

Enantioselektive, durch chirale Lewis-Säuren katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Carbonylverbindungen und Iminen. Ein Gemälde der dänischen Künstlerin Jo Dam Kærgaard bildet den Hintergrund für eine Übersicht über die beschriebenen Reaktionen und die zugehörigen Katalysatoren.

Katalytische asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Carbonylverbindungen und Iminen

Karl Anker Jørgensen*

Die asymmetrische Katalyse ist für Chemiker eine Herausforderung: Wie kann man Katalysatoren für die Synthese optisch aktiver Verbindungen entwickeln? Dieser Aufsatz gibt dem Leser einen Überblick über die Entwicklung der asymmetrischen katalytischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Carbonylverbindungen und Iminen. Die Diels-Alder-Reaktion hat seit ihrer Entdeckung eine intensive Weiterentwicklung erfahren und ist für Chemiker in der Synthese, der Physikalischen und der Theoretischen Chemie von grundlegender Bedeutung. Sie hat verschiedene Entwicklungsstufen durchlaufen, und nun – zu Beginn des 21. Jahrhunderts – stehen katalytische Diels-Alder-Reaktionen im Zentrum des Interesses. Die Synthese zahlreicher Verbindungen, die für unsere Gesellschaft von Bedeutung sind, beruht auf Cycloadditionen von Carbo-

nylverbindungen und Iminen. Zwischen den Reaktionen von Carbonylverbindungen und denen von Iminen gibt es mehrere Parallelen, die allerdings zu verschwinden beginnen, wenn man sich auf das Gebiet der katalytischen Reaktionen begibt. Warum? Im Hinblick auf den Mechanismus bestehen zwar einige Ähnlichkeiten, aber die Entwicklung von Synthesen unter Verwendung katalytischer enantioselektiver Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Iminen hinkt der Synthese von Carbonylverbindungen mehrere Jahre hinterher. Für Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Carbonylverbindungen gibt es eine Reihe chiraler Katalysatoren, und bei der Entwicklung enantioselektiver Reaktionen von nichtaktivierten und aktivierten Carbonylverbindungen wurden große Fortschritte erzielt. Dagegen befindet sich die Entwicklung katalytischer

enantioselektiver Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Iminen noch in der Anfangsphase, und es sind nur wenige katalytische Reaktionen beschrieben. In diesem Aufsatz werden die wichtigsten Entwicklungen zusammengefasst und synthetische sowie mechanistische Aspekte der durch chirale Lewis-Säuren katalysierten enantioselektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Carbonylverbindungen diskutiert. Bei den Iminen werden zunächst die durch Lewis-Säuren katalysierten diastereo-selektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von chiralen Substraten und danach katalytische enantioselektive Reaktionen behandelt.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse

- Carbonylverbindungen • Diels-Alder-Reaktionen • Imine • Reaktionsmechanismen • Synthesemethoden

1. Einleitung

Seit ihrer Entdeckung im Jahr 1928 durch Otto Diels und Karl Alder^[1] ist die Diels-Alder(DA)-Reaktion in der Organischen Chemie ein Eckpfeiler beim Aufbau sechsgliedriger Ringe. Die verschiedenen Arten der DA-Reaktion wurden stetig weiterentwickelt, ihre Anwendungsbreite in der Chemie ist gewaltig. Die Anwendung von DA-Reaktionen umfasst wissenschaftlich und industriell interessante

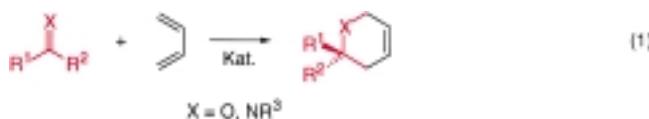
Verbindungen, mehrere für unsere Gesellschaft bedeutende Substanzen werden mit dieser Methode hergestellt.

In den letzten fünfzig Jahren erlebte die DA-Reaktion zwei wichtige Entwicklungen: Mit der Einführung der Theorie von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie erregten synthetische und mechanistische Aspekte von DA-Reaktionen – basierend auf den Woodward-Hoffmann-Regeln – in den sechziger und siebziger Jahren beträchtliche Aufmerksamkeit.^[2] In den letzten beiden Jahrzehnten richtete sich das Interesse auf die Entwicklung und die Anwendung von DA-Reaktionen, die zu optisch aktiven Verbindungen führen, weil diese Reaktionen meist einfach durchzuführen sind und im Allgemeinen hochregio- und diastereoselektiv verlaufen. Außerdem kann eine DA-Reaktion bis zu vier neue Chiralitätszentren liefern. Ihre Möglichkeiten bei der Synthese optisch aktiver Verbindungen werden mit der enantioselektiven und

[*] Prof. Dr. K. A. Jørgensen
Center for Metal Catalyzed Reactions
Department of Chemistry, Aarhus University
8000 Aarhus C (Dänemark)
Fax: (+45) 86-19-61-88
E-mail: kaj@kemi.au.dk

besonders der durch chirale Lewis-Säure-Komplexe katalysierten Variante noch gesteigert.^[3]

Dieser Aufsatz konzentriert sich auf die katalytischen asymmetrischen Hetero-Diels-Alder(HDA)-Reaktionen von Carbonylverbindungen und Iminen mit konjugierten Dienen [Gl. (1)].



Es gibt zwei Hauptstrategien, um bei asymmetrischen HDA-Reaktionen die absolute Konfiguration des Produkts zu steuern: 1. die Verwendung eines Dienls und/oder Dienophils mit chiraler Hilfsgruppe und 2. der Einsatz eines chiralen Katalysators. Der effizienteste und wirtschaftlichste Zugang zu enantioselektiven Reaktionen besteht wahrscheinlich in der Verwendung eines chiralen Katalysators. Diese Methode ermöglicht die direkte Bildung chiraler Verbindungen aus achiralen Substraten unter milden Bedingungen und erfordert weniger als die stöchiometrische Menge der chiralen Substanz. Für katalytische enantioselektive HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen und Iminen muss eine chirale Lewis-Säure an die Carbonyl- oder die Imingruppe koordinieren. Dadurch wird das Substrat aktiviert und eine chirale Umgebung aufgebaut, die die Annäherung eines Dienls an das Substrat von der sterisch weniger gehinderten Seite erzwingt und so die Enantioselektivität der Reaktion induziert.

Das Design eines chiralen Lewis-Säure-Katalysators für eine Reaktion verlangt die Berücksichtigung vieler Parameter: Das Substrat sollte eine bestimmte Reaktivität haben und ein Metall koordinieren können. Die Wahl des Metalls in Kombination mit einem chiralen Liganden ist besonders wichtig. Ferner müssen die Lewis-Acidität, die Struktureigenschaften des Metallkomplexes und die elektronischen und strukturellen Eigenschaften des chiralen Liganden berücksichtigt werden.

Breite Anwendung finden oxophile Metalle wie die Hauptgruppenelemente Aluminium und Bor, die harten frühen Übergangsmetalle Titan und Zirconium sowie einige Lanthanoide in Kombination mit chiralen Liganden, die Sauerstoff als koordinierende Atome enthalten. Zu den am häufigsten verwendeten Liganden dieses Typs gehören die

1,1'-Binaphthol(BINOL)- und $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol(TADDOL)-Derivate. Die hohe Oxophilie der Metalle kann allerdings zu Problemen, z. B. einer Aggregation, und damit zur Desaktivierung des Katalysators führen. Einen Liganden so zu entwickeln, dass die Katalysatoraggregation verhindert wird, ist Gegenstand derzeitiger Forschungen und beinhaltet die Einführung einer sterisch anspruchsvollen Gruppe im Bereich der Sauerstoffatome, die Verknüpfung monomerer Katalysatoren mit einem Polymer und die Synthese starrer polymerer chiraler Katalysatoren. Chirale Liganden, die Stickstoff als koordinierende Atome enthalten, sind gegenüber harten und weichen Metallen sehr flexibel. Liganden mit Phosphor als koordinierenden Atomen, z.B. die 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl(BINAP)-Derivate, sind weiche Liganden, die in Kombination mit weichen Metallen wie Kupfer(I) sehr erfolgreich eingesetzt wurden.

Die Entdeckung und Entwicklung eines hocheffizienten Katalysatorsystems beruht auf der Kenntnis der möglichen reaktiven Zwischenstufen und nicht zuletzt auf einem umfangreichen Screening. Die konformativen Präferenzen des Substrat-Lewis-Säure-Komplexes sind die Ursache für das stereochemische Ergebnis einer Reaktion. Um die asymmetrische Induktion zu verstehen, muss man die Struktur und die relative Reaktivität des/der in der Reaktionslösung gebildeten Substrat-Lewis-Säure-Komplexe/s kennen. Manchmal können auch Lösungsmittel und/oder Additive die Konfiguration der Produkte erheblich beeinflussen, da sie ebenfalls an die Lewis-Säure koordinieren und so die Katalysatorgeometrie ändern können. All diese Faktoren müssen bei der Interpretation und Vorhersage des stereochemischen Ergebnisses einer durch eine chirale Lewis-Säure katalysierten Reaktion berücksichtigt werden.

Katalytische asymmetrische HDA-Reaktionen wurden in den vergangenen Jahren intensiv weiterentwickelt, wobei sich das Hauptinteresse auf Aspekte der Synthese richtete, während die Zahl mechanistischer Untersuchungen begrenzt war. Dieser Aufsatz konzentriert sich auf die Entwicklung und das Verständnis von HDA-Reaktionen mit Lewis-Säure-Katalysatoren zur Herstellung optisch aktiver Sechsringssysteme. Bei den HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen liegt der Schwerpunkt auf enantioselektiven Reaktionen, die durch chirale Lewis-Säuren katalysiert werden. Der Abschnitt über Imine ist Reaktionen gewidmet, bei denen aus chiralen Iminen oder Dienen unter Lewis-Säure-Katalyse optisch



Karl Anker Jørgensen, geboren 1955, ist Professor am Center for Metal Catalyzed Reactions der Aarhus University. Nach seiner Promotion an der Aarhus University im Jahr 1984 und einem Postdoc-Aufenthalt bei Roald Hoffmann an der Cornell University nahm er eine Professur für Chemie an der Aarhus University an. Das Hauptinteresse seiner Forschungen gilt der Entwicklung und dem Verständnis von metallkatalysierten Reaktionen in der Organischen Chemie.

aktive HDA-Addukte entstehen. Abschließend werden katalytische enantioselektive Reaktionen von Iminen beschrieben. Die HDA-Reaktionen optisch aktiver Imine und Diene wurden in diesen Aufsatz aufgenommen, weil die Verwendung dieser Substrate seit kurzem eingehend untersucht wird, während sich die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Reaktionen noch in der Anfangsphase befindet.

