkylierung von Iminen, die aus  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleitet sind, wurde von Laschat et al. unter Anwendung einer Hetero-En-Reaktion verbessert.<sup>[150]</sup>

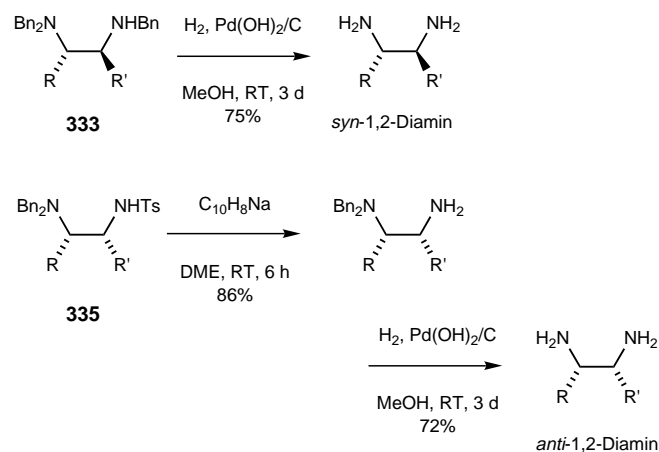
Die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Trimethylsilylcyanid an *N*-Benzyl-, *N*-Tosyl- und *N*-Silylaldimine wurde von Reetz et al. untersucht (Schema 82).<sup>[151]</sup> Unter diesen Bedingungen wurden selektiv und nichtchelatkontrolliert die Addukte **337** erhalten; jedoch mußte für jedes Produkt eine Optimierung durchgeführt werden.

Die Reduktion der durch Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitrilen erhältlichen Nitrile kann zur Herstellung von 1,2-Diaminen eingesetzt werden. Ein Beispiel für ein solches, von Husson et al. beschriebenes Verfahren ist in Schema 83 gezeigt.<sup>[152a]</sup>

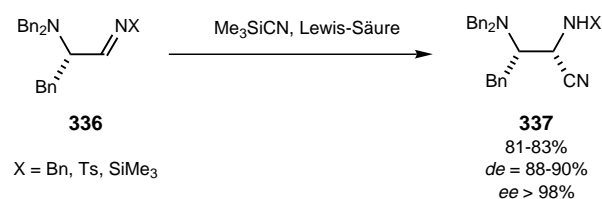




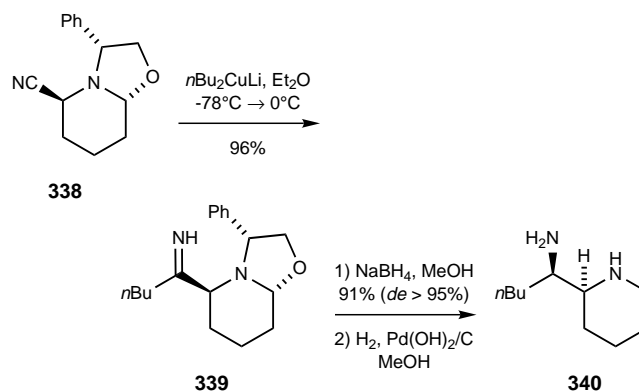
Schema 80. Synthese von *syn*- oder *anti*-1,2-Diaminen über die Alkylierung chiraler Imine, welche von  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleitet sind.



Schema 81. Herstellung nichtgeschützter *syn*- oder *anti*-1,2-Diamine; Abspaltung der Schutzgruppen.



Schema 82. Addition von Trimethylsilylcyano an chirale Imine, die von einer  $\alpha$ -Aminosäure abgeleitet sind.



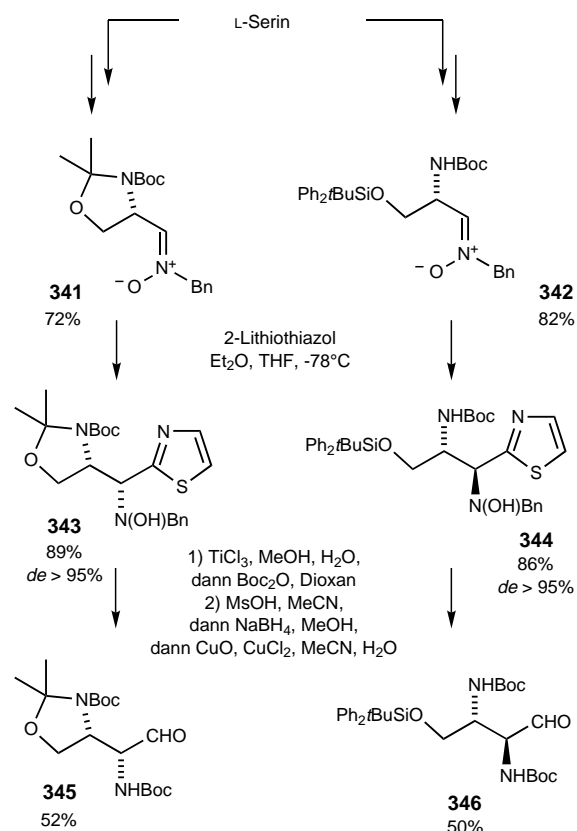
Schema 83. Herstellung eines 1,2-Diamins über die Reduktion eines  $\alpha$ -Aminoimins.

Das aus dem vielseitigem Synthesebaustein **338**<sup>[152b]</sup> erhaltene Imin **339** wurde hoch stereoselektiv mit Natriumborhydrid reduziert. Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars wurde das 1,2-Diamin **340** erhalten, das anschließend zur Herstellung eines dem Tetraoponerin analogen Alkaloids verwendet wurde.

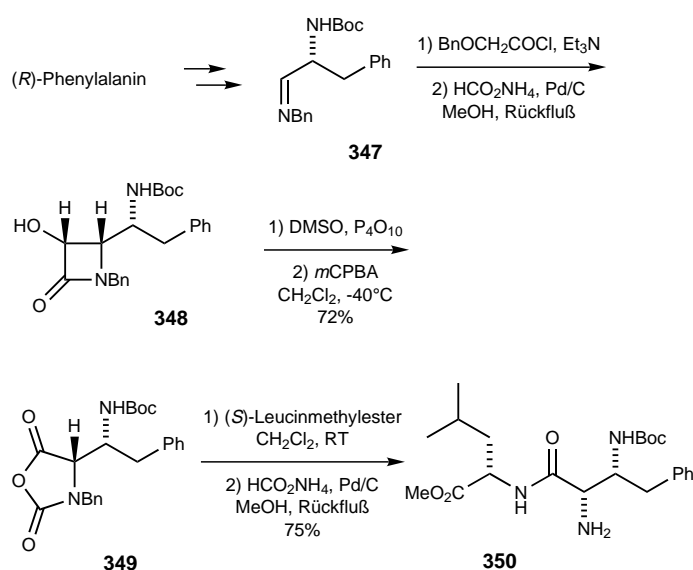
Von  $\alpha$ -Aminosäuren abgeleitete Nitrone können ebenfalls als Vorstufen für Diamine verwendet werden; so beschrieben Dondoni, Merino et al.<sup>[153a]</sup> einen Zugang zu den beiden bezüglich C2 diastereomeren 2,3-Diamino-4-hydroxybutanalen. Ihr Vorgehen basierte auf der Addition von 2-Lithiothiazol, einem Syntheseäquivalent für einen nucleophilen Aldehyd, an die unterschiedlich geschützten Nitrone **341** und **342**, die sich von L-Serin ableiten (Schema 84). Während die Addition an langkettige Substrate *anti*-selektiv verläuft, wie die Bildung von **343** zeigt, trat bei der Addition an das cyclische Substrat **342** die umgekehrte Selektivität auf. Diese Selektivität wurde auf die unterschiedlich reaktiven Konformationen der Nitrone im postulierten Felkin-Anh-Übergangszustandsmodell zurückgeführt. Die Umsetzung der Addukte zu den geschützten *syn*- oder *anti*-Diaminaldehyden **345** bzw. **346**, welche nützliche synthetische Chirone sind, verläuft über eine TiCl<sub>3</sub>-vermittelte Spaltung des Hydroxylamins sowie eine Standardreaktionssequenz zur Bildung einer Aldehydfunktion aus einer Thiazolgruppe.

Andere Nucleophile wie Grignard-Reagentien<sup>[153b-d]</sup> oder Lithiumacetylide<sup>[153e]</sup> sind an  $\alpha$ -Aminonitrone addiert worden. Merino et al. beschrieben die Synthese von (2*S*,3*R*)- und (2*S*,3*R*)-2,3-Diaminobuttersäure aus den Nitronen **341** bzw. **342**<sup>[153b]</sup> sowie die *syn*-selektive Synthese einiger vicinaler Diamine unter Verwendung der von L-Alanin, L-Valin und L-Phenylalanin abgeleiteten Nitrone.<sup>[153d]</sup>

Eine weitere Verwendung für aus Aminosäuren abgeleitete Imine ist die von Palomo et al.<sup>[154]</sup> beschriebene Synthese von Diaminen (Schema 85). Die Cycloaddition des Imins **347**, das aus (*R*)-Phenylalaninmethylester und dem aus Benzyloxyacetylchlorid gebildetem Keten erhalten wurde, verlief vollständig stereoselektiv. Nach Spaltung der C2-C3-Bindung des  $\beta$ -Lactams **348** durch eine Folge von Oxidationen gab das aus der Umsetzung mit (*S*)-Leucinmethylester erhaltene *N*-Carboxyanhydrid **349** nach Entfernung der *N*-Benzylgruppe die Verbindung **350**, eine geschützte Form von Aminodeoxybestatin.

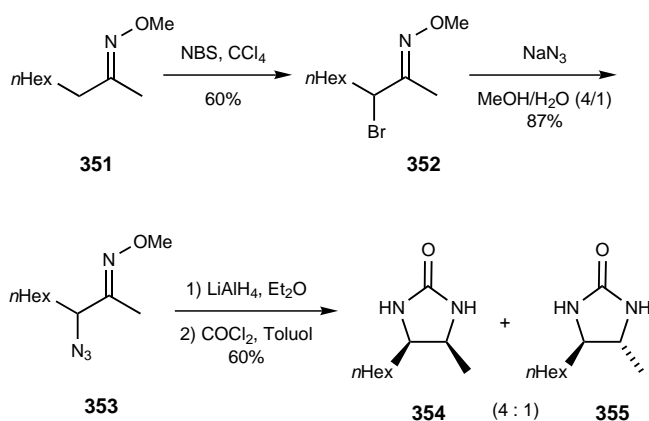


Schema 84. Synthese von *syn*- oder *anti*-1,2-Diaminen aus L-Serin über die Addition von 2-Lithiothiazol an unterschiedlich geschützte Nitrone.



Schema 85. Stereoselektive Synthese eines 1,2-Diamins aus einem Imin über eine stereoselektive  $\beta$ -Lactambildung.

Schatzmler und Berocovici<sup>[155]</sup> verwendeten eine Substitution am  $\alpha$ -Bromooximether **352** mit Natriumazid und die anschließende vollständige Reduktion des Addukts **353** mit Lithiumaluminiumhydrid, um selektiv *anti*-Diamine herzustellen, welche in Form ihrer Imidazolidinone **354** getrennt wurden (Schema 86). Der zunächst gebildete intermediäre fünfgliedrige Komplex zwischen dem Aluminiumzentrum und



Schema 86. Synthese von *cis*- und *trans*-Imidazolidin-2-onen, die als Vorstufen von 1,2-Diaminen von Bedeutung sind, aus einem Oximether.

dem Amino-oxim ist wahrscheinlich für die *anti*-Selektivität der Reduktion verantwortlich. Ein ähnlicher Ansatz wurde von De Kimpe und D'Hondt beschrieben.<sup>[156]</sup>

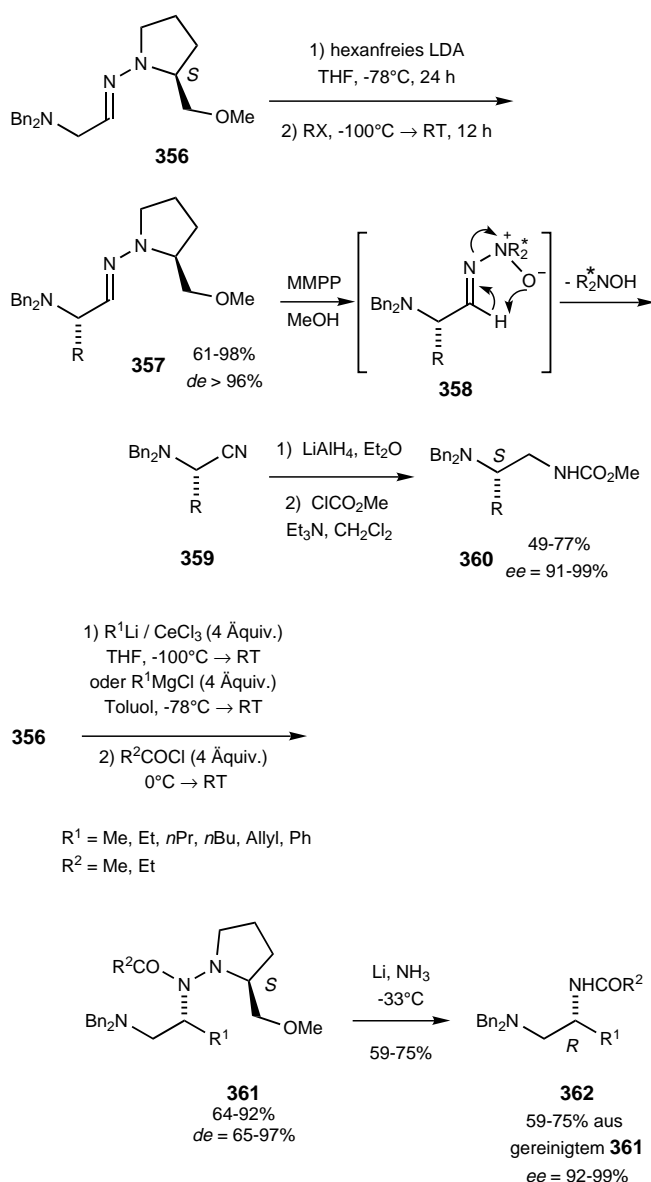
Über zwei Methoden zur stereoselektiven Synthese von monosubstituierten vicinalen Diaminen, welche das Dibenzylaminoacetaldehyd-SAMP-Hydrazon **356** verwenden, berichteten kürzlich Enders et al.<sup>[157]</sup> (Schema 87). Bei der ersten Methode<sup>[157a]</sup> reagiert das aus dem chiralen Hydrazon gebildete Anion mit Alkyl-, Allyl- oder Benzylhalogeniden zum Addukt **357**, das im wesentlichen in Form eines Diastereomers (*de* > 96%) entstand. Um eine vollständige Deprotonierung des Hydrazons zu erreichen, muß hexanfreies LDA benutzt werden, und das Reaktionsgemisch muß 24 Stunden bei  $-78^\circ\text{C}$  gehalten werden. Ebenso muß, um eine Epimerisierung zu verhindern, die Reinigung des Addukts auf desaktiviertem Kieselgel durchgeführt werden. Nach einer kurzen Reaktionsabfolge, die unter anderem die Umwandlung des Hydrazons durch eine Aza-Cope-Eliminierung in das Nitril **359** beinhaltet, wurden unterschiedlich geschützte Diamine **360** erhalten (*ee* = 91–99%).

Die zweite Methode<sup>[157b]</sup> basiert auf der 1,2-Addition von Alkylverbindungen oder Grignard-Reagentien an das Hydrazon **356**, was nach Reaktion mit einem Acylchlorid selektiv zu N-geschützten Hydrazinen **361** (*de* = 65–97%) führte. Vermutlich koordiniert ein Äquivalent des metallorganischen Reagens sowohl die Methoxygruppe als auch das Stickstoffatom des Auxiliars, und das überschüssige Reagens addiert sich dann an die *re*-Seite. Die reduktive Spaltung der N-N-Bindung der gereinigten Hauptisomere lieferte ohne erhebliche Racemisierung die unterschiedlich geschützten vicinalen Diamine **362** (*ee* = 92–99%).

Die Kombination dieser beiden Methoden könnte zum Entwurf eines allgemeinen stereoselektiven Zugangs zu 1,2-disubstituierten 1,2-Diaminen führen.

#### 4.13. Vicinale Diamine durch Reduktion von $\alpha$ -Aminoamiden oder -nitrilen

Die Reduktion von Amidinen, die aus natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren erhalten wurden, ist ein geeigneter Weg zu monosubstituierten vicinalen Diaminen.<sup>[43d, 158a]</sup> Brunner et al. syn-



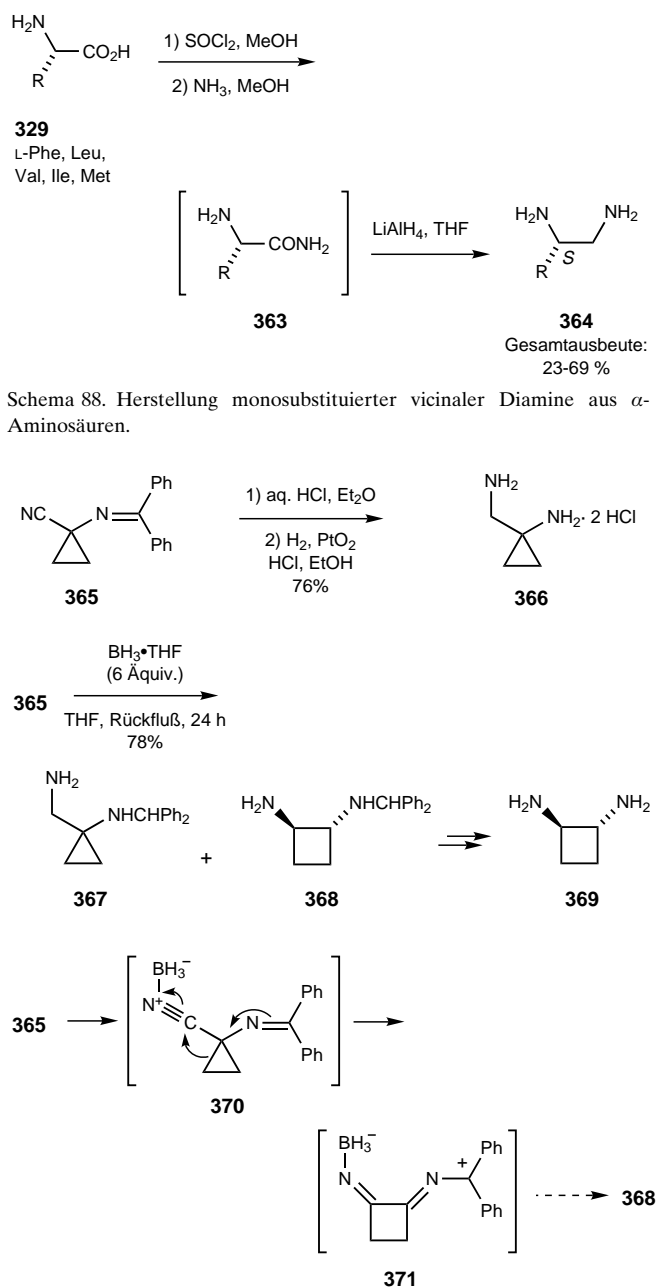
Schema 87. Enantioselektive Synthese monosubstituierter 1,2-Diamine aus einem chiralen Aminohydraton.

thetisierten beispielsweise so die Diamine **364** mit hoher Enantiomerenreinheit (Schema 88).<sup>[158b]</sup> Diese wurden als Liganden in Platinkomplexe eingebaut, welche die DNA-Synthese in Tumorzellen inhibieren.

In einer kürzlich beschriebenen Synthese von <sup>15</sup>N-markierten Ethylendiaminen und Diethylendiaminen wurde die Reduktion von [<sup>15</sup>N]Triglycinamid genutzt.<sup>[159]</sup>

Husson et al. stellten 1-Amino-1-(aminomethyl)cyclopropan **366** durch Hydrolyse des Imins **365** und Reduktion der erhaltenen Nitrilfunktion her (Schema 89).<sup>[160]</sup> Die direkte Reduktion von **365** mit dem Boran-THF-Komplex lieferte eine Mischung aus den Diaminen **367** und **368**, wobei letzteres aus einer Ringerweiterung von **365** hervorging. Die Verbindung **368** wurde zum *trans*-1,2-Diaminocyclobutan **369** umgesetzt.

Effenberger et al.<sup>[161]</sup> nutzten für die Synthese des monosubstituierten 1,2-Diamins den Vorteil des direkten Zugangs



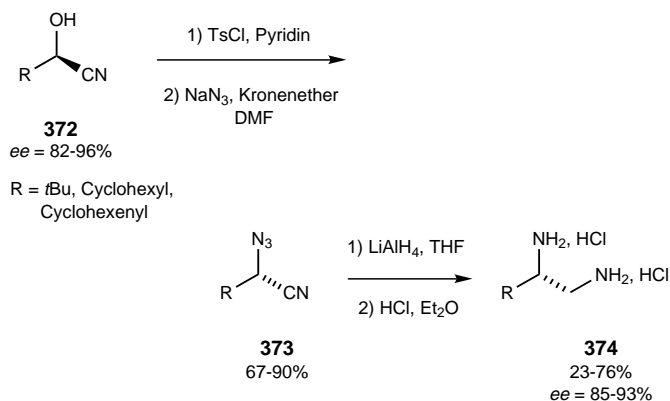
Schema 89. Synthese von 1-Amino-1-(aminomethyl)cyclopropan und *trans*-1,2-Diaminocyclobutan.

zu optisch aktiven Cyanhydrinen **372**; dabei verwendeten sie auch eine nucleophile Substitution mit Natriumazid (Schema 90).

1,2-Diamine sind des weiteren auch durch Reduktion optisch aktiver, durch asymmetrische Strecker-Reaktion erhältliche  $\alpha$ -Aminonitrile hergestellt worden.<sup>[162]</sup>

#### 4.14. Vicinale Diamine durch Alkylierung von Glyoxalbisiminen

1991 zeigten Neumann et al., daß die nucleophile Addition von Allylmagnesiumchlorid in THF an Bisimine, die von

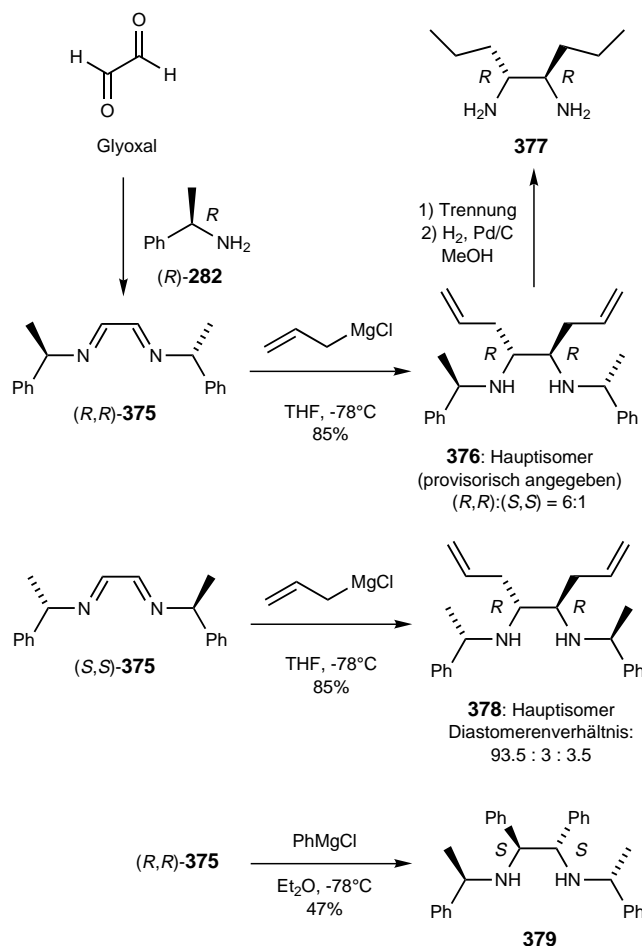


Schema 90. Synthese monosubstituierter 1,2-Diamine aus chiralen, nicht-racemischen Cyanhydrinen.

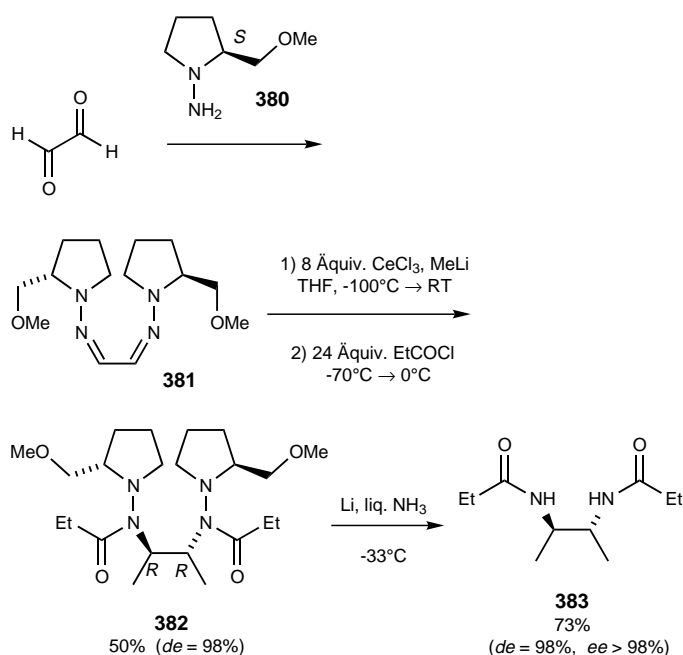
Glyoxal abgeleitet sind, im wesentlichen zu den entsprechenden 1,2-Diaminen führt. Man vermutete, daß die hohe Stereoselektivität aus einer Cram-Chelatkontrolle resultiert. Mit dem Bisimin ( $R,R$ )-**375**, welches aus kommerziell erhältlichem ( $R$ )- $\alpha$ -Methylbenzylamin hergestellt wurde, wurden die beiden *syn*-Diastereomere im Verhältnis 6:1 erhalten; als Hauptisomer wurde **376** angegeben, welches zum enantiomerenreinen  $C_2$ -symmetrischen Diamin **377** umgesetzt wurde (Schema 91).<sup>[163]</sup> Über Reaktionen des gleichen Bisimins (oder seines Enantiomers) mit anderen metallorganischen Reagentien ist inzwischen berichtet worden; sie führen ebenfalls zu den *syn*-Produkten, aber mit entgegengesetztem stereochemischem Ergebnis. So erhielten Savoia et al.<sup>[164]</sup> das Diamin **378** als Hauptisomer aus der Reaktion von ( $S,S$ )-**375** mit Allylzinkbromid in THF, und Simpkins et al.<sup>[165]</sup> erhielten überwiegend **379** bei der Reaktion von ( $R,R$ )-**375** mit Phenylmagnesiumbromid in Diethylether (Schema 91). In beiden Fällen wurde die Konfiguration des Hauptisomers durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen.

Enders et al. beschrieben die diastereo- und enantioselective Synthese  $C_2$ -symmetrischer geschützter 1, $n$ -Diamine aus Dialdehyden; diese wurden durch Alkylierung von Bishydrazonen hergestellt, welche aus den chiralen Hydrazinen SAMP und RAMP mit organischen Cerverbindungen synthetisiert worden waren.<sup>[166]</sup> Mit dem von Glyoxal abgeleiteten Bishydrazon **381** als Substrat war die Ausbeute bei der Addition zwar nur mäßig, doch der Enantiomerenüberschuß des nach Spaltung der N-N-Bindung erhaltenen geschützten  $C_2$ -symmetrischen vicinalen Diamins **383** war ausgezeichnet (Schema 92).

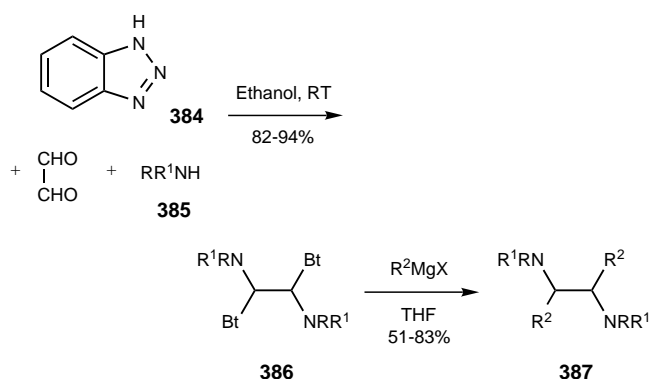
1990 verwendeten Katritzky et al.<sup>[167]</sup> ebenfalls Glyoxal als Ausgangsverbindung für die Synthese tertiärer und sekundärer symmetrischer racemischer vicinaler Diamine (Schema 93). Die doppelte Kondensation zwischen Benzotriazol **384**, Glyoxal und aromatischen oder sekundären aliphatischen Aminen lieferte die stabilen Addukte **386**; aliphatische primäre Amine führten zu Oligomeren oder Polymeren. Die Benzotriazoleinheiten wurden mit Grignard-Reagentien ausgetauscht, wodurch die Diamine **387** als *syn-anti*-Mischung erhalten wurden.



Schema 91. Addition von Grignard-Reagentien an ein aus Glyoxal und entweder ( $S$ )- oder ( $R$ )- $\alpha$ -Methylbenzylamin erhaltenes Bisimin.



Schema 92. Diastereo- und enantioselective Bisaddition eines organischen Cerreagens an ein SAMP-Bishydrazon.