1.1. Mechanistische Aspekte und Konzepte der Aktivierung durch Lewis-Säuren

Um HDA-Reaktionen im hier vorliegenden Zusammenhang diskutieren zu können, muss man versuchen, den Reaktionsverlauf aus mechanistischer Sicht zu verstehen. Auf der Basis der relativen Energien der Grenzorbitale (frontier molecular orbitals, FMOs) von Dien und Dienophil lässt sich die Mehrzahl der besprochenen Reaktionen in zwei Arten von $[\pi_{2s} + \pi_{4s}]$ -Cycloadditionen einordnen: in HDA-Reaktionen mit normalem und solche mit inversem Elektronenbedarf (Abbildung 1).^[2, 4]

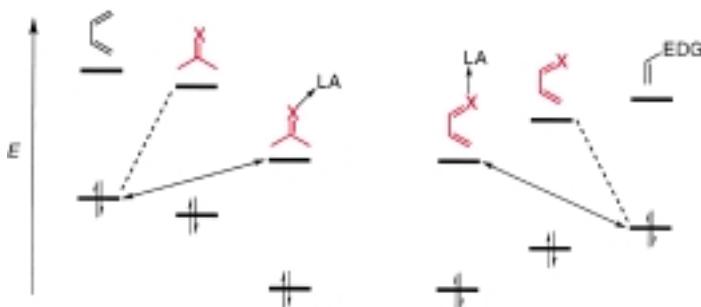


Abbildung 1. FMO-Diagramm für HDA-Reaktionen mit normalem (links; HOMO_{Dien}-LUMO_{Dienophil}-kontrolliert) und inversem Elektronenbedarf (rechts; LUMO_{Dien}-HOMO_{Dienophil}-kontrolliert) mit und ohne Lewis-Säure-Katalyse. X = O, NR; LA = Lewis-Säure; EDG = elektronenschiebende Gruppe.

Die Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf ist eine HOMO_{Dien}-LUMO_{Dienophil}-kontrollierte HDA-Reaktion, die hauptsächlich zwischen elektronenreichen Dienen und elektronenarmen Dienophilen stattfindet (Abbildung 1, linke, gestrichelte Linie). Die HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf wird in erster Linie von einer LUMO_{Dien}-HOMO_{Dienophil}-Wechselwirkung gesteuert; sie tritt beispielsweise bei der Umsetzung von Enonen oder ihren Heteroanaloga mit Alkenen auf, die Elektronendonorgruppen tragen (Abbildung 1, rechte, gestrichelte Linie).

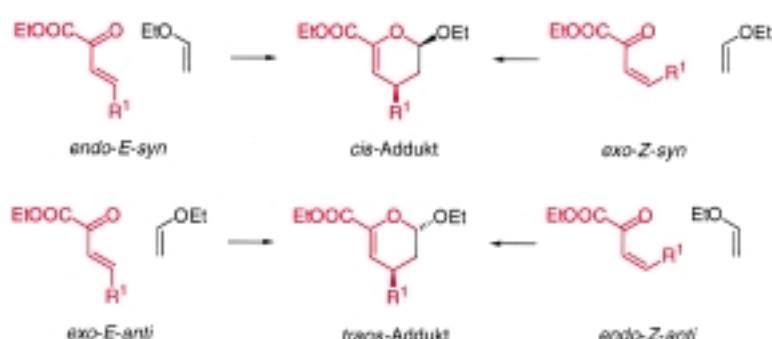
Der Grundgedanke der Aktivierung bei HDA-Reaktionen ist, die freien Elektronenpaare der Carbonyl- oder Imingruppe zur Koordination an die Lewis-Säure zu nutzen. Dadurch ändern sich die FMOs des Dienophils, bei Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf nehmen die Energien von LUMO und HOMO ab und führen zu einer besseren Wechselwirkung mit dem Dienophil (Abbildung 1, linke durchgezogene Linie). Die Energieendifferenz zwischen dem HOMO_{Dien} und dem

LUMO_{Dienophil} ist somit kleiner als ohne eine Lewis-Säure und erklärt so deren aktivierende Wirkung. Die katalytischen Eigenschaften der Lewis-Säure bei der HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf beruhen auf ihrer Koordination an ein Heteroatom des 1,3-Diens, die zu einer Energieabnahme von LUMO_{Dien} und HOMO_{Dienophil} führt, sodass der FMO-Argumentation zufolge eine günstigere Wechselwirkung mit dem elektronenreichen Alken stattfindet (Abbildung 1, rechte durchgezogene Linie). Außerdem ändert die Koordination an die Lewis-Säure bis zu einem gewissen Grad auch die Verteilung der Atomorbitalkoeffizienten von Dienophil und 1,3-Dien. Bei einer Carbonylverbindung nimmt der LUMO-Atomorbitalkoeffizient am Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe zu und macht sie reaktiver gegenüber dem Dien. Diese Polarisierung kann sich allerdings auch auf den Reaktionsmechanismus auswirken.

Die Konfiguration eines durch HDA-Reaktion gebildeten Produkts hängt von der Annäherung der Substrate ab, die Umsetzung kann als *endo*- oder *exo*-Addition ablaufen. Beispielsweise gibt es bei der HDA-Reaktion eines β,γ -ungesättigten α -Ketoesters mit Ethylvinylether vier Annäherungsmöglichkeiten, die zu vier Diastereomeren führen, da der β,γ -ungesättigte α -Ketoester *E*- oder *Z*-konfiguriert sein kann. Diese vier Möglichkeiten sind in Schema 1 dargestellt, wobei das *cis*-Addukt entweder aus einer *endo-E-syn*- oder aus einer *exo-Z-syn*-Orientierung gebildet wird, während das *trans*-Addukt aus einer *exo-E-anti*- oder einer *endo-Z-anti*-Anordnung entsteht.

Die Diastereoselektivität einer HDA-Reaktion, z.B. der von Carbonylverbindungen, wird durch Lewis-Säuren beeinflusst. Die unkatalysierte Reaktion von Aldehyden verläuft im Allgemeinen *endo*-selektiv bezüglich des Carbonylsubstituenten.^[5] Bei katalysierten HDA-Reaktionen nimmt man an, dass die Lewis-Säure eine *trans*-Orientierung zum Carbonylsubstituenten einnimmt, und führt die in den meisten Fällen mäßige *endo*-Selektivität darauf zurück, dass die solvatisierte Lewis-Säure wegen ihrer Größe bevorzugt *exo*-orientiert ist.^[6] Bei der Diskussion des stereochemischen Verlaufs von HDA-Reaktionen ist aber zu beachten, dass die Konfiguration des Dien im Grundzustand nicht unbedingt die gleiche sein muss wie die des reagierenden Dienis.^[7]

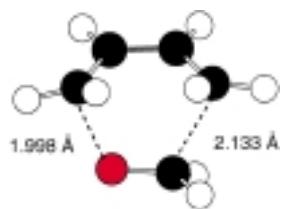
Verglichen mit der Vielzahl theoretischer Studien über die normale DA-Reaktion wurden nur sehr wenige Untersuchungen zur Theorie von HDA-Reaktionen durchgeführt.^[8] Die Zahl entsprechender Arbeiten über Lewis-Säure-katalysierte



Schema 1. Die vier Reaktionsmöglichkeiten für die HDA-Addition eines β,γ -ungesättigten α -Ketoesters an Ethylvinylether.

HDA-Reaktionen ist sogar noch kleiner. Aus ihnen geht hervor, dass die HDA-Reaktion abhängig von den Substituenten der Ausgangsverbindungen und den Reaktionsbedingungen von einem konzertierten nichtsynchroneen Mechanismus zu einem schrittweisen wechseln kann.

Der Übergangszustand der HDA-Reaktion ist im Allgemeinen unsymmetrisch. Durch Ab-initio-Rechnungen der Reaktion von Formaldehyd mit 1,3-Butadien erhielten Houk et al. für den Übergangszustand **1** C-C- und C-O-Bindungslängen von 2.133 bzw. 1.998 Å (Schema 2).^[8b] Dieser Anordnung entspricht auch die Struktur des Übergangszustands bei der Reaktion von Formaldimin.



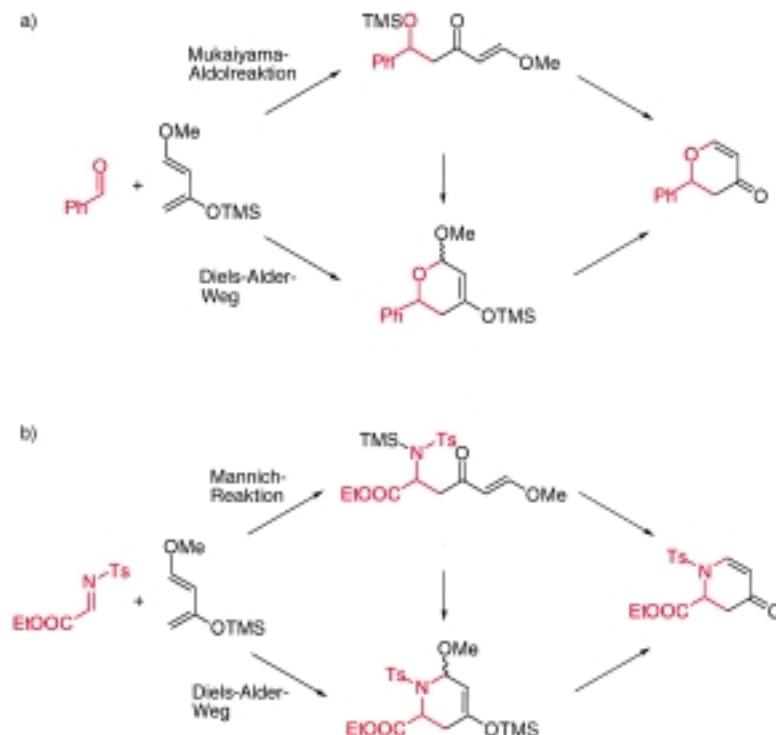
Schema 2. Der Ab-initio-Übergangszustand **1** der HDA-Reaktion von Formaldehyd mit 1,3-Butadien ist unsymmetrisch.

Eine Untersuchung der HDA-Reaktion von Formaldehyd mit 1,3-Butadien, bei der das Sauerstoffatom des Aldehyds an BH_3 als Modell für eine Lewis-Säure koordiniert war,^[8b] ergab zwei Übergangszustände, in denen BH_3 die *exo*- oder die *endo*-Stellung relativ zum Dien einnimmt. Der Übergangszustand mit BH_3 in der *exo*-Position ist am energieärmsten und seine Struktur weit weniger symmetrisch als **1**: Den Rechnungen zufolge ist die C-C-Bindung um 0.42 Å länger, die C-O-Bindung dagegen um 0.23 Å kürzer als in **1**. Der Übergangszustand der Lewis-Säure-katalysierten Reaktion hat mit einer positiven Partialladung von 0.37 am Dien und einer negativen Ladung von -0.65 am Sauerstoffatom von Formaldehyd und -0.28 an BH_3 signifikante Zwitterioneigenschaften. Die Koordination des Carbonylsauerstoffatoms an BH_3 macht die Carbonylgruppe zu einem Elektronenacceptor, und die gegenüber der im BH_3 -Formaldehyd-Komplex um 0.12 Å kürzere O-B-Bindung lässt auf eine festere Komplexierung im Übergangszustand schließen.

Durch die Koordination des Formaldehydsauerstoffatoms an BH_3 sinkt die Aktivierungsenergie für die Reaktion mit 1,3-Butadien erheblich. Dafür sprechen auch die experimentellen Ergebnisse, da eine Lewis-Säure-Katalyse im Allgemeinen erst die Umsetzung von Carbonyldienophilen ermöglicht^[9] und/oder die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Houk et al. stellten fest, dass die auf höchstem Niveau (MP2/6-31G*) berechnete Aktivierungsenergie 8.9 kcal mol⁻¹ beträgt und damit um 12.0 kcal mol⁻¹ niedriger ist als für die nichtkatalysierte Reaktion.^[8b] Die Rechnungen lassen darauf schließen, dass die *exo*-Position wegen der größeren elektrostatischen Abstoßung zwischen BH_3 und dem Butadienteil im *endo*-Übergangszustand begünstigt ist.