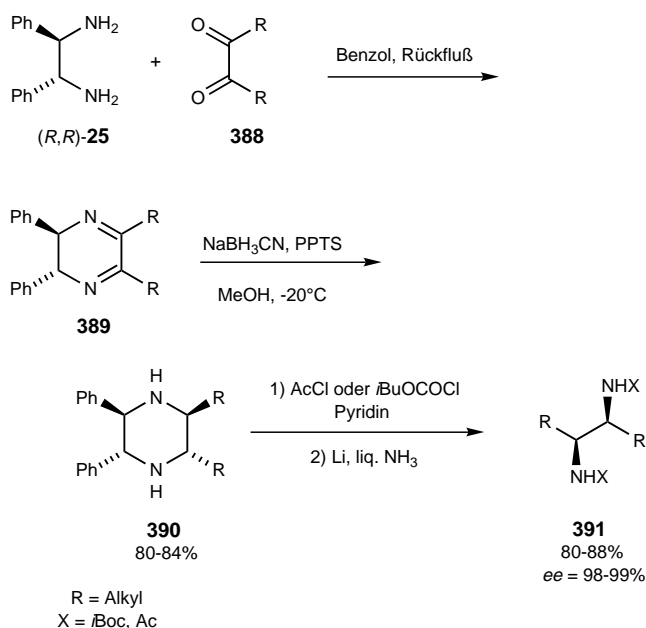
RR<sup>1</sup>NH = Piperidin, Morpholin,  
nBu<sub>2</sub>NH, Bn<sub>2</sub>NH, PhNH<sub>2</sub>,  
p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, m-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>

Bt = Benzotriazol-1-yl,  
Benzotriazol-2-yl  
R<sup>2</sup> = Me, nBu, Bn, Ph

Schema 93. Synthese symmetrischer, racemischer vicinaler Diamine durch doppelte Kondensation zwischen Benzotriazol, Glyoxal und Aminen und Alkylierung der dabei erhaltenen Produkte.

#### 4.15. Vicinale Diamine durch Reduktion von Diketonbisiminen oder Bisoximen

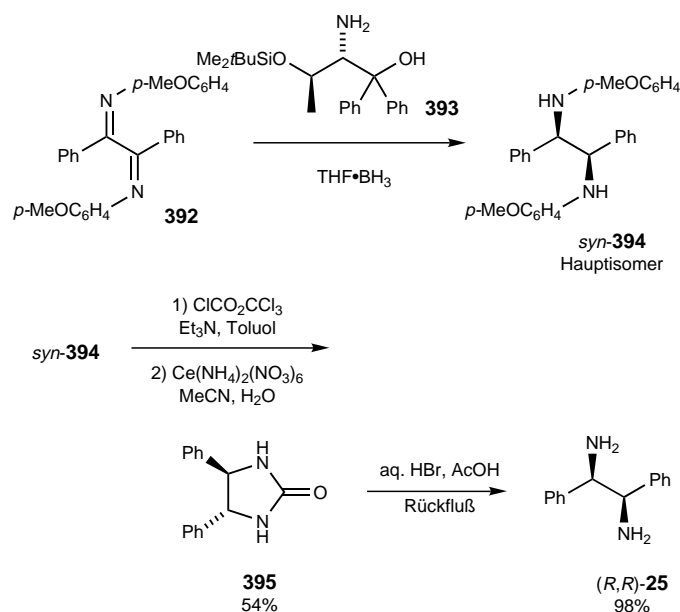
Ein eleganter, verlässlicher Zugang zu enantiomerenreinen C<sub>2</sub>-symmetrischen vicinalen Diaminen, bei dem ein anderes Diamin, (*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin, als Chiralitätsquelle eingesetzt wird, wurde von Nantz et al.<sup>[168]</sup> beschrieben (Schema 94). Die Reduktion des aus diesem Diamin und 2,3-Butandion gebildeten Dihydropyrazins **389** (R = Me) zum Piperazin **390** (R = Me) wurde mit verschiedenen Reagentien versucht. Die säurekatalysierte Natriumcyanoborhydrid-Reduktion bei -20°C stellte sich dabei als die selektivste Methode heraus. Verschiedene Diketone **389** wurden danach



Schema 94. Enantioselective Synthese von C<sub>2</sub>-symmetrischen vicinalen Diaminen über die Reduktion eines chiralen Dihydropyrazins.

unter ähnlichen Bedingungen reduziert. Nach chromatographischer Abtrennung des Nebenisomers wurde durch eine kurze Reaktionsfolge unter metallvermittelter C-N-Spaltung sehr effizient das geschützte Diamin **391** erhalten. Beide Enantiomere des Stilbendiamins sind nach einem ähnlichen Verfahren hergestellt worden, welches die Reduktion eines 2,2-disubstituierten 4,5-Diphenyl-2*H*-imidazols und eine Isomerentrennung umfaßt.<sup>[72d]</sup>

Die katalytische asymmetrische Reduktion von 1,2-Bis(*para*-methoxyphenylimino)-1,2-diphenylethan **392** wurde von Fujisawa et al. beschrieben<sup>[169]</sup> (Schema 95). Ein Oxazaborolidin, das aus dem L-Threoninderivat **393** erhalten wurde,



Schema 95. Enantioselective Reduktion eines Bisimins mit einem aus dem L-Threonin-Derivat **393** erhaltenen Oxazaborolidin.

diente dabei als Katalysator, mit dem selektiv die *syn*-Diamine **394** in exzellenter Ausbeute gebildet wurden. Auch wenn nur eine geringe Menge an Katalysator eingesetzt wurde, war die Enantiomerenreinheit von **394** ausgezeichnet (99% *ee*; Tabelle 5). Es entstand kein *meso*-Isomer, wenn nur

Tabelle 5. Diastereo- und Enantioselectivität bei der Reduktion des Bisimins **392** in Gegenwart von **393** in unterschiedlichen Mengen.

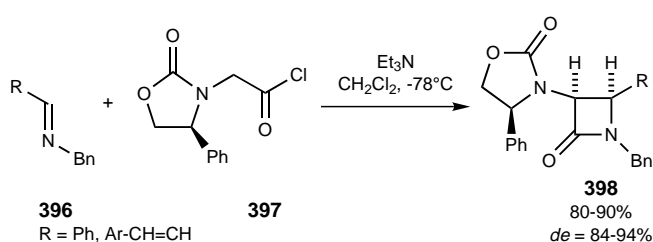
Nr.	<b>393</b> [Mol-%]	Ausb. ( <b>394</b> ) ( <i>syn</i> + <i>anti</i> ) [%]	<i>syn:anti</i>	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) [%]
1	0.5	90	95:5	99
2	50	96	96:4	99
3	100	90	> 99:1	99

ein Äquivalent des Liganden benutzt wurde. Nach vollständigem Entschützen der Aminofunktionen wurde das enantiomerenreine (*R,R*)-Diamin **25** erhalten.

1,2-Diamine sind auch durch Reduktion von 1,2-Bisoximen<sup>[131a, 170]</sup> und 1,2-Bisoximethern hergestellt worden.<sup>[171]</sup>

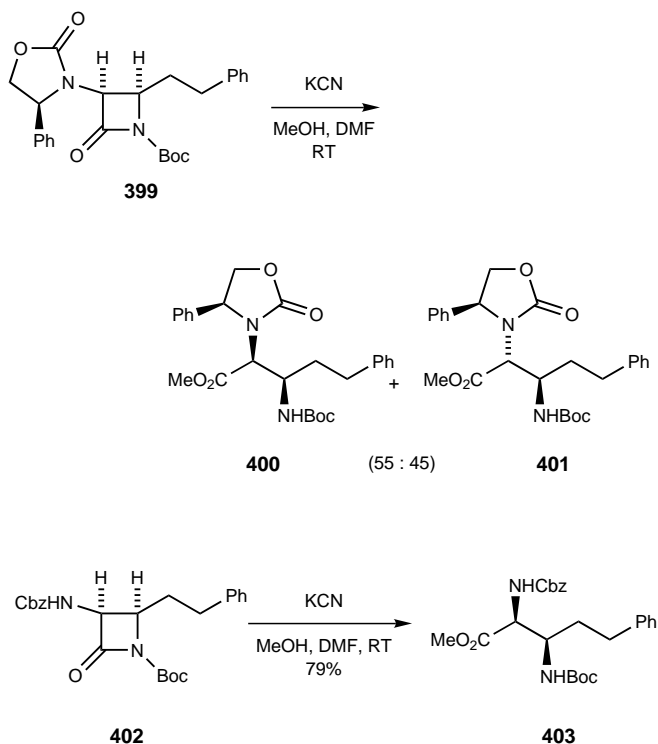
4.16. Vicinale Diamine aus 3-Amino- $\beta$ -lactamen

Mehrere Versuche zur Synthese von  $\beta$ -Lactamen mit einer Stickstofffunktion in C3-Position wurden beschrieben.<sup>[172, 173]</sup> Ein schönes Beispiel stellten Evans und Sjogren<sup>[174]</sup> vor (Schema 96): Die Staudinger-Reaktion des von enantiomerenreinem Oxazolidylacetylchlorid **397** abgeleiteten Ketens mit den Iminen **396** führte mit sehr guter Diastereoselektivität zu den entsprechenden *cis*- $\beta$ -Lactamen **398**. Der Oxazolidinonring kann anschließend gespalten werden, um so die



Schema 96. Diastereoselektive Synthese eines 3-Oxazolidyl- $\beta$ -lactams durch eine Staudinger-Reaktion.

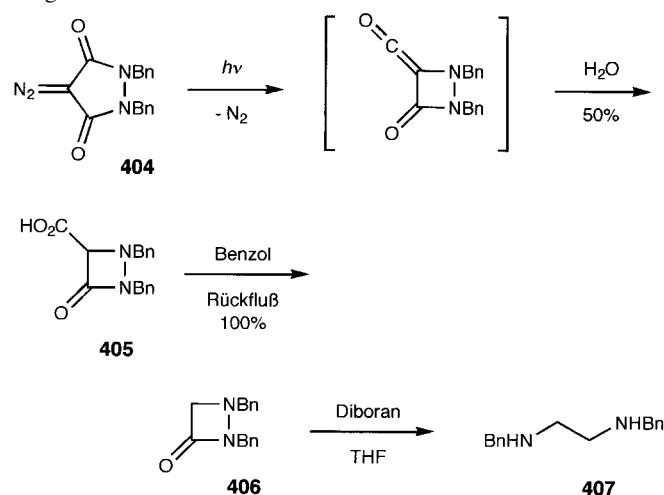
Aminogruppe freizulegen. Diamine können prinzipiell durch Öffnung von  $\beta$ -Lactamringen erhalten werden, wie die von Palomo et al. beschriebenen Reaktionen zeigen<sup>[175]</sup> (Schema 97). Während die Methanolyse des Oxazolidinyl-substituierten  $\beta$ -Lactams **399** eine Mischung aus *syn*- (**400**) und *anti*-Addukt (**401**) lieferte, wurde aus **402** unter ähnlichen Bedingungen nur das geschützte Diamin **403** erhalten.



Schema 97. Ringöffnung von 3-Amino- $\beta$ -lactamen.

## 4.17. Vicinale Diamine aus 1,2-Diazetidinonen

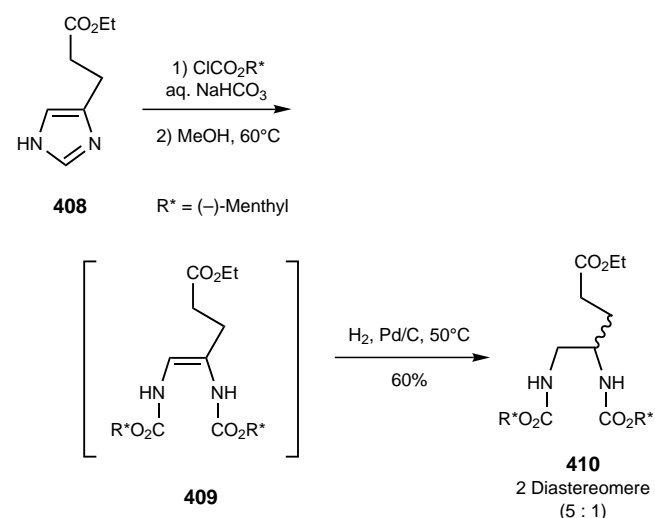
Die Spaltung der N-N-Bindung eines 1,2-Diazetidins sollte zum entsprechenden 1,2-Diamin führen. Da es keine allgemein anwendbaren Methoden zur Synthese solcher Heterocyclen gibt, ist diese Methode allerdings nicht sehr häufig angewendet worden. Ein Beispiel ist die von Moody et al. beschriebene Synthese von 1,2-Di(benzylamino)ethan **407** durch Reduktion des Diazetidinons **406** mit Diboran in THF (Schema 98).<sup>[176]</sup> Das Diazetidinon wurde durch photochemische Ringverengung aus dem 4-Diazopyrazolidin-3,5-dion **404** hergestellt.



Schema 98. Synthese von 1,2-(Dibenzylamino)ethan aus einem Diazetidinon.

## 4.18. Vicinale Diamine aus Imidazolen

Die Bamberger-Ringspaltung von Imidazolen durch ein Acylierungsreagens führt zu Di(acylamino)ethenen, welche zu Diacylaminen reduziert werden können. Dieser Zugang wurde von Altmann et al.<sup>[177]</sup> für die Synthese von enantiomerenangereicherten Diacylaminen verwendet (Schema 99).

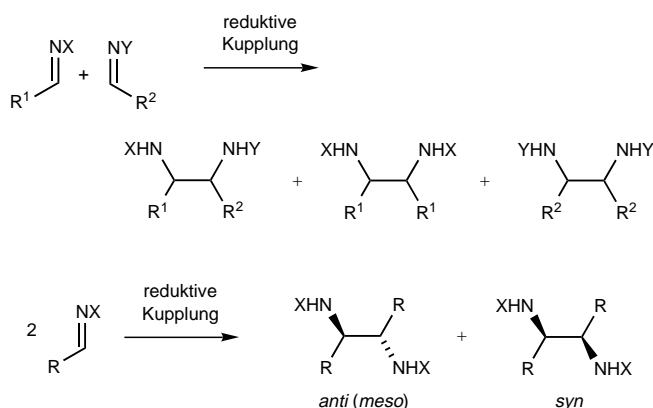


Schema 99. Diastereoselektive Reduktion eines chiralen Di(acylamino)-ethens, das durch Bamberger-Ringspaltung eines Imidazols mit  $(-)$ -Menthylchlorformiat als Acylierungsreagens erhalten wird.

Mit (–)-Menthylchlorformiat als Acylierungsreagens erhielten sie nach Ringspaltung des Imidazols **408** und katalytischer Hydrierung des Di(acylamino)ethens **409** an Palladium/Kohle eine 5:1-Mischung aus den diastereomeren vicinalen Biscarbamaten **410**.

#### 4.19. Vicinale Diamine durch reduktive Kupplung von Iminen

Prinzipiell scheint die reduktive Kupplung von Iminen (durch Metalle oder Metallkomplexe) ein einfacher Weg zur Herstellung vicinaler Diamine zu sein; tatsächlich wurde er aber üblicherweise nur für die Synthese symmetrischer Diamine angewendet, da bei der Kupplung von zwei unterschiedlichen Iminen in aller Regel eine Mischung mehrerer Produkte entsteht (Schema 100).