Bei einer Lewis-Säure-katalysierten HDA-Reaktion kommen im Allgemeinen zwei Mechanismen in Frage: 1) die übliche DA-Cycloaddition und 2) die Bildung des HDA-Addukts durch Mukaiyama-Aldolreaktion bei Carbonylverbindungen oder durch eine Mannich-Reaktion bei Iminen (Schema 3).

Es gibt nur wenige Arbeiten zum Mechanismus der Lewis-Säure-katalysierten HDA-Reaktionen von Carbonylverbin-

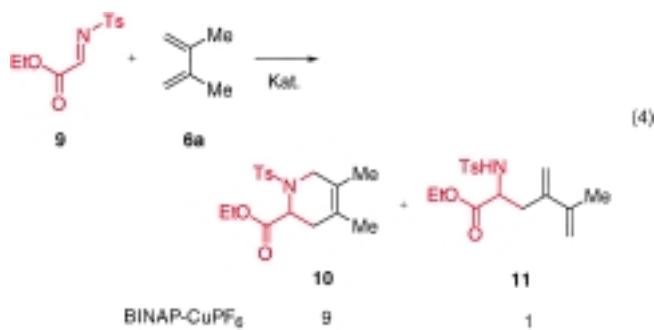


Schema 3. Die beiden Reaktionswege für die Umsetzung von a) einer Carbonylverbindung (Benzaldehyd) und b) einem Imin (*N*-Tosyl- α -iminoester) mit einem aktivierten Dien (Danishefsky-Dien). Das HDA-Addukt kann über den üblichen DA-Mechanismus sowie durch Mukaiyama-Aldol- oder Mannich-Reaktion bei Carbonylverbindungen bzw. Iminen gebildet werden. TMS = Me₃Si; Ts = SO₂C₆H₄CH₃.

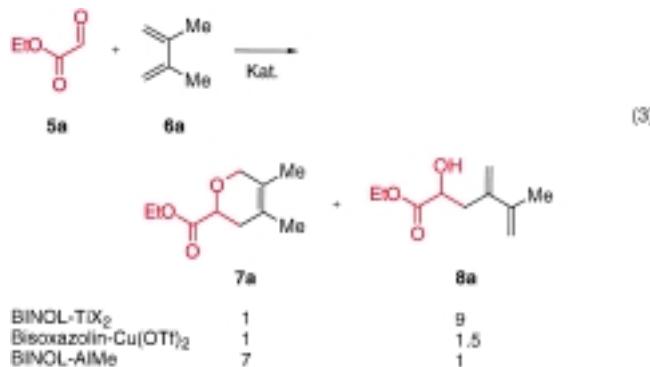
dungen und Iminen. Danishefsky et al. schlussfolgerten, dass die Reaktion von Benzaldehyd **2a** mit *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-dimethyl-1,3-butadien **3b** in Gegenwart von BF_3 als Katalysator schrittweise verläuft, während mit ZnCl_2 oder Lanthanoiden als Katalysator eine konzertierte Reaktion stattfindet.^[10] Das äußert sich in einer Änderung des Diastereomerenverhältnisses der Produkte: Bei der BF_3 -katalysierten HDA-Reaktion ist *trans*-**4b** das Hauptaddukt, während das durch *exo*-Addition entstehende *cis*-**4b** das Hauptprodukt beispielsweise der ZnCl_2 -katalysierten Umsetzung ist [Gl. (2)].

Der Einfluss von Lewis-Säuren auf den Reaktionsverlauf hängt auch von der Struktur der Reaktanten ab. Die HDA-Reaktion monosubstituierter Diene ergab, dass z.B. unter BF_3 -Katalyse das HDA-Addukt über einen Mechanismus gebildet wird, in dem Mukaiyama-Aldolreaktion und Michael-Cyclisierung keine Rolle zu spielen scheinen.^[11]

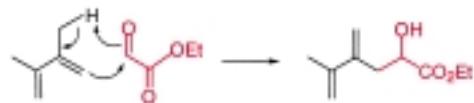
Der Reaktionsverlauf der HDA-Reaktion kann außerdem von dem als Katalysator verwendeten Lewis-Säure-Komplex abhängen. Wenn das Substrat eine Allyl-C-H-Bindung enthält, kann sowohl eine HDA- als auch eine En-Reaktion



stattfinden. So können bei der Umsetzung des Glyoxylats **5a** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **6a** das HDA-Addukt **7a** bzw. das En-Addukt **8a** erhalten werden [Gl. (3)]. In Gegenwart



von BINOL-Titan(rv)-Komplexen als Katalysator ist das En-Addukt **8a** Hauptprodukt (**7a**:**8a** ≤ 1:9),^[12] während mit dem Bisoxazolin-Kupfer(ii)-Katalysator das Verhältnis **7a**:**8a** annähernd 1:1 beträgt.^[13] Das HDA-Addukt **7a** ist dagegen das Hauptprodukt, wenn man einen BINOL-Aluminium(III)-Katalysator verwendet.^[14] Der Mechanismus für die Reaktion von **5a** mit **6a** zum En-Addukt **8a** ist in Schema 4 wiedergegeben.



Schema 4. Mechanismus der En-Reaktion zwischen Glyoxylsäureethylester und einem Dien mit Allyl-C-H-Bindung.

Ähnliche Ergebnisse wurden für die HDA-Reaktion von Iminen erhalten. Die durch einen BINAP-Kupfer(i)-Komplex katalysierte Umsetzung des *N*-Tosyl- α -iminoesters **9** mit **6a** lieferte das HDA- und das En-Addukt **10** bzw. **11** im Verhältnis 9:1 [Gl. (4)].^[15]

Diese kurze Beschreibung von Aspekten und Vorstellungen zur Substrataktivierung durch Lewis-Säuren deutet an, dass der Reaktionsverlauf von HDA-Reaktionen durch viele Parameter beeinflusst wird.

2. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Carbonylverbindungen

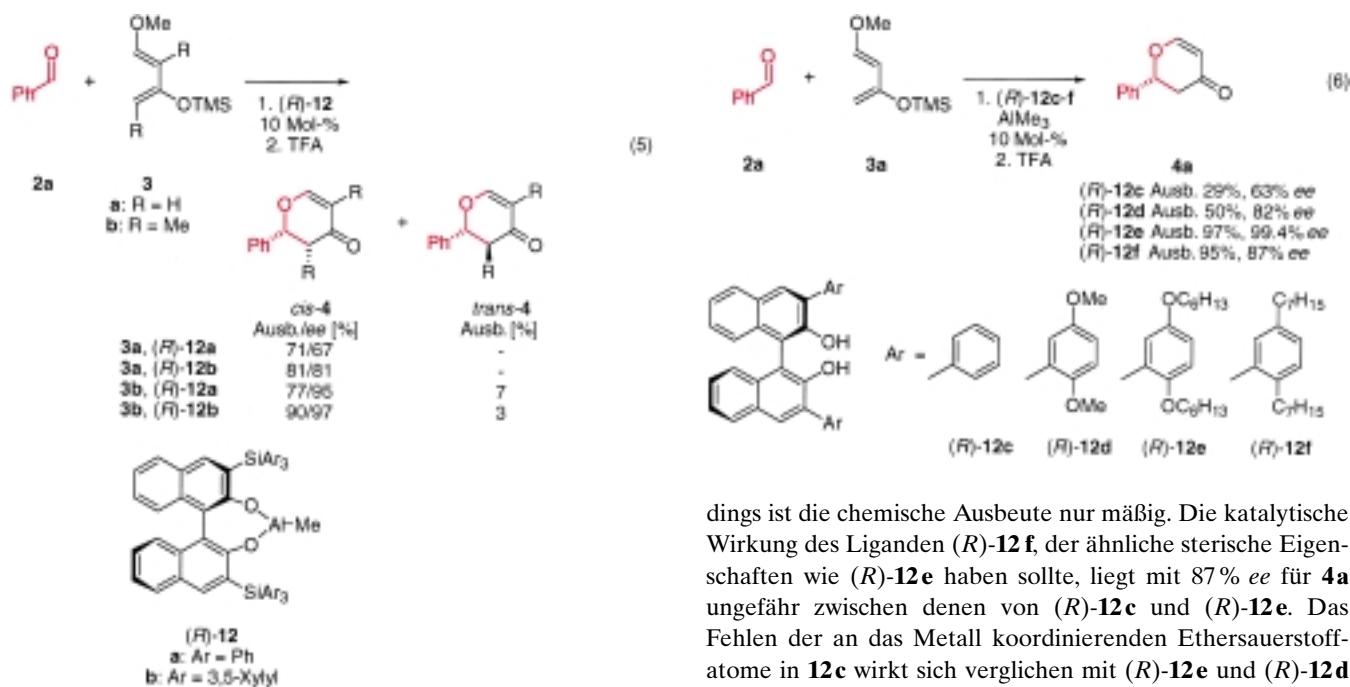
Die HDA-[$2\pi+4\pi$]-Cycloaddition von Aldehyden und Ketonen mit 1,3-Dienen ist ein gut untersuchtes Syntheseverfahren zur Herstellung von Dihydropyranen, die als Substrate für die Synthese von Kohlenhydraten und anderen Naturstoffen attraktiv sind.^[3] Im Allgemeinen ist die Reaktivität von Carbonylverbindungen in HDA-Reaktionen mit Dienen begrenzt, da nur elektronenarme Carbonylgruppen wie in Glyoxylaten, Chloral, Ketomalonat, 1,2,3-Triketonen und ähnlichen Verbindungen mit Dienen reagieren, die Elektronendonorguppen tragen. Die Anwendung von Lewis-Säuren oder Hochdruckbedingungen führte jedoch zu einer neuen Ära für HDA-Reaktionen. Besonders die Verwendung chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren eröffnete neue Möglichkeiten für enantioselektive Cycloadditionen. Der folgende, erste Teil behandelt ausschließlich die Entwicklung enantioselektiver, durch chirale Lewis-Säuren katalysierte HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen.

2.1. Reaktionen nichtaktivierter Aldehyde

Einige Entwicklungen bei den katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktionen gehen auf DA-Reaktionen zurück, in denen viele der Katalysatoren eingesetzt wurden. Dies gilt für Katalysatoren, die einzähnig an die Carbonylfunktion koordinieren können, wie die chiralen Aluminium- und Borkomplexe. Es wurden aber auch neue chirale Katalysatoren für HDA-Reaktionen entwickelt.

2.1.1. Chirale Aluminium- und Borkomplexe

Der erste zuverlässige und hocheffiziente chirale Aluminium(III)-Katalysator für HDA-Reaktionen von Aldehyden wurde von Yamamoto et al. beschrieben.^[16] Die chiralen BINOL-AlMe-Komplexe (*R*)-**12** erwiesen sich als hochwirksam für die HDA-Reaktion mehrerer Aldehyde mit aktivierte Danishefsky-Dienen. Beispielsweise liefert die Umsetzung von Benzaldehyd **2a** mit *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **3a** (Danishefsky-Dien) oder *trans*-1-Methoxy-2-methyl-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-pentadien **3b** die *cis*-Dihydropyrone *cis*-**4** in hoher Ausbeute und mit bis zu 97% Enantiomerenüberschuss (*ee*) als Hauptprodukte [Gl. (5)]. Die Reaktion verläuft in unpolaren Lösungsmittel



wie Toluol glatt und mit höherer Enantioselektivität als in polaren Solventien wie CH₂Cl₂, in dem die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich geringer ist.

Die raumfüllende Triarylsilyleinheit im Katalysator **(R)-12b** ist entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung, denn im Unterschied hierzu waren die aus AlMe₃ und **(R)-3,3'-disubstituiertem Binaphthol** (Substituent = H, Me, Ph) erhaltenen Katalysatoren nur in stöchiometrischen Mengen wirksam und lieferten hinsichtlich Reaktivität und Enantioselektivität weniger zufriedenstellende Ergebnisse. Dies könnte damit erklärt werden, dass der Katalysator, der die sterisch gehinderte Hilfsgruppe trägt, einen Komplex mit dem Aldehyd bildet, der nach der Reaktion mit dem Dien sofort vom Katalysator abgespalten und so zur sterischen Entspannung des Systems und zur Regenerierung des Katalysators führt.

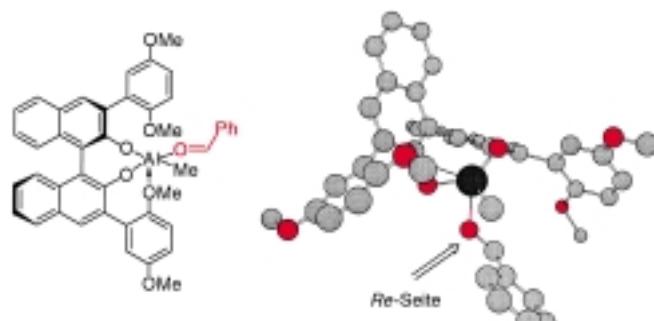
Für die HDA-Reaktion in Gleichung (5) wurde nachgewiesen, dass chirale Ketone wie 3-Bromcampher selektiv an ein Enantiomer des Komplexes binden können.^[17] Wird die HDA-Reaktion mit dem racemischen Katalysator **12** und 3-Bromcampher (je 0.3 Mol-Äquiv.) durchgeführt, so entsteht **cis-4** mit bis zu 80 % ee gegenüber 95 % ee bei der durch **(R)-12b** katalysierten Umsetzung.

Zu den in HDA-Reaktionen verwendeten chiralen BINOL-AlMe-Katalysatoren gehören auch Liganden, die hyperkoordinierte Aluminiumkomplexe bilden können.^[18, 19] Benzaldehyd **2a** wurde mit dem Danzigsky-Dien **3a** in Gegenwart von **(R)-12c-f** zum HDA-Addukt **4a** umgesetzt, das mit **(R)-12e** als Katalysator in 97 % Ausbeute und mit 99.4 % ee erhalten wurde [Gl. (6)]. Diese Reaktionen lassen eine klare Tendenz erkennen: Der Ligand **(R)-12c**, der weder die Sperrigkeit noch die koordinierenden Ethersauerstoffatome von **(R)-12e** hat, katalysiert zwar die Reaktion, aber das Produkt **4a** wurde nur in mäßiger chemischer und optischer Ausbeute erhalten. Der Ligand **(R)-12d** mit zwei Methoxygruppen ist fast ebenso wirksam wie **(R)-12e**, aller-

dings ist die chemische Ausbeute nur mäßig. Die katalytische Wirkung des Liganden **(R)-12f**, der ähnliche sterische Eigenschaften wie **(R)-12e** haben sollte, liegt mit 87 % ee für **4a** ungefähr zwischen denen von **(R)-12c** und **(R)-12e**. Das Fehlen der an das Metall koordinierenden Ethersauerstoffatome in **12c** wirkt sich verglichen mit **(R)-12e** und **(R)-12d** erheblich auf die Enantioselektivität aus. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Hyperkoordination ein wichtiger Faktor bei der Planung von HDA-Katalysatoren für Carbonylverbindungen sein kann.^[19]

Ausgehend von der absoluten Konfiguration des durch **(R)-12e**-katalysierten Reaktion gebildeten HDA-Addukts **4a** zeigen Modellrechnungen mit **(R)-12d**, dass in der bevorzugten Anordnung des Übergangszustands die beiden Sauerstoffatome des BINOL-Liganden und der Methylsubstituent äquatoriale Positionen einnehmen, während eines der hyperkoordinierenden Ethersauerstoffatome des Liganden und das Sauerstoffatom von Benzaldehyd die beiden axialen Liganden bilden (Schema 5).^[19] Der nicht an Aluminium koordinierende 2,5-Dimethoxyphenyl-Substituent steht senkrecht zum BINOL-Liganden, während der hyperkoordinierende 2,5-Dimethoxyphenylrest in Richtung des Metalls gedreht ist. Diese Verdrehung schafft eine chirale Umgebung, da der nicht hyperkoordinierte 2,5-Dimethoxyphenyl-Substituent die *Si*-Seite von Benzaldehyd abschirmt, während die *Re*-Seite für das Dien zugänglich ist.

Der Mechanismus der durch Aluminiumkomplexe katalysierten HDA-Reaktion von Benzaldehyd **2a** mit dem



Schema 5. Modell für die Zwischenstufe der HDA-Reaktion von Benzaldehyd mit aktivierten Dienen in Gegenwart chiraler BINOL-Aluminium(III)-Katalysatoren, die hyperkoordinierte Aluminiumkomplexe bilden können.

Danishefsky-Dien **3a** wurde durch semiempirische Rechnungen mit und ohne $(\text{MeO})_2\text{AlMe}$, das als Modellkatalysator für das BINOL-AlMe-System diente, untersucht.^[20] Die Energieänderungen für die konzertierte HDA-Reaktion und die Bildung des HDA-Addukts durch eine Mukaiyama-Aldolreaktion sind in Abbildung 2 dargestellt. Aus der Untersuchung ergibt sich, dass ohne Katalysator die konzertierte Reaktion mit einer Energie von 27 kcal mol⁻¹ für den Übergangszustand am wahrscheinlichsten ist. Für die $(\text{MeO})_2\text{AlMe}$ -katalysierte Reaktion ergab sich hingegen ein zweistufiger Mechanismus: Der erste Schritt (die Bildung der C-C-Bindung) führt mit einer Energie von 10 kcal mol⁻¹ für den Übergangszustand zur Mukaiyama-Aldolzwischenstufe, die dann mit einer Übergangszustandsenergie von 3 kcal mol⁻¹ cyclisiert. Die Aldolzwischenstufe scheint durch eine Wechselwirkung des Kations mit dem Sauerstoffatom der Lewis-Säure stabilisiert zu sein.

In Bezug auf asymmetrische Aluminium-katalysierte HDA-Reaktionen sollte schließlich noch erwähnt werden, dass bei Reaktionen mit Menthoxydichloraluminum als chiralem Katalysator nur geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten wurde.^[21]

Chirale Bor(III)-Lewis-Säure-Katalysatoren wurden erfolgreich in enantioselektiven HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen eingesetzt.^[22] Die chiralen Acyloxyboran-Ka-

talysatoren (CAB I) **13a–d** waren die ersten wirksamen chiralen Borkatalysatoren für asymmetrische DA-Reaktionen.^[22, 23] Yamamoto et al. beschrieben die ausgezeichnete chirale Induktion durch die gegen Luft und Feuchtigkeit unempfindlichen Arylborkatalysatoren **13b** und **13c** in HDA-Reaktionen von Aldehyden wie **2a** mit Danishefsky-Dienen wie **3b** zum HDA-Addukt *cis*-**4b** in bis zu 95 % Ausbeute und mit bis zu 97 % ee [Gl. (7)].^[22]

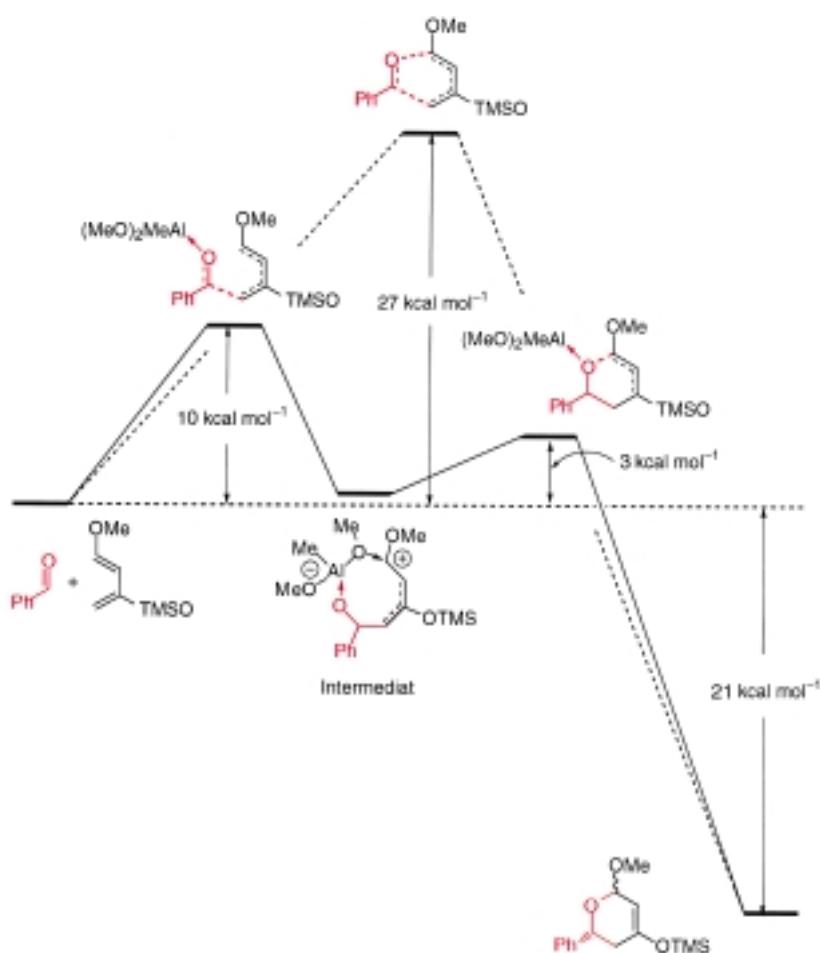
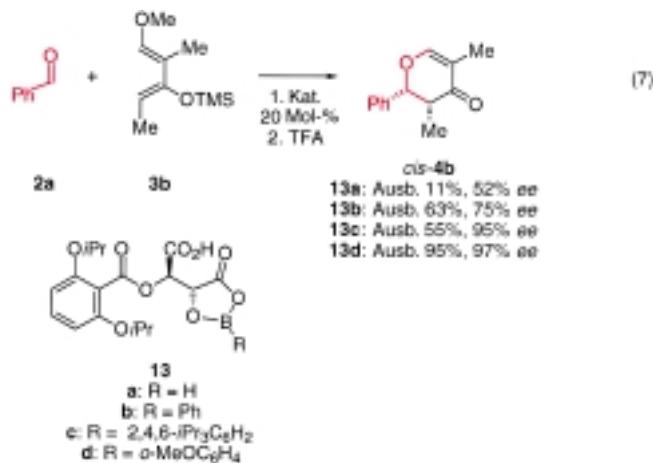
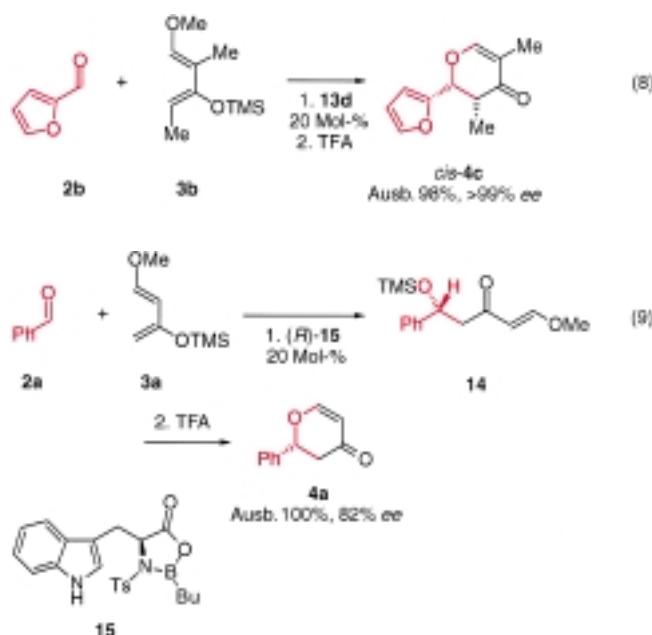