Schema 100. Reduktive Kupplung von Iminen.

Es wurden verschiedene Bedingungen angewendet, um Imine zu kuppeln, wobei die *anti*-(*meso*-) und *syn*-Diamine in unterschiedlichen Anteilen erhalten wurden, wie die folgenden Beispiele zeigen.

Die reduktive Kupplung von Aryl-*N*-alkyliminen kann mit guten Ausbeuten durch Photoreduktion<sup>[178a]</sup> oder durch Elektrolyse<sup>[178b]</sup> erreicht werden. Niedervalente Titanreagentien wurden von Seebach et al.<sup>[179a,b]</sup> für die reduktive Kupplung von Aryl-*N*-alkyliminen verwendet. Mit ähnliche Verbindungen aus Titan-tetrachlorid und Magnesiumamalgam gelang es Mangeney et al.<sup>[179c]</sup> symmetrische vicinale Diamine mit guter *anti*-Selektivität neben den aus der Iminreduktion resultierenden Aminen zu erhalten. Periasamy et al. zeigten, daß 2-Methylimidazolidine bei der Kupplung von *N*-Alkyliminen mit  $\text{TiCl}_4/\text{Mg}/\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  in THF entstehen.<sup>[179d]</sup>

Die reduktive Dimerisierung von *N*-Benzylidenanilin mit Alkalimetallen wurde von Smith et al. durchgeführt; sie fanden Bedingungen, die eine stereoselektive Bildung von *syn*- oder *anti*-Addukten ermöglicht.<sup>[180a]</sup> Roskamp und Petersen<sup>[180c]</sup> stellten vicinale Diamine mit mäßiger bis guter *anti*-Selektivität her, indem sie *N*-Trimethylsilylimine mit dem  $\text{d}^1$ -Niobreagens  $[\text{NbCl}_4(\text{thf})_2]$  kuppelten. Sie entwick-

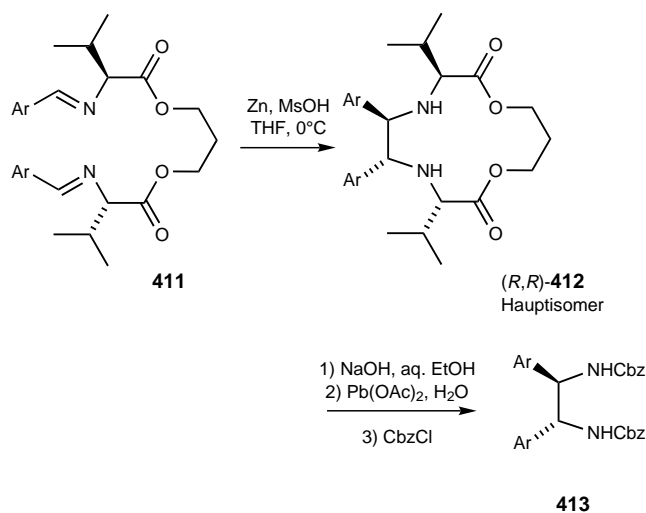
elten darüber hinaus eine Methode zur Umsetzung von Nitrilen mit Tributylzinnhydrid.

Erst vor wenigen Jahren wurden reduktive Kupplungen mit Samariumdiodid,<sup>[180d,e,i]</sup> Indium<sup>[180f]</sup> und Ytterbium<sup>[180j]</sup> beschrieben, und Pansare et al. berichteten über die intramolekulare Kupplung unsymmetrischer Dibenzylidensulfamide durch Zink nach Aktivierung mit Chlortrimethylsilan oder durch Samariumdiodid; die erhaltenen cyclischen Sulfamide wurden mühelos in die entsprechenden unsymmetrischen 1,2-Diaryl-1,2-diamine umgewandelt.<sup>[180k]</sup> Aluminium, ein billiger, stabiler, einfach zu handhabender und nicht giftiger Stoff, wurde in Kombination mit Kaliumhydroxid verwendet.<sup>[180b,g]</sup> Mit einem Blei/Aluminium-Redoxsystem wurden die Addukte in guten Ausbeuten, aber mit schlechten Selektivitäten erhalten.<sup>[181]</sup>

Des weiteren zeigten Inwinkelried und Seebach, daß 1,2-Bis(dialkylamino)-1,2-diarylethylene direkt aus aromatischen Aldehyden durch eine aminierende, reduktive Kupplung mit Tris(dialkylamino)methylvanadium(IV) hergestellt werden können.<sup>[181]</sup>

Es ist bemerkenswert, daß keine dieser Methoden eine direkte Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen ermöglicht; diese werden gewöhnlich erst nach Trennung der Racemate erhalten.<sup>[72]</sup> Es gibt jedoch Berichte über die Kupplung nichtracemischer Imine:

Shono et al.<sup>[182a]</sup> beschrieben eine stereoselektive Synthese von (*R,R*)-1,2-Diarylethylendiaminen **413** durch reduktive, intramolekulare Kupplung chiraler, von (*S*)-Valinmethylester abgeleiteter aromatischer Bisimine **411** in Gegenwart von Zink (Schema 101). Eine aus drei Kohlenstoffatomen bestehende Kette zwischen den beiden Valineinheiten brachte die



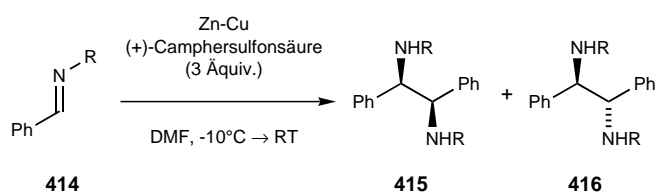
Schema 101. Intramolekulare reduktive Kupplung chiraler, nichtracemischer Bisimine.

beste Selektivität. Auch für Substrate mit einem *para*-ständigen Elektronendonator-Substituenten an der Arylgruppe wurde die Selektivität verbessert (Tabelle 6). Weitere, eine vicinale Diamineinheit enthaltende Makromoleküle sind analog hergestellt worden; die intramolekulare Kupplung wurde entweder durch Elektroreduktion oder durch Reduktion mit Zinkpulver durchgeführt.<sup>[182b]</sup>

Tabelle 6. Diastereoselektivität bei der intramolekularen reduktiven Kupplung chiraler, nichtracemischer Bisimine.

Nr.	Ar	Ausb. ( <b>412</b> ) [%]	( <i>R,R</i> ):( <i>R,S</i> ) ( <b>412</b> )	Ausb. ( <b>413</b> ) [%] (beide Diastereomere)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68	91:9	72
2	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	97:3	71
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63	89:11	73
4	<i>p</i> -NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	72:28	57

1996 berichteten Fujisawa et al.<sup>[183]</sup> über die enantioselective Pinakolkupplung des Benzaldimins **414** mit dem Zink-Kupfer-Paar in Gegenwart von drei Äquivalenten (+)-Camphersulfonsäure (Schema 102). Die besten Resultate wurden



Schema 102. Enantioselective Kupplung von Iminen mit dem Zink-Kupfer-Paar in Gegenwart von (+)-Camphersulfonsäure.

ausgehend von *N*-*para*-Methoxyphenylbenzaldimin erzielt; das (*R,R*)-Addukt **415** wurde mit guter Diastereoselektivität und exzellentem Enantiomerenüberschuß erhalten (Tabelle 7). Vermutlich wird bei dieser Reaktion ein chirales Iminiumsalz, welches aus dem Imin und der (+)-Camphersulfonsäure gebildet wird, reduktiv gekuppelt.

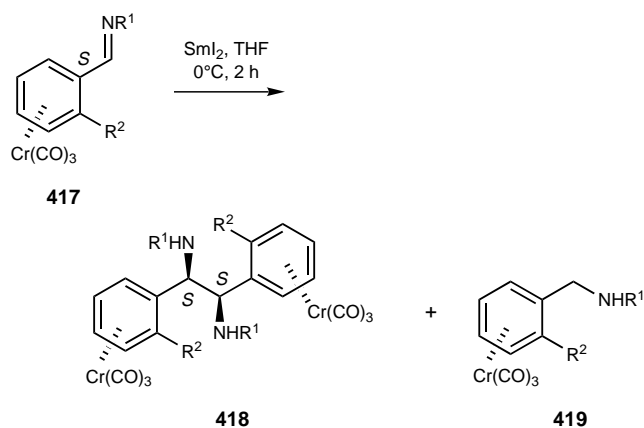
Tabelle 7. Diastereo- und Enantioselectivität bei der reduktiven Kupplung der Benzaldimine **414** mit einem Zink-Kupfer-Paar in Gegenwart von (+)-Camphersulfonsäure.

Nr.	R	Ausb. ( <b>415</b> + <b>416</b> ) [%]	<i>syn:anti</i>	<i>ee</i> ( <b>415</b> ) [%]
1	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	70:30	97
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	64	50:50	52
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	54	53:47	34
4	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH	64	50:50	0

Kürzlich zeigten Uemura et al.<sup>[184]</sup> daß keine *anti*-, sondern nur die *syn*-Diamine **418** bei der durch Samariumdiodid vermittelten Kupplung des enantiomerenreinen Tricarbonyl-(benzaldimin)chrom-Komplexes **417** gebildet wurden. Daneben entstanden die Amine **419** in unterschiedlichen Anteilen (Schema 103; Tabelle 8).

#### 4.20. Vicinale Diamine aus anderen Verbindungen mit einer 1,2-Diaminoeinheit

Wie in den vorangegangenen Abschnitten erwähnt, beinhaltet der letzte Schritt der Synthese vicinaler Diamine oft die Umwandlung einer Verbindung, die bereits eine maskierte 1,2-Diaminoeinheit enthält, wie beispielsweise die Hydrolyse von Imidazolidinonen, die in vielen Synthesen verwendet

Schema 103. SmI<sub>2</sub>-vermittelte, reduktive Kupplung chiraler Tricarbonyl-(benzaldimin)chromkomplexe.Tabelle 8. Reduktive Kupplung unterschiedlich substituierter chiraler Tricarbonyl-(benzaldimin)chromkomplexe **417** mit Samariumdiodid.

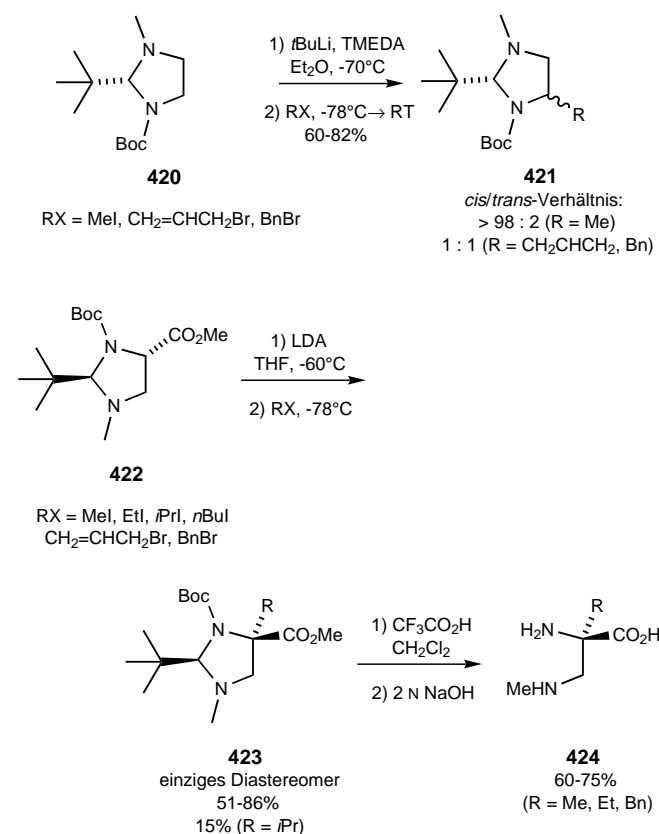
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. ( <b>418</b> ) [%]	Ausb. ( <b>419</b> ) [%]
1	Me	Me	65	25
2	Me	OMe	67	10
3	Me	Br	45	41
4	Me	Cl	48	46
5	PhCH <sub>2</sub>	Me	54	38
6	PhCH <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	51	29

worden ist. In diesem Abschnitt werden wir keine weiteren derartigen Umwandlungen im Detail beschreiben. Auf die Anwendung von Imidazolidinen als chirale Vorstufen zur Herstellung von enantiomerenangereicherten vicinalen Diaminen soll allerdings ausführlicher eingegangen werden.

Pfammatter und Seebach<sup>[185]</sup> berichteten über die Reaktion von einem aus dem enantiomerenreinen *N*-Boc-Imidazolidin **420** gebildeten Anion mit unterschiedlichen Elektrophilen (Schema 104). Während gewöhnlich *trans*-Addukte erhalten wurden, wie bei der Reaktion mit Methyljodid, wurde mit Allyl- oder Benzylbromid eine 1:1-Diastereomerenmischung erhalten. Die Spaltung der Heterocyclen **421** wurde nicht beschrieben. Der Ester **422** wurde selektiv aus **420** hergestellt und danach als Vorstufe für 2,3-Diaminoalkansäuren eingesetzt. Die Reaktion von **422** mit LDA und nachfolgend einem Alkylhalogenid lieferte den entsprechenden  $\alpha$ -alkylierten Ester **423** als einziges Diastereomer. Sogar 2-Iodpropan konnte als Elektrophil eingesetzt werden, obwohl in diesem Fall nur eine niedrige Ausbeute erzielt wurde. Einige Addukte wurden anschließend zu den freien  $\alpha,\beta$ -Diaminosäuren hydrolysiert. Die in diesem zweistufigen Verfahren benutzten Bedingungen können nicht auf unverzweigte Substrate (mit einem austauschbaren Proton in  $\alpha$ -Position zur Esterfunktion) angewendet werden, da es in solchen Fällen zur Racemisierung kommt.

Fraenkel et al.<sup>[186]</sup> stellten diastereomerenreines *meso*-2,3-Bis(methylamino)butan und *cis*-1,2-Bis(methylamino)cycloalkane durch Hydrierung eines 1,3-Dimethylimidazolin-2-ons her. Die Öffnung von 2-(Aminomethyl)aziridinen durch Kohlenstoffnucleophile wurde ebenfalls zur Herstellung vicinaler Diamine verwendet.<sup>[187]</sup>



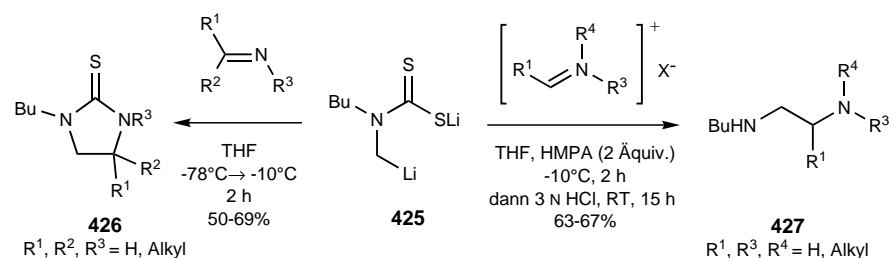


Schema 104. Stereoselektive Synthese von 1,2-Diaminen aus enantiomerenreinen, chiralen Imidazolidinen.