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Übergangszustandsenergien für die konzertierte Reaktion von Benzaldehyd mit dem Danishefsky-Dien und die $(\text{MeO})_2\text{AlMe}$ -katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion.

Die durch den Komplex **13d** katalysierte HDA-Reaktion verläuft problemlos mit mehreren aromatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden und wurde beispielsweise für eine enantioselektive Synthese des C-verzweigten Pyranosederivats *cis*-**4c** eingesetzt [Gl. (8)].^[22]

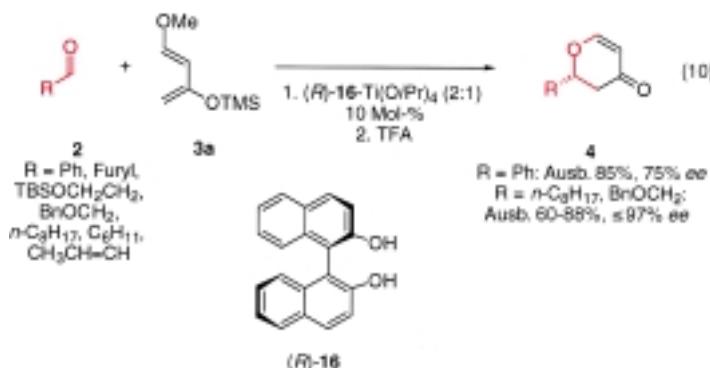
Das charakteristische Strukturmerkmal der CAB-I-Katalysatoren ist ein Dioxaborolidinon, das aus einem Weinsäurederivat und einem Boranreagens gebildet wird. Entsprechend diesem Konzept wurden Katalysatoren z.B. aus *N*-Sulfonyl- α -aminosäuren hergestellt.^[23] Der von Corey et al. entwickelte, aus (*S*)-Tryptophan erhaltene chirale Oxazaborolidin-Katalysator **15** wurde bei der Umsetzung von Aldehyden mit dem Danishefsky-Dien **3a** zum HDA-Addukt **4a** verwendet.^[23h] Die Reaktion von Benzaldehyd **2a** liefert hauptsächlich das Mukaiyama-Aldolprodukt **14**, das isoliert und mit Trifluoressigsäure in **4a** überführt wurde [Gl. (9)]. Der Befund, dass im ersten Schritt kein HDA-Addukt gebildet wurde, lässt auf einen zweistufigen Ablauf schließen.



2.1.2. Chirale Übergangsmetall- und Lanthanoidkomplexe

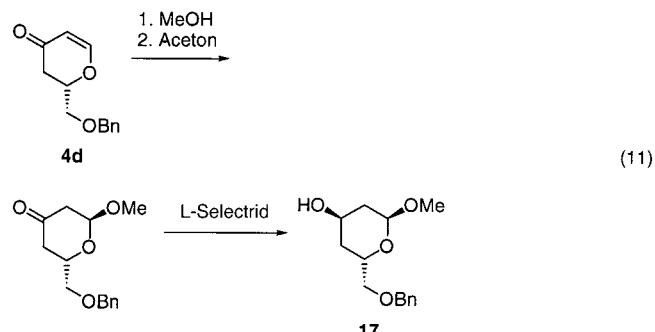
Die HDA-Reaktion nichtaktivierter und aktivierter (siehe Abschnitt 2.2) Aldehyde mit speziell aktivierten Dienen wird durch verschiedene chirale Übergangsmetall- und Lanthanoidkomplexe katalysiert. Bei den chiralen Titankatalysatoren konzentriert sich das Interesse auf die Verwendung von BINOL-Titan(iv)-Komplexen für HDA-Reaktionen. Diese Komplexe haben breite Anwendung als chirale Katalysatoren für enantioselektive C-C-Verknüpfungen von Aldehyden gefunden.^[12, 24]

Keck et al. berichteten, dass ein aus (*S*)- oder (*R*)-BINOL **16** und Ti(O*i*Pr)₄ im Verhältnis 2:1 hergestellter Katalysator selektiver ist als der aus einem 1:1-Gemisch gebildete Komplex.^[24f] Ersterer katalysiert die HDA-Reaktion der Aldehyde **2** mit dem Danishefsky-Dien **3a** zu den Dihydropyronen **4**, die in guten Ausbeuten und mit befriedigender bis ausgezeichneten Enantioselektivität (bis zu 97% *ee*) erhalten werden [Gl. (10)].



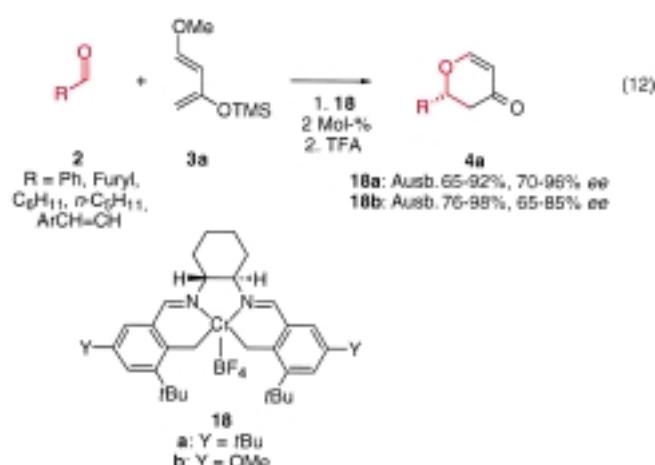
Die Dihydropyronen werden nicht direkt in der ersten, BINOL-Titan(iv)-katalysierten Reaktion gebildet. Das Hauptprodukt dieser Stufe ist das Mukaiyama-Aldolprodukt, das anschließend durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure

(TFA) cyclisiert wird.^[24f] Das aus α -Benzylxyacetaldehyd erhaltene formale HDA-Addukt **4d** (97% *ee*) ist eine wichtige Zwischenstufe für die Synthese von Compactin und Mevinolin (Lovastatin), deren Strukturuntereinheit **17** in drei Stufen durch Anwendung der HDA-Methode zugänglich ist [Gl. (11)].^[24f]



Togni beschrieb einen Bis[3-(heptafluorbuturyl)camphorato]oxovanadium(iv)-Komplex als Katalysator (5 Mol-%) hauptsächlich für die HDA-Reaktion von Benzaldehyd mit Dienen des Danishefsky-Typs.^[25] Befriedigende bis gute Enantioselektivitäten wurden erreicht, wenn die Umsetzung bei niedriger Temperatur ablief. Reaktionen von Benzaldehyd mit verschiedenen aktivierten Dienen und Reaktionen mit doppelter Stereodifferenzierung unter Verwendung eines chiralen Aldehyds wurden eingehend untersucht.

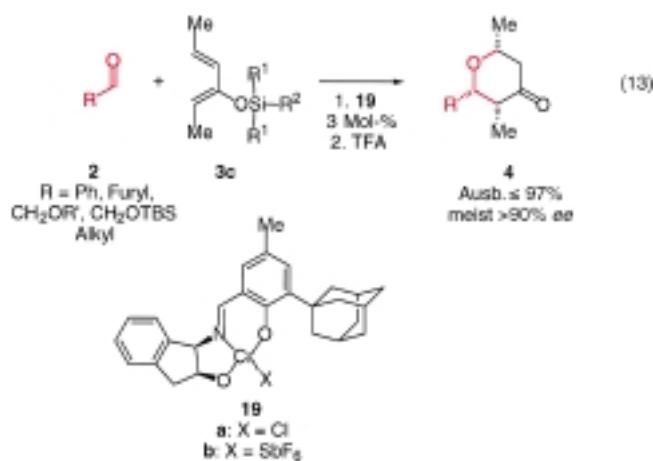
Bei katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Dienen wurde der salen-Ligand (H₂salen = Bis(salicylidene)ethylendiamin) in Kombinationen mit Metallsalzen, z.B. Chrom- und Cobaltverbindungen, verwendet. Jacobsen et al.^[26] berichteten, dass die chiralen salen-Chrom(III)-Komplexe **18a** und **18b** die HDA-Reaktion verschiedener Aldehyde **2**, die aromatische, aliphatische und konjugierte Substituenten enthalten, mit dem Danishefsky-Dien **3a** katalysieren [Gl. (12)]. Die Reaktion verläuft mit



guten Ausbeuten (bis zu 98 %) und 62–93 % *ee*; in Gegenwart von ofengetrocknetem, pulverisiertem 4-Å-Molekularsieb (MS) nahmen Ausbeute und Enantioselektivität zu. Die niedrigste Enantioselektivität (62 % *ee*, Katalysator **18b**) wur-

de mit Hexanal, die höchste (93% ee, Katalysator **18a**) mit Cyclohexylaldehyd erreicht. Hinsichtlich des Mechanismus der Reaktion wurde untersucht, ob das HDA-Addukt durch die übliche HDA-Cycloaddition oder durch eine Mukaiyama-Aldolreaktion gebildet wird (Schema 3a). Bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit **3a** in Gegenwart des chiralen salen-Chrom(III)-Katalysators zeigte das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches ausschließlich das Vorliegen des nach dem HDA-Mechanismus erhaltenen Addukts. Das durch Mukaiyama-Aldolkondensation entstehende Addukt wurde nach einer anderen Methode synthetisiert und den Bedingungen der chiralen salen-Chrom(III)-katalysierten Reaktion unterworfen. Da hierbei kein HDA-Addukt nachgewiesen werden konnte, lassen diese Ergebnisse auf einen [2+4]-Cycloadditionsmechanismus schließen.