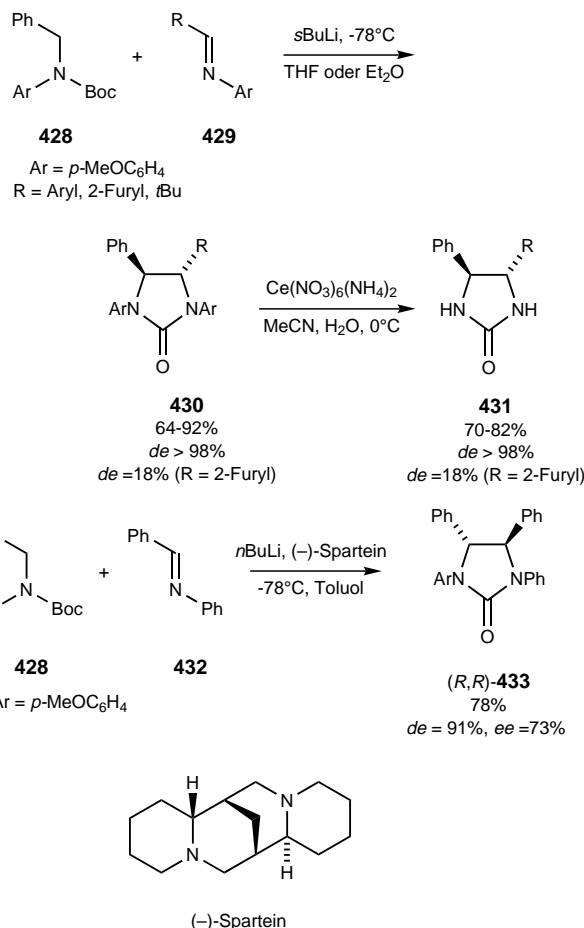
#### 4.21. Vicinale Diamine durch Addition eines $\alpha$ -Stickstoffanions an Iminen oder Iminiumverbindungen

Verschiedene Autoren erkannten, daß durch die Reaktion eines  $\alpha$ -Stickstoffanions mit einem Imin eine 1,2-Diaminvorstufe erhalten werden kann. So beschrieben Ahlbrecht und Schmitt<sup>[188]</sup> a) die Reaktion von Lithium-*N*-butyl-*N*-lithiomethylthiocarbamat **425** mit Iminen, welche zu den Imidazolidin-2-thionen **426** führte, und b) die Reaktion mit Iminiumsalzen zu den Diaminen **427** (Schema 105).

1996 berichteten Kise, Yoshida et al. über die stereoselektive Synthese von *trans*-Imidazolidin-2-onen durch Reaktion des Carbanions von *N*-Benzyl-*N*-Boc-*para*-anisidin **428** mit den Iminen **429**, welche aus *para*-Anisidin abgeleitet sind und kein austauschbares Proton enthalten (Schema 106).<sup>[189]</sup> Eine sehr gute Stereoselektivität wurde in Diethylether oder THF,



Schema 105. Herstellung von 1,2-Diaminen durch Reaktion eines  $\alpha$ -Stickstoffanions mit Iminen oder Iminiumsalzen.



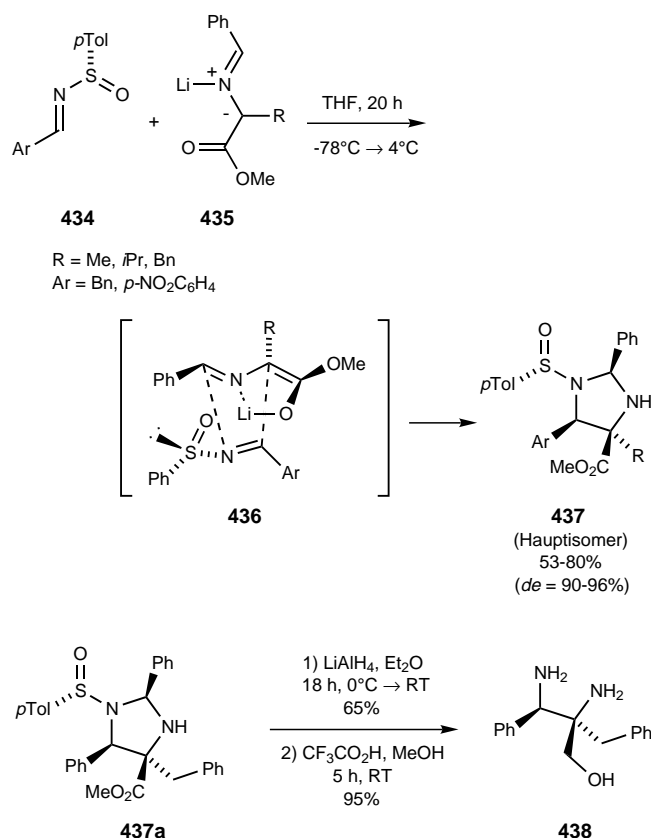
Schema 106. Stereoselektive Synthesis von *trans*-Imidazolidin-2-onen, die als Vorstufen für 1,2-Diamine von Bedeutung sind, durch Reaktion eines  $\alpha$ -Stickstoffanions mit Iminen.

je nach Substrat, erhalten. Die Behandlung der Addukte **430** mit Cerammoniumnitrat lieferte die ungeschützten *trans*-Imidazolidinone **431** in guter Ausbeute, welche Vorstufen von 1,2-Diaminen sind. Die Methode war jedoch auf die Herstellung von Addukten begrenzt, welche nur mit Aryl- oder *tert*-Butylgruppen substituiert sind und darüber hinaus als Racemate vorliegen. Eine enantioselektive Version dieses Verfahrens wurde jedoch bald von Beak et al. beschrieben (Schema 106).<sup>[190]</sup> Sie zeigten, daß die Reaktion von **428** mit *n*-Butyllithium in Toluol in Gegenwart von (-)-Sparteine und die anschließende Addition an *N*-Benzylidenanilin **432** das *trans*-Imidazolidinon (*R,R*)-**433** als Hauptprodukt mit 73 % Enantiomerenüberschuß liefern.

#### 4.22. Vicinale Diamine durch 1,3-Dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden an Iminen

Die 1,3-Dipolare Cycloaddition eines Azomethin-Ylids an ein Imin liefert ein Imidazolidin, welches zu einem 1,2-Diamin umgesetzt werden kann. Es gibt nur wenige Beschreibungen dieser

Reaktion, aber kürzlich haben Viso, Fernandez de la Pradilla et al.<sup>[191]</sup> diese Methode für die Synthese enantiomerenreiner *N*-Sulfinylimidazolidine verwendet (Schema 107). So lieferte

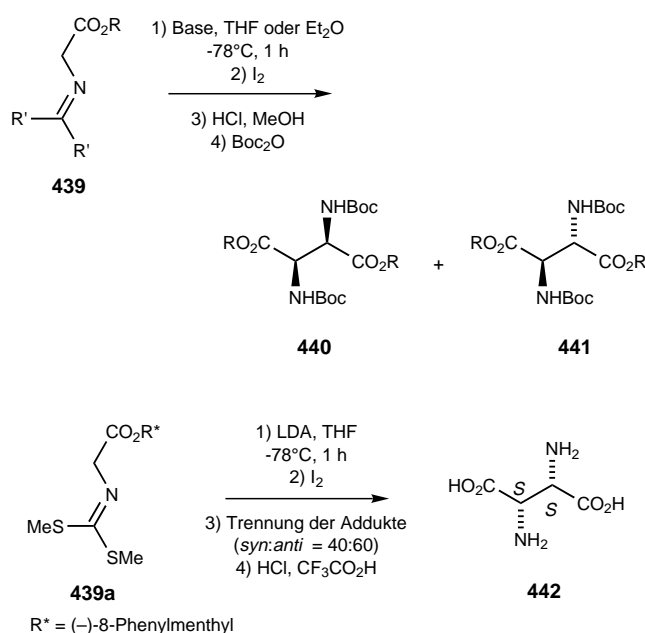


Schema 107. 1,3-Dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden an enantiomerenreinen Sulfiniminen.

die Reaktion mit den Yliden **435**, die aus *N*-Benzyliden- $\alpha$ -aminoestern erhalten wurden, mit den enantiomerenreinen Sulfiniminen **434** die Cycloaddukte **437** mit hoher Diastereoselektivität. Ein überwiegender *endo*-Angriff des Ylids an die weniger gehinderte  $\beta$ -Seite des Sulfinimins wurde vorgeschlagen (**436**). Das Diamin **438** wurde in zwei Schritten aus einem dieser Addukte hergestellt.

#### 4.23. Vicinale Diamine durch oxidative Dimerisierung von Glycinaten

Alvarez-Ibarra et al.<sup>[192]</sup> berichteten kürzlich über die oxidative Dimerisierung von Enolaten, die sich von Glycin-derivaten ableiten, in Gegenwart von Iod (Schema 108). Die Produkte wurden zu den Aminoaspartaten **440** und **441** umgesetzt. Die stereochemische Ausbeute hing stark von den Bedingungen bei der Bildung des Enolats ab, was vermuten lässt, daß sie von der (*E*)- oder (*Z*)-Geometrie der Enolate beeinflusst wird. Eine ausgezeichnete *syn*-Selektivität wurde mit Lithiumbasen erhalten (Tabelle 9). Die Dimerisierung des 8-Phenylmenthylglycinats **439a** verlief zwar mit geringer Diastereoselektivität, ermöglichte aber die Herstellung der C<sub>2</sub>-symmetrischen (2*S*,3*S*)-3-Aminoasparaginsäure **442**.



Schema 108. Synthese von 3-Aminoaspartaten über die oxidative Dimerisierung von Glyciner-Enolaten.

Tabelle 9. Diastereoselektivität bei der oxidativen Dimerisierung von Glycinaten.

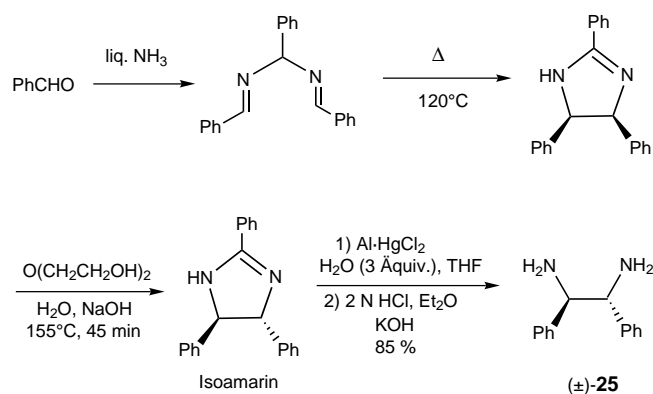
Nr.	R	R'	Base	Lösungsm.	<b>440:441</b>	Ausb. [%]
1	Et	SMe	<i>t</i> BuLi	THF	55:45	80
2	Et	SMe	<i>t</i> BuLi	Et <sub>2</sub> O	45:55	60
3	<i>t</i> Bu	SMe	<i>t</i> BuLi	THF	98:02 <sup>[a]</sup>	80
4	<i>t</i> Bu	SMe	LDA	THF	98:02 <sup>[a]</sup>	80
5	<i>t</i> Bu	SMe	KO <i>t</i> Bu	THF	50:50	80
6	Et	Ph	<i>t</i> BuLi	THF	98:02 <sup>[a]</sup>	80
7	Et	Ph	LDA	THF	90:10	90
8	Et	Ph	<i>t</i> BuLi	Et <sub>2</sub> O	98:02 <sup>[a]</sup>	95
9	Et	Ph	LDA	Et <sub>2</sub> O	95:05	85
10	Et	Ph	KO <i>t</i> Bu	Et <sub>2</sub> O	50:50	60

[a] Nur die Signale eines Diastereomers wurde im 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts beobachtet.

#### 4.24. Neuere Verfahren zur Herstellung vicinaler Diamine

Mehrere neue, wichtige Synthesen für Diamine sind seit dem Einreichen dieses Artikels erschienen. Sarava und Singh synthetisierten einige chirale, nichtracemische Diamine aus (*S*)-*O*-Acetylmandelsäure, einer preisgünstigen Ausgangsverbindung.<sup>[193]</sup> Ein Weg zur Synthese der vier 2,3-Diaminobuttersäure-Enantiomere ausgehend von *tert*-Butylcrotonat, der die asymmetrische Aminohydroxylierung nach Sharpless beinhaltet, wurde von Han et al. beschrieben.<sup>[194]</sup> Corey und Kühnle<sup>[195]</sup> berichteten über eine Verbesserung der vor kurzem beschriebenen Herstellung von ( $\pm$ )-1,2-Diphenylethylendiamin **25** aus Isoamarin, das aus Benzaldehyd und Ammoniak erhalten werden kann (Schema 109).

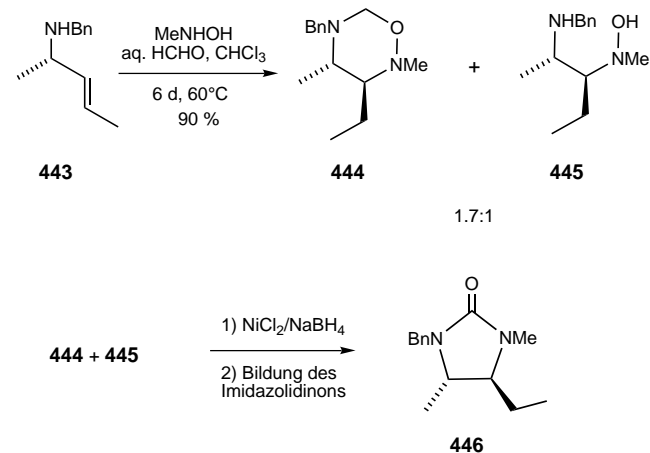
Die gleichzeitige Verwendung von Samariumdiodid und Ytterbiumtriflat zur reduktiven Kupplung von *N*-Benzylbenzalimin unter milden Bedingungen wurde von Annunziata et al. beschrieben.<sup>[196a]</sup> Ein sehr gutes *syn-anti*-Verhältnis



Schema 109. Herstellung von (±)-1,2-Diphenylethylendiamin aus Benzaldehyd und Ammoniak.

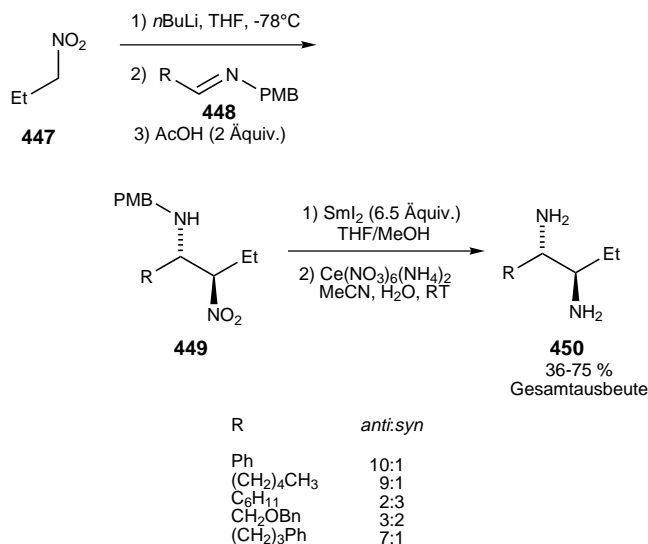
(>98:2) konnte bei Raumtemperatur erzielt werden. Eine geringere Stereokontrolle wurde bei der Kupplung homochiraler Imine beobachtet. Ein ähnliche Kupplung wurde auch kürzlich von Banerji et al. beschrieben.<sup>[196b]</sup>

Knight et al.<sup>[197a]</sup> berichteten über die Bildung von 1,3,5-Oxadiazinanen aus Allylaminen und Nitronen durch eine umgekehrte Cope-Eliminierung und eine Meisenheimer-Umlagerung. Die Umsetzung von **444**, das zusammen mit dem Hydroxylamin **445** aus **443** erhalten wurde, zum entsprechenden Diamin, welches als *trans*-Imidazolidinon **446** (ein Diastereomer) identifiziert wurde, ist kürzlich beschrieben worden<sup>[197b]</sup> (Schema 110).



Schema 110. Herstellung eines *trans*-Imidazolidinons aus einem Allylamin und einem Nitron.

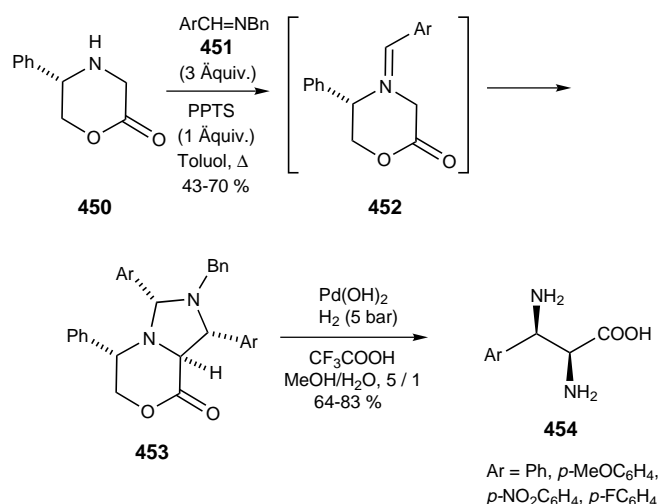
Als Schlüsselschritt beim stereoselektiven Zugang zu 1,2-Diaminen verwendeten Anderson et al.<sup>[198]</sup> die Nitro-Mannich-Reaktion (Schema 111). Die Deprotonierung der Nitroverbindung **447** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und die anschließende Reaktion mit dem Imin **448** und Essigsäure führten zum  $\beta$ -Nitroamin **449**, welches in zwei Schritten zum Diamin **450** umgesetzt wurde. Dabei wirkte sich ein Alkyl- oder Phenylsubstituent sowohl in der Nitroverbindung, als auch im Imin ungünstig aus. In den meisten Fällen wurde eine *anti*-Selektivität beobachtet, jedoch konnte die *syn*-Verbindung aus Phenylnitromethan und Benzylalimin (*anti:syn* = 1:15) erhalten werden. Die Umsetzung von Propylnitronat mit (*S*)-



Schema 111. Stereoselektive Synthese von 1,2-Diaminen über eine Nitro-Mannich-Reaktion.

PhCH(Me)N=CHPh führte hauptsächlich zum *anti*- $\beta$ -Nitroamin; ein Zugang zu homochiralen 1,2-Diaminen nach dieser Methode sollte somit möglich sein.

Die Cycloaddition aromatischer Imine **451** an enantiomerenreine Azomethin-Ylide, die aus (*5S*)-Phenylmorpholin-2-on erhalten werden, wurde von Harwood et al.<sup>[199]</sup> beschrieben und verlief vollständig diastereoselektiv (Schema 112). Die Hydrogenolyse des Cycloaddukts **453** unter sauren Bedingungen lieferte die *syn*-(2*S*,3*R*)-3-Aryl-2,3-diaminosäuren **454**, welche damit direkt in einer zweistufigen Reaktionsfolge hergestellt werden konnten.



Schema 112. Zweistufige Synthese von *syn*-(2*S*,3*R*)-3-Aryl-2,3-diaminosäuren über die Cycloaddition chiraler Azomethin-Ylide an aromatische Imine.

Bennani und Hanessian<sup>[200]</sup> beschrieben die Verwendung von *trans*-1,2-Diaminocyclohexanderivaten als chirale Reagentien, und O'Brien stellte detailliert die neueren Anwendungen chiraler Lithiumamidbasen, einschließlich ihrer aus 1,2-Diaminen erhaltenen Derivate, in der asymmetrischen

Synthese dar.<sup>[201]</sup> Weitere neue Publikationen zur Verwendung vicinaler Diamine oder ihrer Derivate in der organischen Synthese sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.<sup>[202–212]</sup>

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Viele Verbindungen, die eine 1,2-Diaminofunktion beinhalten, weisen wichtige biologische Eigenschaften auf. Die Verbindungen können Naturstoffe oder Syntheseprodukte sein; einige von ihnen sind für die Medizin sehr wertvoll. Darüber hinaus finden vicinale Diamine zunehmend Anwendung in der organischen Synthese, als chirale Auxiliare oder Liganden, die besonders auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Synthese von Interesse sind. Wegen der Bedeutung der vicinalen Diamine wurden zahlreiche Methoden zu ihrer Herstellung entwickelt. Jedoch sind nur wenige von ihnen breit anwendbar. Die meisten sind nur für die Herstellung spezieller 1,2-Diamine gut geeignet, wie primärer, sekundärer oder tertiärer Diamine oder von *syn*- oder *anti*-Verbindungen; andere ermöglichen nur die Bildung symmetrischer 1,2-Diamine.

Nach einem allgemeineren Weg zur selektiven Herstellung vicinaler Diamine wird daher noch gesucht. In Anbetracht der aktuellen Entwicklung in der katalytischen enantioselektiven Synthese ist die asymmetrische Diaminierung von Alkenen eine geeignete Lösung für dieses Problem. Darüber hinaus werden möglicherweise noch weitere Methoden entworfen werden, da es – wie aus den vielen, in diesem Übersichtsartikel zusammengefaßten Synthesebeispielen ersichtlich – Organikern diesbezüglich sicher nicht an Einfallsreichtum fehlen wird.

## Anhang: Abkürzungen

acac	Acetylacetonat
aq.	wässrig
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bt	Benzotriazolyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cp	Cyclopentadienyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Hex	Hexyl
cHex	Cyclohexyl
HMPA	Hexamethylphosphortriamid
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
liq.	flüssig
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
Ms	Methansulfonyl
Mt	Mesityl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin

Ns	4-Nitrobenzolsulfonyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
RAMP	( <i>R</i> )-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
salen	<i>N,N'</i> -Bis(salicyliden)ethylendiamin
SAMP	( <i>S</i> )-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
Stien	Stilbendiamin
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
Tosyl	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
Trisyl	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl
Trityl	Triphenylmethyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

*D.L. dankt der Firma Rhône-Poulenc Agro für ein Promotionsstipendium.*

Eingegangen am 1. Juli 1997 [A237]

Übersetzt von Dr. Annett Kreimeyer, Strasbourg

- [1] a) M. A. Eisenberg in *Escherichia coli and Salmonella typhimurium*, Vol. 1 (Hrsg.: F. C. Neidhardt), American Society for Microbiology, Washington, DC, **1987**, S. 544–550; b) A. Marquet, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1249–1252.
- [2] a) T. P. Hettinger, L. C. Craig, *Biochemistry* **1970**, 9, 1224–1232; b) H. Yoshioka, T. Aoki, H. Goko, K. Nakatsu, T. Noda, H. Sakakibara, T. Take, A. Nagata, J. Abe, T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 23, 2043–2046; c) H. Umezawa, K. Maeda, T. Takeuchi, Y. Okami, *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, 19, 200–209; d) M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 838–845; e) S. M. Hecht, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 383–391; f) J. Stubbe, J. W. Kozarich, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1107–1136; g) P. S. Spencer, P. B. Nunn, J. Hugon, A. C. Ludolph, S. M. Ross, D. N. Roy, R. C. Roberston, *Science* **1987**, 237, 517–522; h) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. J. Birch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 256–257, zit. Lit.; i) J. H. Dewar, G. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1962**, 583–585; j) A. F. Bickel, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 65, 1801–1803; k) R. Adams, V. V. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 65, 1803–1805; l) A. F. Bickel, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 65, 1805–1806; m) F. Lambein, N. Schamp, L. Vandendriessche, R. Van Parijs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1969**, 37, 375–382.
- [3] a) M. Bodanszky, N. C. Chaturvedi, J. A. Scozzie, R. K. Griffith, A. Bodanszky, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1969**, 135–138; b) A. Bodanszky, M. Bodanszky, *J. Antibiot. Ser. A* **1970**, 23, 149–154; c) W. K. Hausmann, D. B. Borders, J. E. Lancaster, *ibid.* **1969**, 22, 207–210; d) I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3053–3056; e) M. Fujino, M. Inoue, J. Ueyanagi, A. Miyake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 515–517; f) K. Morimoto, N. Shimada, H. Naganawa, T. Takita, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1615–1618; g) T. Shiroza, N. Ebisawa, K. Furihata, T. Endo, H. Seto, N. Otake, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 865–867; h) S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1458–1463.
- [4] a) R. A. Gardiner, K. L. Rinehart, Jr., J. J. Snyder, H. P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5639–5640; b) P. Kulanthavel, Y. F. Hallock, C. Boros, S. M. Hamilton, W. P. Janzen, L. M. Ballas, C. R. Loomis, J. B. Jiang, B. Katz, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6452–6453.
- [5] E. T. Michalson, J. Szmuszkowicz, *Prog. Drug Res.* **1989**, 33, 135–149.
- [6] Z. Zubovics, L. Toldy, A. Varró, G. Rablóczy, M. Kürthy, P. Dvortsák, G. Jerkovich, E. Tomori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1986**, 21, 370–378.
- [7] J. Szmuszkowicz, P. F. Von Voigtlander, M. P. Kane, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1230–1236.
- [8] a) B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385–386; b) A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* **1987**, 99,

- 632; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 615–624; c) H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger, H. Schönenberger, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 35–44; d) H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1029–1038; e) R. Gust, T. Burgemeister, A. Mannschreck, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2535–2544; f) L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1993**, 53, 2581–2586; g) D.-K. Kim, Y.-W. Kim, H.-T. Kim, K. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 643–646; h) A. R. Khokhar, S. Al-Baker, S. Shamsuddin, Z. H. Siddik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 40, 112–116; i) J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806.
- [9] a) D. J. Gravert, J. H. Griffin, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 820–822; b) K. Sato, M. Chikira, Y. Fujii, A. Komatsu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 625–626; c) C. J. Burrows, S. E. Rokita, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 295–301; d) S. Bhattacharya, S. S. Mandal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2489–2490; e) D. J. Gravert, J. H. Griffin, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4837–4847; f) S. Routier, J.-L. Bernier, M. J. Waring, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2326–2331; g) T. Tanaka, K. Tsurutani, A. Komatsu, T. Ito, K. Iida, Y. Fujii, Y. Nakana, Y. Usui, Y. Fukuda, M. Chikira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 615–629.
- [10] a) L. H. DeRiemer, C. F. Meares, D. A. Goodwin, C. I. Diamanti, *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **1981**, 18, 1517–1534; b) S. Kasina, A. R. Fritzberg, D. L. Johnson, D. Eshima, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1933–1940; c) H. F. Kung, Y.-Z. Guo, C.-C. Yu, J. Billings, V. Subramanyam, J. C. Calabrese, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 433–437; d) A. R. Fritzberg, P. G. Abrams, P. L. Beaumier, S. Kasina, A. C. Morgan, T. N. Rao, J. M. Reno, J. A. Sanderson, A. Srinivasan, D. S. Wilbur, J.-L. Vanderheyden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 4025–4029; e) L. M. Gustavson, T. N. Rao, D. S. Jones, A. R. Fritzberg, A. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5485–5488.
- [11] a) J. A. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, *Nature* **1977**, 267, 495–499; b) S. J. Paterson, L. E. Robson, H. W. Kosterlitz, *Br. Med. Bull.* **1983**, 39, 31–36; c) J. Szmuszkowicz, P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1125–1126; d) G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, A. M. Slater, N. C. J. Stutchbury, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 181–189; e) A. Cowan, D. E. Gmerek, *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, 7, 69–72; f) M. J. Millan, *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, 11, 70–76; g) B. V. Cheney, J. Szmuszkowicz, R. A. Lahti, D. A. Zichi, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1853–1864; h) B. R. de Costa, W. D. Bowen, S. B. Hellewell, C. George, R. B. Rothman, A. A. Reid, J. M. Walker, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1996–2002; i) B. R. de Costa, K. C. Rice, W. D. Bowen, A. Thurkauf, R. B. Rothman, L. Band, A. E. Jacobson, L. Radesca, P. C. Contreras, N. M. Gray, I. Daly, S. Iyengar, D. T. Finn, S. Vazirani, J. M. Walker, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 3100–3110; j) L. Radesca, W. D. Bowen, L. Di Paolo, B. R. de Costa, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3058–3065; k) W. H. Schlichter, A. W. Frahm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 329–332; l) A.-C. Chang, A. E. Takemori, W. H. Ojala, W. B. Gleason, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4490–4498.
- [12] a) S. N. Gacheru, P. C. Trackman, S. D. Calaman, F. T. Greenaway, H. M. Kagan, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 12963–12969; b) R. C. Arrowsmith, K. Carter, J. G. Dann, D. E. Davies, C. J. Harris, J. A. Morton, P. Lister, J. A. Robinson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 755–757; c) S. Thaisrivongs, H. Schostarez, D. T. Pals, S. R. Turner, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1837–1842.
- [13] a) A. E. A. Popter in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 179; b) R. K. Haynes, S. C. Vonwiller in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 4811–4815.
- [14] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49–57.
- [15] a) S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 823–824; b) M. Torneiro, W. C. Still, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8739–8750.
- [16] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581–1590.
- [17] a) M. Kawashima, R. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 2002–2005; b) H. Brunner, H. Schiessling, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 125–126.
- [18] a) P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2677–2680; b) A. Alexakis, P. Mangeney, I. Marek, F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, F. Robert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8288–8290; c) A. Alexakis, P. Mangeney, N. Lensen, J.-P. Tranchier, R. Gosmini, S. Raussou, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 531–534.
- [19] a) D. Cuvinot, P. Mangeney, A. Alexakis, J.-F. Normant, J.-P. Lellouche, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2420–2425; b) A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2431–2434; c) A. Alexakis, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1224–1237; d) A. Alexakis, J. C. Frutos, S. Mutti, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3326–3334; e) R. Hulst, N. Koen de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699–708; f) P. G. Devitt, M. C. Mitchell, J. M. Weetman, R. J. Taylor, T. P. Kee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2039–2044.
- [20] a) R. Fulwood, D. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 57–64; b) B. Staubach, J. Buddrus, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1443–1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1344–1346.
- [21] T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4111–4119.
- [22] a) S. Hanessian, D. Delorme, S. Beaudoin, Y. Leblanc, *J. Org. Chem.* **1984**, 106, 5754–5756; b) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13837–13866; c) S. Hanessian, Y. L. Bennani, D. Delorme, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6461–6464; d) S. Hanessian, Y. L. Bennani, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6465–6468; e) S. Hanessian, S. Beaudoin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7655–7658; f) V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 499–502.
- [23] a) H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von-Scherner, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 898–899; b) G. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2354–2356; c) R. Amoroso, G. Cardillo, P. Sabatino, C. Tomasini, A. Trerè, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5615–5619; d) G. Cardillo, A. De Simone, L. Gentilucci, P. Sabatino, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5051–5054; e) G. Cardillo, S. Casolari, L. Gentilucci, C. Tomasini, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1939–1941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1848–1849; f) G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini, M. P. V. Castejon-Bordas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 755–762; g) G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6953–6956; h) B. M. Trost, M. A. Ceshi, B. König, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1562–1564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1486–1489.
- [24] K. Königsberg, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2347–2354.
- [25] a) S. G. Davies, A. A. Mortlock, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1001–1004; b) S. G. Davies, A. A. Mortlock, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1117–1120.
- [26] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209–1216.
- [27] E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4976–4977.
- [28] E. J. Corey, C. P. Decicco, R. C. Newbold, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5287–5290.
- [29] E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2857–2860.
- [30] E. J. Corey, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4026–4028.
- [31] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493–5495.
- [32] E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5495–5496.
- [33] a) A. Alexakis, N. Lensen, J.-P. Tranchier, P. Mangeney, J. Feneau-Dupont, J. P. Declercq, *Synthesis* **1995**, 1038–1050; b) A. Alexakis, N. Lensen, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1171–1174; c) A. Alexakis, N. Lensen, J.-P. Tranchier, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4563–4565.
- [34] a) A. Alexakis, T. Kanger, P. Mangeney, F. Rose-Munch, A. Perrotey, E. Rose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 47–50; b) P. Mangeney, R. Gosmini, S. Raussou, M. Commerçon, A. Alexakis, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1877–1888; c) A. Alexakis, R. Sedrani, J.-F. Normant, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 283–286; d) M. Commerçon, P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 287–290; e) A. Alexakis, R. Sedrani, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 345–348.
- [35] S. Kanemasa, T. Hayashi, J. Tanaka, H. Yamamoto, T. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4473–4481.
- [36] A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497–526.
- [37] K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541–549.
- [38] a) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455–1460; b) L. Colombo, C. Gennari, G.