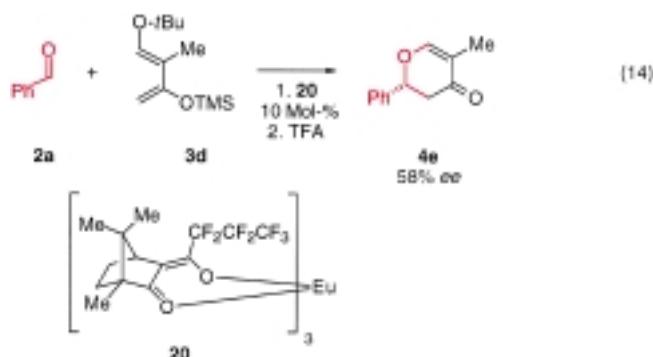
Ein wichtiger Schritt zur Entwicklung einer allgemeineren katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktion gelang Jacobsen et al. durch Einführung der chiralen Chrom(III)-Komplexe **19** mit dreizähnigen Schiff-Base-Liganden [Gl. (13)].^[27] Diese Komplexe sind hochdiastereo- und enantioselektive Katalysatoren für die Reaktion von nicht-



aktivierten Aldehyden und können die Umsetzung von weniger nucleophilen Dienen mit weniger als zwei Sauerstoffsubstituenten katalysieren. Die Adamantyl-substituierten Katalysatoren **19a** und **19b** lieferten die besten Ergebnisse für HDA-Reaktionen sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Aldehyden. In Gegenwart des Hexafluoroantimonat-Chromkatalysators **19b** verlief die Umsetzung nicht nur schneller und enantioselektiver, sondern konnte auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Reaktion wurde an mehreren Dienen untersucht: Beispielsweise bildete 1-Methoxy-1,3-butadien mit TBSOCH₂CHO (TBS = *t*Bu-Me₂Si) in Gegenwart von nur 0.5 Mol-% **19a** das zugehörige HDA-Addukt mit >99% ee. Diese Umsetzung bietet – nach Hydrolyse und Oxidation zum entsprechenden Lacton – einen effizienten Zugang zu interessanten Naturstoffen.

Danishefsky et al. beobachteten vermutlich als Erste, dass Lanthanoidkomplexe die HDA-Reaktion von Aldehyden mit aktivierten Dienen katalysieren können.^[28] Die Umsetzung von Benzaldehyd **2a** mit aktivierten konjugierten Dienen wie

3d wird durch [Eu(hfc)₃] **20** (hfc = 3-(Heptafluorpropylhydroxymethylen)camphorat) katalysiert und liefert **4e** mit bis zu 58% ee [Gl. (14)]. Mit anderen Substraten wurden die



HDA-Addukte mit 20-40% ee erhalten, wenn die Reaktion in CHCl₃ bei Raumtemperatur mit 1 Mol-% **20** durchgeführt wurde. Deutlich bessere Ergebnisse wurden bei niedrigerer Temperatur und ohne Lösungsmittel erzielt. Diastereoselektive HDA-Reaktionen von chiralen, aus (-)-Menthol erhaltenen O-Methoxydienen mit dem Katalysator **20** ergaben bis zu 84% de^[28b,c] und wurden zur Synthese optisch reiner Saccharide eingesetzt.

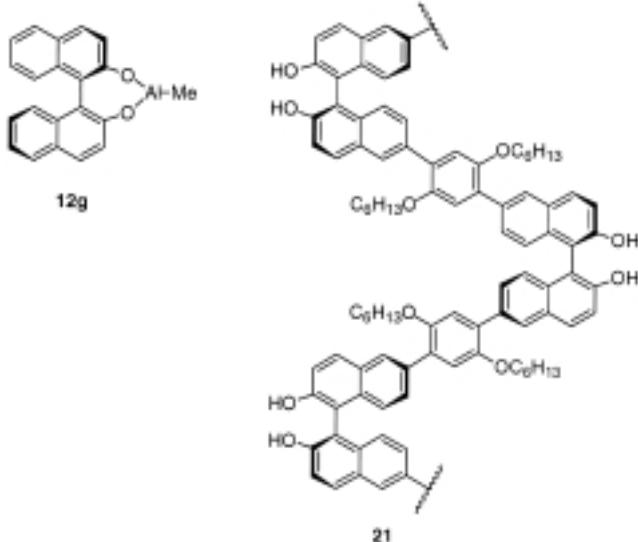
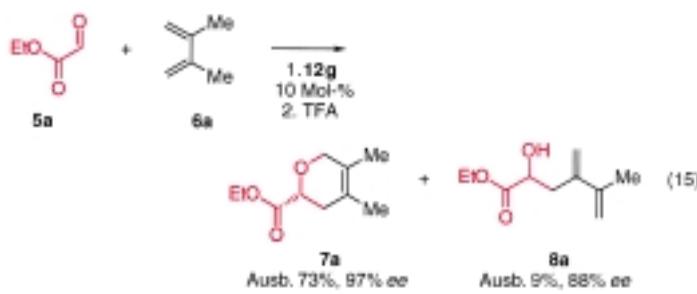
Inanaga et al. haben beschrieben, dass Ytterbium-tris[(*R*)-(-)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl]phosphonat die HDA-Reaktion aromatischer Aldehyde mit dem Danishefsky-Dien bei Raumtemperatur mit guter Ausbeute und bis zu 93% ee katalysiert.^[29] Die Zugabe von 2,6-Lutidin verbesserte die katalytischen Eigenschaften des Komplexes.

2.2. Reaktionen aktiverter Aldehyde

HDA-Reaktionen aktiverter Aldehyde mit aktivierte oder nichtaktivierte Dienen werden von mehreren Hauptgruppenmetall-, Übergangsmetall- und Lanthanoidkomplexen katalysiert. Zu den chiralen Katalysatoren für diese Reaktionen gehören Komplexe, die Substrate ein- oder zweizählig koordinieren können.

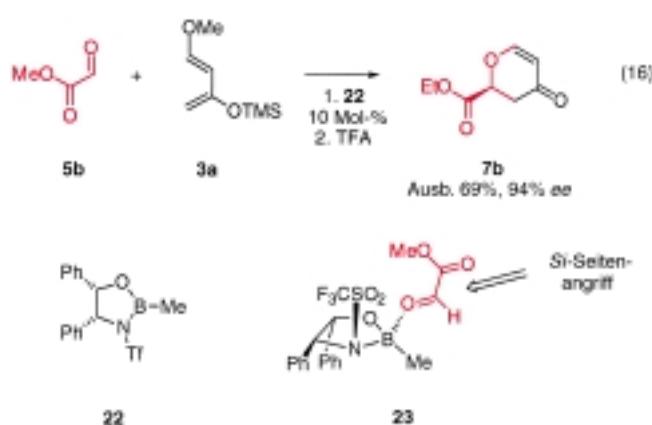
2.2.1. Chirale Aluminium- und Borkomplexe

Durch chirale BINOL-AlMe-Komplexe wird die äußerst chemo- und enantioselektive HDA-Reaktion aktiverter Aldehyde mit konjugierten Dienen katalysiert.^[14] Die Umsetzung von Ethylglyoxylat **5a** mit einfachen Dienen wie 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **6a** liefert in Gegenwart von (*R*)-BINOL-AlMe **12g** als Katalysator das HDA-Addukt **7a** als Hauptprodukt in 73% Ausbeute und mit bis zu 97% ee sowie nur 7% des En-Addukts **8a** [Gl. (15)]. Gegenüber der Verwendung chiraler Titan(iv)- sowie chiraler Kupfer(ii)- und Zink(ii)-Komplexe, die hauptsächlich das En-Addukt bzw. ein Gemisch aus HDA- und En-Addukten liefern (siehe Abschnitt 2.2.2), ist das eine erhebliche Verbesserung der Chemoselektivität zugunsten der HDA-Reaktion.



Die in Gleichung (15) gezeigte Umsetzung wurde zur ersten enantioselektiven HDA-Reaktion weiterentwickelt, die durch einen chiralen polymeren Lewis-Säure-Komplex katalysiert wird.^[30, 31] Die Verwendung des chiralen Poly-binaphthyl-Polymeres **21** in Kombination mit AlMe_3 bei der Addition von **5a** an **6a** führte in 67 % Ausbeute und mit bis zu 95 % *ee* zum HDA-Addukt **7a** (**7a**:**8a** = 5:1). Der wichtigste Aspekt bei der Verwendung von **21** ist die leichte Rückgewinnung des Katalysators durch einfaches Filtrieren einer Suspension in Methanol und seine Wiederverwendung ohne signifikante Änderungen hinsichtlich Ausbeute, Chemo- und Enantioselektivität.

Mikami et al. haben die Katalyse der HDA-Reaktion von Glyoxylaten mit dem Danishefsky-Dien durch chirale Bor(III)-Komplexe beschrieben [Gl. (16)].^[32] Es wurden zwei Arten

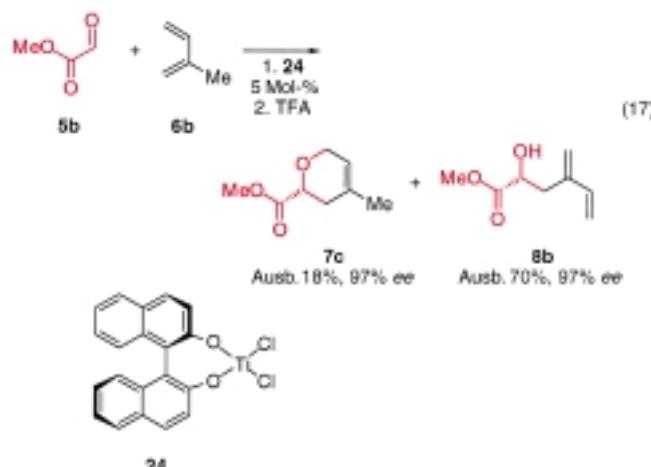


chiraler Borkatalysatoren untersucht, der aus einem β -Ami-noalkohol erhaltene Komplex **22** ($\text{Tf} = \text{SO}_2\text{CF}_3$) und Bissulfonynamidkomplexe. Für die Umsetzung von Methylglyoxylat **5b** mit dem Dien **3a** lieferte der Katalysator **22** die besten Ergebnisse: Das HDA-Addukt **7b** wurde in 69 % Ausbeute und mit 94 % *ee* isoliert; der chirale Bissulfonamid-Borkomplex lieferte **7b** dagegen nur mit 62 % *ee*.

Ausgehend von der absoluten Konfiguration von **7b** [Gl. (16)] postulierte man die in **23** gezeigte einzähnige Koordination von **5b** an den chiralen Katalysator **22**, wodurch die *Re*-Seite der aktivierten Carbonylfunktion von der Triflatgruppe abgeschirmt wird und so eine *endo*-Annäherung des Dienes an die *Si*-Seite der Carbonylgruppe ermöglicht.^[32]

2.2.2. Chirale Übergangsmetall- und Lanthanoidkomplexe

Das Interesse an chiralen Titan(iv)-Komplexen als Katalysatoren für Reaktionen von Carbonylverbindungen beruhte z.B. auf der Verwendung von BINOL-Titan(iv)-Komplexen in En-Reaktionen.^[12, 24] Die Umsetzung von Isopren **6b** als Dien mit Methylglyoxylat **5b** in Gegenwart des *in situ* aus $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{X}_2]$ und einem enantiomerenreinen BINOL hergestellten Katalysators **24** lieferte sowohl das HDA-Addukt **7c** als auch das Enprodukt **8b** (**7c**:**8b** = 1:4) mit ausgezeichneter Enantioselektivität (97 % *ee*) [Gl. (17)].^[33]



Mikami et al. konnten ferner zeigen, dass ein BINOL-Titan(iv)-Komplex, in dem die 6- und die 6'-Position des BINOL-Liganden durch Brom substituiert sind, die selektive HDA-Reaktion von Methylglyoxylat mit 1-Methoxy-1,3-dien mit bis zu 81 % Ausbeute und 97 % *ee* katalysiert.^[33c]

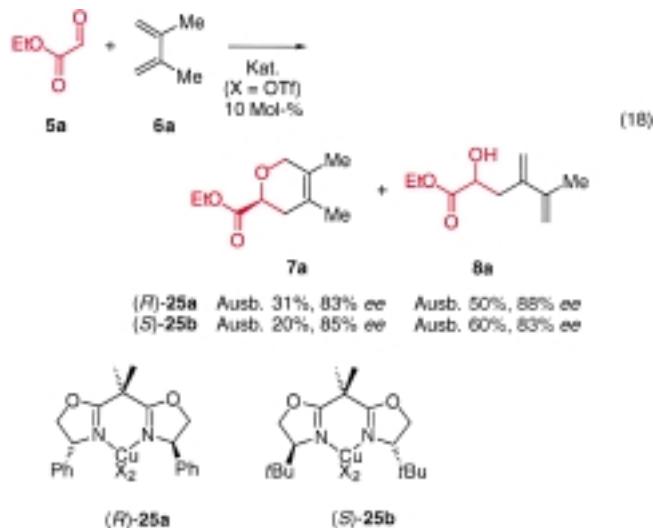
Bemerkenswert ist die Änderung des Reaktionsverlaufs, wenn Titan anstelle von Aluminium als Metall bei HDA-Reaktionen mit BINOL als chiralem Liganden verwendet wird. Wird der chirale Aluminium(III)-Katalysator eingesetzt, ist das HDA-Addukt das Hauptprodukt, während mit dem chiralen Titan(iv)-Katalysator hauptsächlich das En-Addukt entsteht. Der Grund für diese signifikante Änderung im Reaktionsverlauf ist noch nicht genau bekannt. Möglicherweise koordiniert das Glyoxylat an den Aluminium-Lewis-Säure-Komplex einzähnig, an den Titankomplex aber zweizähnig.

zähnig, und diese beiden Koordinationsarten begünstigen unterschiedliche Reaktionswege.

Auch chirale salen-Cobalt(III)-Komplexe katalysieren die Reaktion von Glyoxylaten mit aktivierten Dienen zum HDA-Addukt mit angemessener Ausbeute und befriedigendem Enantiomerenüberschuss.^[34]

1995 wurden chirale C₂-symmetrische Bisoxazolin-Kupfer(II)-Komplexe^[35–43] als effiziente Katalysatoren für HDA- und En-Reaktionen von Glyoxylaten mit einfachen Dienen beschrieben^[13] und lösten umfangreiche Forschungen über die Verwendung dieser Katalysatoren in HDA-Reaktionen aus.

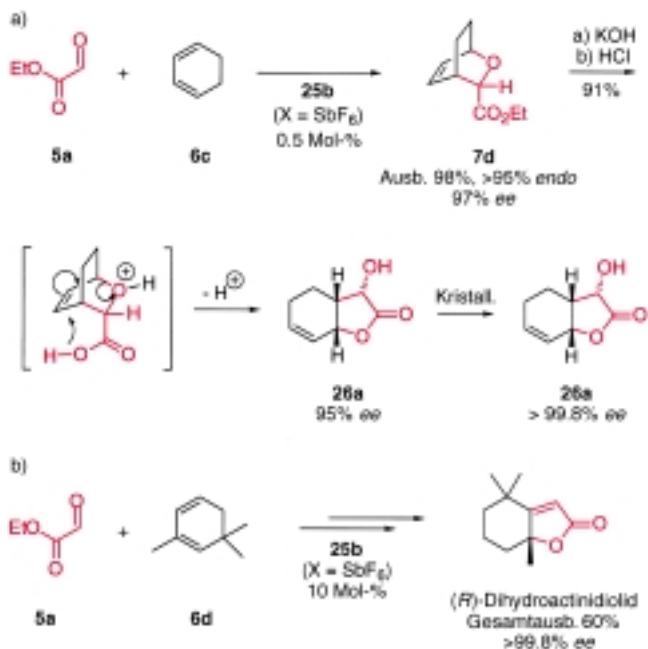
So lieferte die Umsetzung von Ethylglyoxylat **5a** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **6a** in Gegenwart von Ph-BOX-CuX₂ (*R*)-**25a** oder *t*Bu-BOX-CuX₂ (*S*)-**25b** (BOX = Bisoxazolin) als Katalysator das HDA-Addukt **7a** und das En-Addukt **8a** in Produktverhältnissen von 1:0.6 bis 1:1.8 [Gl. (18)]. Die



Ergebnisse belegen, dass das chirale BOX-Kupfer(II)-System die HDA-Produkte in besserm Verhältnis liefert als der chirale BINOL-Titan(IV)-Katalysator. Die absolute Konfiguration der Produkte dieser durch chirale BOX-Kupfer(II)-Komplexe katalysierten HDA-Reaktionen wurde unseres Wissens nach erstmals in einem Bericht über die interessante Beobachtung beschrieben, dass der 4-*tert*-Butyl- und der 4-Phenyl-BOX-Ligand in Kombination mit Kupfer(II)-Salzen zu entgegengesetzter asymmetrischer Induktion im Produkt führen. Katalysatoren, die aus dem (*R*)-Enantiomer des Phenyl-BOX-Liganden oder dem (*S*)-Enantiomer des *tert*-Butyl-BOX-Liganden und Kupfer(II) erhalten wurden, liefern jeweils das (*S*)-Enantiomer des Cycloadditionsprodukts.

Die durch chirale BOX-Kupfer(II)-Komplexe katalysierte enantioselektive HDA-Reaktion kann auch auf konjugierte cyclische Diene wie 1,3-Cyclohexadien **6c** angewendet werden (Schema 6a).^[13, 44]

Die HDA-Reaktion von Glyoxylaten mit konjugierten Dienen ist abhängig vom Lösungsmittel, und die Gegenionen haben signifikante Auswirkungen auf die Geschwindigkeit und die Enantioselektivität der Reaktion.^[44] Die Umsetzung von **6c** verlief wesentlich schneller, wenn man anstelle von

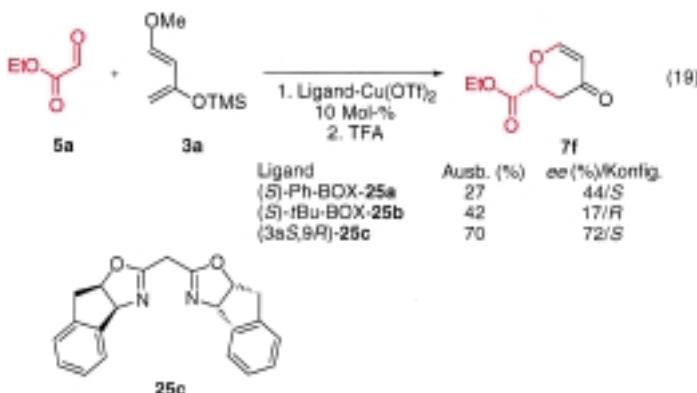


Schema 6. a) Katalytische enantioselektive HDA-Reaktion von Glyoxylsäureethylester **5b** mit 1,3-Cyclohexadien **6c** als Zugang zum optisch aktiven bicyclischen Lacton **26a**. b) Synthese des optisch aktiven Sexuallockstoffs (*R*)-Dihydroactinidiolid durch katalytische enantioselektive HDA-Reaktion.

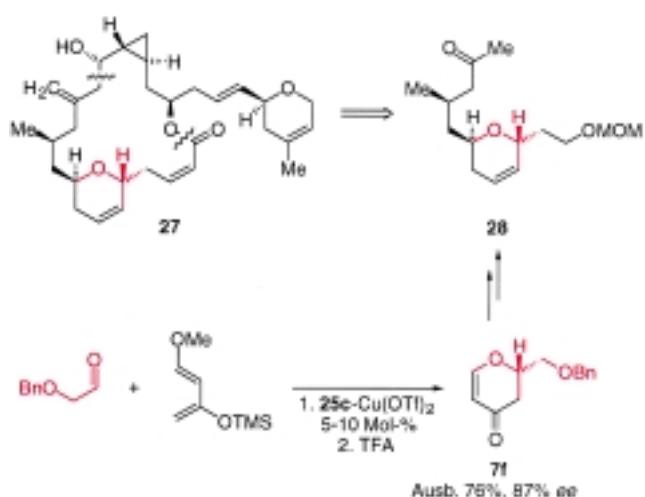
OSO₂CF₃[–] (OTf[–], Triflat) als Gegenion das weniger stark koordinierende SbF₆[–] verwendete und die Reaktion statt in CH₂Cl₂ in einem polareren Solvens, z.B. MeNO₂, durchführte; auf diese Weise wurde das HDA-Addukt **7d** in 98% Ausbeute und mit >97% ee isoliert. Da als reaktiver BOX-Kupfer(II)-Katalysator eine dikationische Spezies angesehen wurde, ist die Dissoziation der beiden Gegenionen vom Kupferatom ausschlaggebend für die Aktivierung des Katalysators, und die polareren Solventien stabilisieren die dissozierten Ligand-Kupfer-Kationen. Die enantioselektive Synthese des bicyclischen Lactons **26a**, das durch Umsetzung des HDA-Addukts **7d** mit einer Base und anschließende Umlagerung unter sauren Bedingungen erhalten wird, veranschaulicht das Potential der Reaktion (Schema 6a). Diese Methode wurde auch für die Synthese von (*R*)-Dihydroactinidiolid verwendet (Schema 6b),^[45] einem Hauptbestandteil des Pheromons zur Erkennung der Königin von Arbeitern der Roten Feuerameise *Soleneopsis invicta*. Die von Ethylglyoxylat **5a** und 2,6,6-Trimethyl-1,3-cyclohexadien **6d** ausgehende Totalsynthese ist ein Beispiel für die äußerst regio-, diastereo- und enantioselektiven katalytischen Eigenschaften des (*S*)-*t*Bu-BOX-CuX₂-Komplexes (X = SbF₆) **25b** in der HDA-Reaktion. Der katalytische enantioselektive Zugang zu den bicyclischen Lactonen in Schema 6 scheint nur mit 1,3-Cyclohexadienderivaten zu funktionieren. Das entsprechende optisch aktive bicyclische Lacton mit einem Cyclopentenring kann jedoch leicht durch enantioselektive En-Reaktion von Glyoxylat mit Cyclopenten, die von chiralen BOX-Kupfer(II)-Komplexen katalysiert wird, und anschließende Iodlactonierung erhalten werden.^[43c]

Ghosh et al. haben ebenfalls die durch chirale BOX-Kupfer(II)-Komplexe katalysierte HDA-Reaktion von Ethyl-

glyoxylat **5a** mit dem Danishefsky-Dien **3a** untersucht. Sie setzten Katalysatorsysteme aus Cu(OTf)₂ und den Liganden (*S*)-Ph-BOX (*S*)-**25a**, (*S*)-*t*Bu-BOX (*S*)-**25b** und dem konformativ gespannten BOX-Liganden **25c** ein, um die Eigenschaften der Liganden zu vergleichen [Gl. (19)].^[46] Mit **25c** und Cu(OTf)₂ wurde das HDA-Addukt **7f** in 70% Ausbeute und mit 72% ee erhalten, was für diese spezielle Reaktion eine signifikante Verbesserung gegenüber den beiden anderen Katalysatoren bedeutete.