- Poli, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2725–2727; c) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *Chem. Lett.* **1987**, 65–68; d) E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5233–5236; e) K. Soai, S. Niwa, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 41, 4841–4842; f) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645–5648; g) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1657–1660; h) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7095–7098; i) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691–5700; j) M. Asami, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1991**, 685–688.
- [39] a) M. J. Rozema, S. AchyuthaRao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956–1958; b) P. Knochel, W. Brieden, M. J. Rozema, C. Eisenberg, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5881–5884; c) S. Berger, F. Langer, C. Lutz, P. Knochel, T. A. Mobley, C. K. Reddy, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1603–1605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1496–1498.
- [40] a) Y. Belokon, N. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, S. Orlova, V. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 851–855; b) Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14327–14338.
- [41] a) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247–4252; b) S. Kobayashi, T. Kawasuji, N. Mori, *Chem. Lett.* **1994**, 217–220; c) M. Muraoka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 337–338.
- [42] H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 305–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 312–313.
- [43] a) J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 741–742; b) E. J. Corey, R. Naef, F. J. Hannon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7114–7116; c) B. E. Rossiter, M. Eguchi, A. E. Hernández, D. Vickers, J. Medich, J. Marr, D. Heinis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3973–3976; d) B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernández, D. Vickers, E. Fluckiger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, 49, 965–986.
- [44] T. Mukaiyama, A. Ikegawa, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1981**, 165–168.
- [45] a) E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7938–7939; b) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1992**, 71, 30–37; c) D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7027–7030.
- [46] a) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2575–2578; b) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Shibasaki, M. Ohno, N. Imai, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12013–12026; c) N. Imai, K. Sakamoto, H. Takahashi, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7045–7048.
- [47] a) N. Imai, K. Sakamoto, M. Maeda, K. Kouge, K. Yoshizane, J. Nokami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1423–1426; b) S. E. Denmark, B. L. Christenson, D. M. Coe, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2215–2218; c) S. E. Denmark, B. L. Christenson, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2219–2222.
- [48] T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 35–38.
- [49] a) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5483–5485; b) E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 891–900.
- [50] a) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1–26; b) K. Koga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1487–1492; c) N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 691–694.
- [51] a) M. Asami, *Chem. Lett.* **1984**, 829–832; b) M. Asami, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 5803–5806; c) M. Asami, H. Kirihaara, *Chem. Lett.* **1987**, 389–392; d) M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1402–1408.
- [52] a) D. Bhuniya, V. K. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 375–385; b) D. Bhuniya, A. DattaGupta, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2847–2850; c) D. Bhuniya, A. DattaGupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6108–6113.
- [53] a) M. Asami, T. Ishizaki, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 793–796; b) M. Asami, T. Suga, K. Honda, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6425–6428; c) T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8195–8198; d) J. P. Tierney, A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1019–1022.
- [54] A. J. Blake, S. M. Westaway, N. S. Simpkins, *Synlett* **1997**, 919–920.
- [55] a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2309–2320; b) Übersichtsartikel: T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 189–214.
- [56] a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801–2803; b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063–7064; c) L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320–4323; d) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345–7348; e) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1055–1058; f) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266; g) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 481–494; h) T. Kuroki, T. Hamada, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1995**, 339–340; i) M. F. Hentemann, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5615–5618.
- [57] I. F. Vankellecom, D. Tas, R. F. Parton, V. Van de Vyver, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1445–1447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1346–1348.
- [58] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327.
- [59] a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547; b) S. Hanessian, P. Meffre, M. Girard, S. Beaudoin, J.-Y. Saccéau, Y. Bennani, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1991–1993; c) E. J. Corey, P. DaSilva Jardine, S. Vigil, P.-W. Yuen, R. D. Connel, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9243–9244; d) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6213–6215; e) K. Tomioka, M. Nakajima, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 573–576; f) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1741–1744; g) M. Nakajima, K. Tomioka, K. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10793–10806; h) M. Nakajima, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10807–10816; i) K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4021–4024; j) M. Hiramata, T. Oishi, S. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 665–666; k) T. Oishi, M. Hiramata, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5834–5835; l) T. Oishi, K.-I. Iida, M. Hiramata, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3573–3576; m) M. Tokles, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3951–3954.
- [60] T. Sato, Y. Goto, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4111–4112.
- [61] T. Mukaiyama, K. Tomimori, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **1985**, 813–816.
- [62] a) T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2309–2311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2145–2147; b) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1996**, 737–738; c) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1996**, 1081–1082; d) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 493–494.
- [63] Übersichtsartikel: R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
- [64] a) J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1996**, 15, 1087–1089; b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521–2522; c) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285–288; d) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562–7563; e) P. Gamez, B. Dunjic, M. Lemaire, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5196–5197; f) R. ter Halle, A. Bréheret, E. Schulz, C. Pinel, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2101–2108; g) P. Krasik, H. Alper, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4347–4354; h) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738–8739.
- [65] Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1172–1174.
- [66] a) B. M. Trost, R. C. Bunt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 70–73; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 99–102; b) B. M. Trost, S. Tanimori, P. T. Dunn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2735–2736; c) B. M. Trost, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3037–3038; d) B. M. Trost, L. Li, S. D. Guile, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8745–8747; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327–9343; f) B. M. Trost, *Isr. J. Chem.* **1997**, 37, 109–118.
- [67] a) T. Morimoto, K. Tachibana, K. Achiwa, *Synlett* **1997**, 783–785; b) H. Tye, D. Smyth, C. Eldred, M. Wills, *Chem. Commun.* **1997**, 1053–1054.
- [68] a) L. E. Martínez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897–5898; b) J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 389–390; c) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924–10925.

- [69] a) K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1986**, 1483–1486; b) M. Palucki, P. Hanson, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7111–7114; c) K. Noda, N. Hosoya, K. Yanai, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1887–1890; d) K. Imagawa, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1995**, 335–336.
- [70] S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 300–303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 288–290.
- [71] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936–938.
- [72] a) G. T. Morgan, W. J. Hickinbottom, *J. Soc. Chem. Ind. London* **1924**, 43, 307–310; b) F. P. Dwyer, F. L. Garvan, A. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 290–294; c) R. G. Asperger, C. F. Liu, *Inorg. Chem.* **1965**, 4, 1492–1494; d) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1992**, 71, 22–29; e) K. Saigo, N. Kubota, S. Takebayashi, M. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 931–932; f) E. J. Corey, D.-H. Lee, S. Sarshar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 3–6; g) I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Commun.* **1996**, 2471–2472.
- [73] M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, 39, 703–731.
- [74] V. G. Aranda, J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1974**, 504–505.
- [75] a) J. Barluenga, L. Alonso-Cires, G. Asensio, *Synthesis* **1979**, 962–964; b) J. Barluenga, F. Aznar, M. C. S. de Mattos, W. B. Kover, S. Garcia-Granda, E. Pérez-Carreño, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2930–2932.
- [76] a) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225–2228; b) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163–166.
- [77] A. Chong, K. Oshima, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3420–3426.
- [78] a) P. N. Becker, M. A. White, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5676–5677; b) P. N. Becker, R. G. Bergman, *Organometallics* **1983**, 2, 787–796.
- [79] W. E. Fristad, T. A. Brandvold, J. R. Peterson, S. R. Thompson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3647–3649.
- [80] R. M. Moriarty, J. S. Khosrowshahi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2809–2812.
- [81] S. Ghomi, D. E. Orr, *Chem. Ind.* **1983**, 928.
- [82] W. Zhang, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1711–1714.
- [83] a) K. B. Sharpless, S. P. Singer, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2504–2506; b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373–6374; c) M. Bruncko, T.-A. V. Khuong, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 453–455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 454–456.
- [84] a) H. Natsugari, R. R. Whittle, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7867–7872; b) H. Natsugari, E. Turos, S. M. Weinreb, R. J. Cvetovich, *Heterocycles* **1987**, 25, 19–24.
- [85] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, S. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765–5780.
- [86] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968–1970.
- [87] a) G. Li, H. T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451–453; b) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1406–1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1308–1309.
- [88] D. Pini, A. Iuliano, C. Rosini, P. Salvadori, *Synthesis* **1990**, 1023–1024.
- [89] a) B. B. Lohray, J. R. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 95–97; b) R. Oi, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 999–1002; c) P. F. Richardson, L. T. J. Nelson, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9241–9244.
- [90] a) J. Skarzewski, A. Gupta, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1861–1867; b) C.-C. Lim, K. F. Mok, K. Y. Sim, P.-H. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2045–2050; c) M. G. Scaros, P. K. Yonan, S. A. Laneman, P. N. Fernando, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1501–1506.
- [91] a) J. Altman, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 91–100; b) J. Altman, D. Ben-Ishai, W. Beck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 887–894; c) T. Oishi, M. Hiram, L. R. Sita, S. Masamune, *Synthesis* **1991**, 789–792; d) U. Schmidt, K. Mundinger, B. Riedl, G. Haas, R. Lau, *Synthesis* **1992**, 1201–1202; e) K. Burgess, D. S. Linthicum, H. Shin, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 975; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 907–909; f) K. Burgess, J. Ibarzo, D. S. Linthicum, D. H. Russell, H. Shin, A. Shitangkoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1556–1564; g) Q. Li, D. T. W. Chu, K. Raye, A. Claiborne, L. Seif, B. Macri, J. J. Plattner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8391–8394.
- [92] J.-R. Choi, S. Han, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6469–6472.
- [93] F. Demirci, A. H. Haines, C. Jia, D. Wu, *Synthesis* **1996**, 189–191.
- [94] S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3341–3347.
- [95] a) G. Kokotos, T. Markidis, V. Constantinou-Kokotou, *Synthesis* **1996**, 1223–1226; b) G. Kokotos, V. Constantinou-Kokotou, E. del Olmo Fernandez, I. Toth, W. A. Gibbons, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 961–964.
- [96] F. M. Rossi, E. T. Powers, R. Yoon, L. Rosenberg, J. Meinwald, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10279–10286.
- [97] R. K. Dieter, N. Deo, B. Lagu, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1663–1671.
- [98] G. Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8424–8427.
- [99] a) P. O'Brien, P. Poumellec, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5619–5622; b) S. E. de Sousa, P. O'Brien, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4885–4888; c) S. E. de Sousa, P. O'Brien, P. Poumellec, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2613–2618; d) S. E. de Sousa, P. O'Brien, P. Poumellec, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1483–1492.
- [100] Q. Liu, A. P. Marchington, N. Boden, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 511–525.
- [101] S.-J. Wey, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1905–1908.
- [102] G. M. Taylor, S. J. Baker, A. Gedney, D. J. Pearson, G. E. M. Sibley, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1297–1300.
- [103] M. J. Fazio, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4889–4893.
- [104] a) A. M. Warshawsky, M. V. Patel, T.-M. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6439–6440; b) L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7105–7109.
- [105] a) H. Kohn, S.-H. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4106–4108; b) S.-H. Jung, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2931–2943; c) S.-H. Jung, H. Kohn, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 399–402.
- [106] a) K. Osowska-Pacewicz, A. Zwierzak, *Synthesis* **1990**, 505–508; b) K. Osowska-Pacewicz, A. Zwierzak, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4717–4725.
- [107] a) B. S. Orlek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1699–1702; b) B. S. Orlek, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4045–4048.
- [108] a) K. Stingl, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 243–250; b) A. Benalil, B. Carboni, M. Vaultier, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8177–8194; c) A. Valasinas, B. Frydman, H. C. Friedmann, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2158–2160; d) P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggolini, D. Lollar, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5936–5938.
- [109] a) E. G. Kemp in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 469–513; b) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599–619; c) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 11, 1693–1715.
- [110] H. Bestian, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed.* 1958–, Vol. E11/2, S. 250–251.
- [111] a) D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1211–1214; b) J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4881–4884; c) B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2623–2626.
- [112] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328–5329.
- [113] G. Swift, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 511–517.
- [114] A. Hassner, C. Heathcock, *Tetrahedron* **1964**, 20, 1037–1042.
- [115] R. J. Parry, M. G. Kunitani, O. I. Viele, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 321–322.
- [116] a) K. Nakajima, T. Tanaka, K. Morita, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 283–284; b) H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiß, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5021–5024; c) W. Chamchaang, A. R. Pinhas, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2531–2533.
- [117] M. Egli, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 220–230.
- [118] M. Meguro, N. Asao, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7395–7398.

- [119] N. A. J. M. Sommerdijk, P. J. J. A. Buynsters, H. Akdemir, D. G. Geurts, R. J. M. Nolte, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4955–4960.
- [120] J. Legters, J. G. H. Willems, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 59–68.
- [121] W.-H. Leung, M.-T. Yu, M.-C. Wu, L.-L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 891–892.
- [122] T. Kuroki, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1995**, 337–338.
- [123] a) A. Duréault, I. Tranchepain, C. Greck, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3341–3344; b) A. Duréault, I. Tranchepain, J.-C. Depezay, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324–5330.
- [124] D. Tanner, C. Birgersson, H. K. Dhaliwal, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1903–1906.
- [125] K. Fuji, T. Kawabata, Y. Kiryu, Y. Sugiura, *Heterocycles* **1996**, *42*, 701–722.
- [126] P. E. Maligres, M. M. See, D. Askin, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5253–5256.
- [127] P. Gmeiner, E. Hummel, *Synthesis* **1994**, 1026–1028.
- [128] A. J. Burke, S. G. Davies, C. J. R. Hedgecock, *Synlett* **1996**, 621–622.
- [129] a) E. Fernández-Megía, M. M. Paz, F. J. Sardina, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7643–7652; b) E. Fernández-Megía, F. J. Sardina, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 673–676.
- [130] a) B. R. Baker, M. V. Querry, S. F. Safir, S. Bernstein, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 138–154; b) B. R. Baker, M. V. Querry, W. L. McEwen, S. Bernstein, S. R. Safir, L. Dorfman, Y. Subbarow, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 186–198; c) E. J. Moriconi, W. C. Crawford, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 370–378; d) P. N. Confalone, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 135–139; e) A. Fliri, K. Hohenlohe-Oehringen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 607–613; f) P. J. Dunn, R. Häner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5017–5025; g) J. Deng, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2261–2264; h) R. K. Olsen, W. J. Hennen, R. B. Wardle, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4605–4611.
- [131] a) H. Stetter, V. Löhr, A. Simos, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 999–1004; b) L. A. Paquette, L. D. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1561–1566; c) P. Dallemagne, O. Tembo, S. Rault, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 98–103; d) P. Dallemagne, S. Rault, M. Cugnon-de Sévricourt, M. Robba, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1637–1642; e) M. H. Wu, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1693–1696.
- [132] E. Bruni, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1679–1682.
- [133] R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, G. R. Longarela, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9281–9284.
- [134] a) J. Gonda, A.-C. Helland, B. Ernst, D. Bellus, *Synthesis* **1993**, 729–733; b) A. M. Doherty, B. E. Kornberg, M. D. Reily, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 795–798.
- [135] M. T. Reetz, D. Röhrig, K. Harms, G. Frenkling, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8765–8768.
- [136] P. L. Southwick, J. E. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6222–6230.
- [137] a) M. L. Morris, M. A. Sturgess, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 43–46; b) M. A. Sturgess, D. J. Yarberry, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4743–4746.
- [138] D. Enders, J. Wiedemann, *Synthesis* **1996**, 1443–1450.
- [139] D. Lucet, L. Toupet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2682–2683.
- [140] K. Imagawa, E. Hata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1996**, 291–292.
- [141] R. Duschinsky, L. A. Dolan, L. O. Randall, G. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3150.
- [142] W. J. Gensler, M. W. Hu, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3848–3853.
- [143] G. Fraenkel, P. Pramanik, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1314–1316.
- [144] a) S. P. Gupta, S. S. Chatterjee, P. C. Jain, N. Anand, *Synthesis* **1974**, 660–661; b) T. E. D'Ambra, K. G. Estep, M. R. Bell, M. A. Eissens-tat, K. A. Joseph, S. J. Ward, D. A. Haycock, E. R. Baizman, F. M. Casiano, N. C. Beglin, S. M. Chippari, J. D. Grego, R. K. Kullnig, G. T. Daley, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 124–135.
- [145] a) I. Gómez-Monterrey, M. J. Domínguez, R. González-Muñiz, J. R. Harto, M. T. García-López, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1089–1092; b) M. Martín-Martínez, M. T. García-López, R. González-Muñiz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2187–2190.
- [146] B. I. Glänzer, Z. Györgydeák, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 343–369.
- [147] a) G. F. Hennion, J. E. Reardon, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2819–2822; b) M. Villacampa, M. Martínez, G. González-Trigo, M. M. Söllhuber, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1885–1895.
- [148] W. J. Greenlee, P. L. Allibone, D. S. Perlow, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 434–442.
- [149] M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, M. Hübel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103–106.
- [150] a) S. Laschat, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829–2838; b) S. Laschat, *Liebigs Ann.* **1997**, 1–11.
- [151] M. T. Reetz, M. Hübel, R. Jaeger, R. Schwickardi, R. Goddard, *Synthesis* **1994**, 733–738.
- [152] a) J. Zhu, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5137–5140; b) J. Royer, H.-P. Husson, *Janssen Chim. Acta* **1993**, *11*, 3–8.
- [153] a) A. Dondoni, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, V. Bertolasi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1731–1733; b) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1813–1816; c) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahe-dron: Asymmetry* **1998**, *9*, 629–646; d) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381–2401; e) J.-N. Denis, S. Tcherchian, A. Tomassini, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5503–5506.
- [154] a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, F. Cabré, C. Cuevas, S. Munt, J. M. Odriozola, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2725–2728; b) C. Palomo, F. P. Cossío, C. Cuevas, B. Lecea, A. Mielgo, P. Román, A. Luque, M. Martínez-Ripoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360–9369.
- [155] S. Shatzmiller, S. Bercovici, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1005–1009.
- [156] N. De Kimpe, L. D'Hondt, *Synthesis* **1993**, 1013–1017.
- [157] a) D. Enders, R. Schiffers, *Synthesis* **1996**, 53–58; b) D. Enders, E. Chelain, G. Raabe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299–306; c) Übersicht über die Verwendung von SAMP und RAMP: D. Enders, M. Klatt in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 178–182.
- [158] a) G. Buono, C. Triantaphylides, G. Peiffer, F. Petit, *Synthesis* **1982**, 1030–1033; b) H. Brunner, M. Schmidt, G. Unger, H. Schönen-berger, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1985**, *20*, 509–512.
- [159] E. Zang, P. J. Sadler, *Synthesis* **1997**, 410–412.
- [160] a) F. Vergne, D. J. Aitken, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6071–6075; b) F. Vergne, K. Partogyan, D. J. Aitken, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2421–2428.
- [161] F. Effenberger, A. Kremser, U. Stelzer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 607–618.
- [162] D. M. Stout, L. A. Black, W. L. Matier, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5369–5373.
- [163] W. L. Neumann, M. M. Rogic, T. J. Dunn, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5865–5868.
- [164] G. Alvaro, F. Grepioni, D. Savoia, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4180–4182.
- [165] K. Bambridge, M. J. Begley, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3391–3394.
- [166] D. Enders, M. Meiers, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2261–2263.
- [167] A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, C. Fu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3209–3213.
- [168] M. H. Nantz, D. A. Lee, D. M. Bender, A. H. Roohi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6653–6657.
- [169] M. Shimizu, M. Kamei, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8607–8610.
- [170] a) A. Dornow, K. J. Fust, H. D. Jordan, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2124–2137; b) H. S. Broadbent, E. L. Allred, L. Pendleton, C. W. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 189–193.
- [171] a) C. Dell'Erba, A. Mele, M. Novi, G. Petrillo, P. Stagnaro, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4407–4418; b) C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, D. Spinelli, C. Tavani, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3313–3326.
- [172] Übersichtsartikel: a) F. H. van der Steen, G. van Koten, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503–7524; b) J. Backes, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed.* 1952–, Vol. E16b, **1991**, S. 31–288.
- [173] J. R. Belletini, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7959–7962.
- [174] D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3787–3790.
- [175] a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, C. Cuevas, A. Mielgo, R. Galarza, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9027–9030; b) C. Palomo, J. M. Aizpurua, R. Galarza, A. Mielgo, *Chem. Commun.* **1996**, 633–634.



- [176] G. Lawton, C. J. Moody, C. J. Pearson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 754–756.
- [177] J. Altman, M. Grinberg, M. Wilchek, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 339–343.
- [178] a) A. Padwa, W. Bergmark, D. Pashayan, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2653–2660; b) H. Tanaka, T. Nakahara, H. Dhimane, S. Torii, *Synlett* **1989**, 51–52.
- [179] a) C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2215–2231; b) C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1999–2021; c) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257; d) M. Periasamy, M. R. Reddy, J. V. B. Kanth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4767–4770.
- [180] a) J. G. Smith, I. Ho, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 653–656; b) E. von Angerer, G. Egginger, G. Kranzfelder, H. Bernhauer, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 832–837; c) E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3152–3154; d) E. J. Enholm, D. C. Forbes, D. P. Holub, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 981–987; e) T. Imamoto, S. Nishimura, *Chem. Lett.* **1990**, 1141–1142; f) N. Kalyanam, G. Venkateswara Rao, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1647–1648; g) B. Baruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6747–6750; h) H. Tanaka, H. Dhimane, H. Fujita, Y. Ikemoto, S. Torii, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3811–3814; i) J. M. Aurrecoechea, A. Fernandez-Acebes, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4763–4766; j) K. Takaki, Y. Tsubaki, S. Tanaka, F. Beppu, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1990**, 203–204; k) S. V. Pansare, M. G. Malusare, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2859–2862.
- [181] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1496–1502.
- [182] a) T. Shono, N. Kise, H. Oike, M. Yoshimoto, E. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 38, 5559–5562; b) N. Kise, H. Oike, E. Okazaki, M. Yoshimoto, T. Shono, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3980–3992.
- [183] M. Shimizu, T. Iida, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1995**, 609–610.
- [184] N. Taniguchi, M. Uemura, *Synlett* **1997**, 51–53.
- [185] E. Pfammatter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1323–1336.
- [186] J. Akester, J. Cui, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 431–434.
- [187] D. S. Jones, A. Srinivasan, S. Kasina, A. R. Fritzberg, D. W. Wilkening, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1940–1943.
- [188] H. Ahlbrecht, C. Schmitt, *Synthesis* **1994**, 719–722.
- [189] N. Kise, K. Kashiwagi, M. Watanabe, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 428–429.
- [190] Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3757–3758.
- [191] A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, C. Guerrero-Strachan, M. Alonso, M. Martínez-Ripoll, I. André, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2316–2317.
- [192] C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáky, B. Colmenero, M. L. Quiroga, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2478–2482.
- [193] P. Saranavan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 167–170.
- [194] H. Han, J. Yoon, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2045–2048.
- [195] E. J. Corey, F. N. M. Kühnle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8631–8634.
- [196] a) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3333–3336; b) S. Talukdar, A. Banerji, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3468–3470.
- [197] a) M. B. Gravestock, D. W. Knight, S. R. Thornton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 169; b) K. E. Bell, M. P. Coogan, M. B. Gravestock, D. W. Knight, S. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8545–8548.
- [198] H. Adams, J. C. Anderson, S. Peace, A. M. K. Pennell, *J. Org. Chem.*, eingereicht.
- [199] D. Alker, L. M. Harwood, C. E. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 475–478.
- [200] Y. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161–3195.
- [201] P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1439–1457.
- [202] Chirale Aminale, die sich von C<sub>2</sub>-symmetrischen 1,2-Diaminen ableiten, wurden in der stereoselektiven konjugierten Addition von Aryllithiumreagentien eingesetzt: L. F. Frey, R. D. Tillyer, A.-S. Caille, D. M. Tschaen, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3120–3124.
- [203] Enantioselektive Alkylierung von Aldehyden oder Iminen in Gegenwart von Liganden, die von 1,2-Diaminen abgeleitet wurden: a) T. Suzuki, Y. Hirokawa, K. Ohtake, T. Shibata, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 4033–4040; b) A. Corruble, J.-Y. Valnot, J. Maddaluno, Y. Prigent, D. Davoust, P. Duhamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10042–10048; c) C. Lutz, V. Lutz, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6385–6402.
- [204] Enantioselektive Deprotonierung von Epoxiden oder Ketonen: a) A. Z.-Q. Khan, R. W. de Groot, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1223–1229; b) M. Toriyama, K. Sugawara, M. Shindo, N. Tokutake, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 567–570.
- [205] 1,2-Diaminliganden bei asymmetrischen Wasserstoffübertragungen: a) S. Inoue, K. Nomura, S. Hashiguchi, R. Noyori, Y. Izawa, *Chem. Lett.* **1997**, 957–958; b) M. Bernard, V. Guiral, F. Delbecq, F. Fache, P. Sautet, M. Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1441–1446; c) E. Breyse, C. Pinel, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 897–900; d) R. ter Halle, E. Schulz, M. Lemaire, *Synlett* **1997**, 1257–1258.
- [206] Chirale Phosphinamide, von denen einige aus 1,2-Diaminen erhalten wurden, wurden als Katalysatoren in der asymmetrischen Reduktion von Ketonen mit Boran untersucht: B. Burns, N. P. King, H. Tye, J. R. Studley, M. Gamble, M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1027–1038.
- [207] Asymmetrische Acylierung von meso-Diolen in Gegenwart eines chiralen 1,2-Diamins: T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 397–400.
- [208] Palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung: a) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2749–2751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2635–2637; b) T. Constantieux, J.-M. Brunel, A. Labande, G. Buono, *Synlett* **1998**, 49–50; c) I. C. F. Vasconcelos, G. K. Anderson, N. P. Rath, C. D. Spilling, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 927–935.
- [209] Kinetische Racematspaltung von Allenen mit einem [Mn<sup>III</sup>(salen)]-Komplex als Katalysator: Y. Noguchi, H. Takiyama, T. Katsuki, *Synlett* **1998**, 543–545.
- [210] Enantioselektive Umlagerung, die durch ein C<sub>2</sub>-symmetrisches Bislithiumamid vermittelt wird: S. E. Gibson (née Thomas), P. Ham, G. R. Jefferson, *Chem. Commun.* **1998**, 123–124.
- [211] Asymmetrische Synthese von cyclischen Ethern durch Umlagerung von Oxonium-Yliden in Gegenwart eines chiralen Bisamins: J. S. Clark, M. Fretwell, G. A. Whitlock, C. J. Burns, D. N. A. Fox, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 97–100.
- [212] Asymmetrische katalytische Metallo-En-Reaktionen in Gegenwart von chiralen Liganden, darunter Bisamiden, die aus Diaminen erhalten wurden: W. Oppolzer, D. L. Kuo, M. W. Hutzinger, R. Léger, J.-O. Durand, C. Leslie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 6213–6216.