Die in Gleichung (19) gezeigte Methode wurde verwendet, um das C₃-C₁₄-Segment **28** des Tumorthapeutikums Lauilimalid **27** zu synthetisieren (Schema 7).^[47] Der gespannte



Schema 7. Der von Ghosh et al.^[47] entwickelte katalytische enantioselektive HDA-Zugang zum optisch aktiven C₃-C₁₄-Baustein **28** des Cytostatikums Lauilimalid **27**. MOM = CH₂OMe.

chirale BOX-Ligand **25c** in Kombination mit Cu(OTf)₂ lieferte in guter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss das Dihydropyran **7f**, das über eine Ferrier-Umlagerung in mehreren Schritten zu **28** umgesetzt wurde.

Auch chirale BOX-Zink(ii)-Komplexe können die HDA-Reaktion von Glyoxylaten mit konjugierten Dienen wie 2,3-Dimethyl-1,3-butadien oder 1,3-Cyclohexadien katalysieren.^[48] Die Umsetzung mit dem Butadien ergab hierbei ein

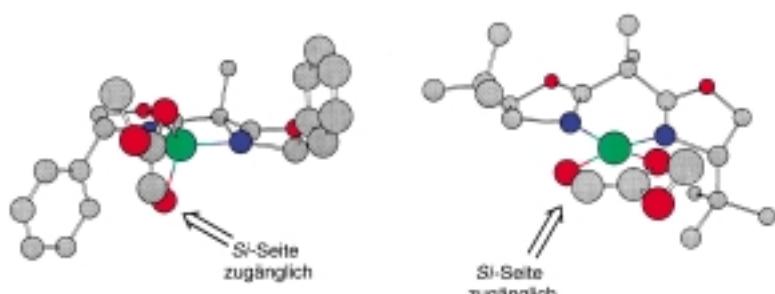
höheres HDA:En-Verhältnis als mit den entsprechenden chiralen Kupfer(ii)-Komplexen, allerdings war der Enantiomerenüberschuss etwas niedriger. Bei der Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien waren Ausbeute und Enantiomerenüberschuss ebenfalls etwas niedriger.

Desimoni et al. haben beschrieben, dass chirale BOX-Mangan(ii)-Komplexe intramolekulare HDA- und En-Reaktionen katalysieren, wobei letztere das Hauptprodukt liefern.^[49]

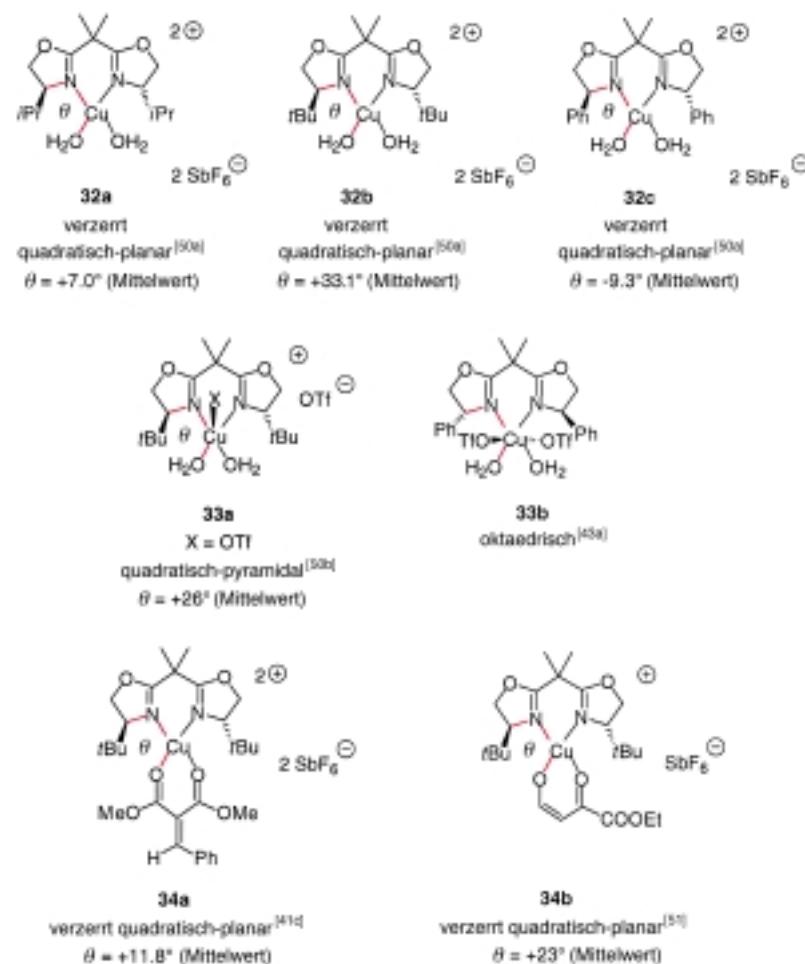
Die Mechanismen und besonders die Zwischenstufe von HDA-Reaktionen, die durch chirale BOX-Kupfer(ii)-Komplexe katalysiert werden, verdienen wegen des besonderen Ligandeneffekts auf die asymmetrische Induktion eine separate Besprechung. Wegen der absoluten Konfiguration der HDA-Addukte ging man ursprünglich davon aus, dass in Abhängigkeit von den Substituenten am chiralen Zentrum des BOX-Liganden zwei verschiedene Zwischenstufen bei den Reaktionen auftreten:^[13] ein tetraedrisches Intermediat **30** bei Reaktionen, in denen Glyoxylat zweizähnig an (*S*)-Ph-BOX-Cu^{II} koordiniert ist, und eine quadratisch-planare Zwischenstufe **31**, mit der sich die absolute Konfiguration des HDA-Addukts erklären lässt, das durch (*S*)-*t*Bu-BOX-Cu^{II}-katalysierte Reaktion entsteht. Die beiden strukturell unterschiedlichen Zwischenstufen **30** und **31** ermöglichen dem Dien die Annäherung von der gleichen Seite der Carbonylgruppe, was zur gleichen absoluten Konfiguration des Produkts führt, obwohl die absolute Konfiguration der chiralen Liganden entgegengesetzt ist (Schema 8).

Mehrere chirale BOX-Kupfer(ii)-Katalysatoren **32a–c**^[50a] sowie **33a**^[50b] und **33b**,^[43a] aber auch chirale BOX-Kupfer(ii)-Komplexe mit Substrat sowie hydrolysiertem Enon, **34a, b**,^[41c, 51] wurden durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Schema 9).

Chirale BOX-Kupfer(ii)-Komplexe können unterschiedliche Koordinationsgeometrien haben. Kupfer(ii)-Komplexe mit der Koordinationszahl vier haben eine verzerrte quadratisch-planare Konfiguration, der Diederwinkel θ reicht von +7.0° für den *i*Pr-BOX-Cu(OH₂)₂-Komplex **32a** bis +33.3° für *t*Bu-BOX-Cu(OH₂)₂ **32b** und -9.3° für Ph-BOX-Cu(OH₂)₂ **32c**.^[50a] Der Komplex **33a** mit fünffach koordiniertem Kupfer ist quadratisch-pyramidal, wobei die Wassermoleküle um 26° aus der Ligandenebene herausgedreht sind.^[50b] (*S*)-Ph-BOX-Cu(OTf)₂(OH₂)₂ **33b** ist ein oktaedrischer Komplex.^[43a] Der chirale BOX-Kupfer(ii)-Alkyldenmalonat-Komplex **34a** hat eine verzerrte quadratisch-planare Konfiguration, die Verzerrung beträgt durchschnittlich 11.8°.^[41c] Bei einer durch (*S*)-**25b** katalysierten HDA-Reak-



Schema 8. Strukturen der Zwischenstufen **30** (links) und **31** (rechts).



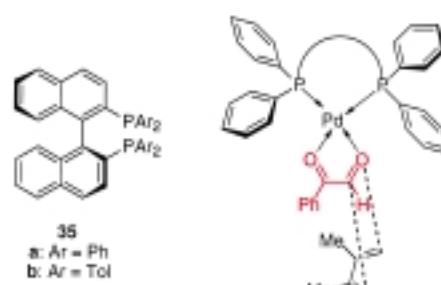
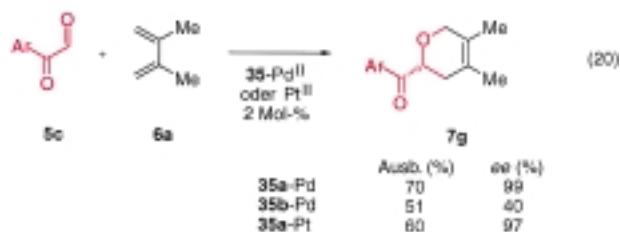
Schema 9. Durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Strukturen einiger chiraler BOX-Kupfer(II)-Ligandenkomplexe. Die den Verzerrungswinkel θ definierenden Bindungen sind rot eingezeichnet.

tion mit inversem Elektronenbedarf lieferte die fehlgeschlagene Reaktion mit einem Enon einen Kristall des chiralen BOX-Kupfer(II)-Komplexes **34b**, in dem das Anion des hydrolysierten Enons mit einem durchschnittlichen Verzerrungswinkel von 23° für die beiden Sauerstoffatome gebunden war.^[51] Unter der Voraussetzung, dass Glyoxylat die beiden Wassermoleküle in **32b** ersetzt, entsteht eine chirale BOX-Kupfer(II)-Substrat-Zwischenstufe **31**, die mit dem stereochemischen Ergebnis der durch *t*Bu-BOX-Cu^{II}- und *i*Pr-BOX-Cu^{II}-Komplexe katalysierten Reaktionen in Einklang ist. Zudem wird die verzerrte quadratisch-planare Zwischenstufe **31** bei den durch *t*Bu-BOX-Cu^{II}-Komplexe katalysierten Reaktionen auch durch die Struktur der Komplexe **34a, b** gestützt. Im Unterschied zur tetraedrischen Zwischenstufe **31** erklärt dagegen die Struktur des Komplexes (*S*)-Ph-BOX-Cu(H₂O)₂·2SbF₆ **32c** im Kristall die absolute Konfiguration der mit diesem Katalysator erhaltenen HDA-Addukte nicht.

Die beschriebenen Röntgenstrukturanalysen wurden hauptsächlich von Evans et al. durchgeführt. Sie schlugen allerdings kein Modell vor, das die asymmetrische Induktion durch den Ph-BOX-Cu^{II}-Katalysator in der Originalarbeit über DA-Reaktionen erklärt.^[52] Kürzlich erschien eine Arbeit derselben Gruppe über die entgegengesetzte asymmetrische Induktion durch Ph-BOX-Cu^{II}- und *t*Bu-BOX-Cu^{II}-Katalysa-

toren,^[50a] in der zwar noch keine Erklärung für dieses Phänomen gegeben werden konnte, ein tetraedrisches Kupfer(II)-Zentrum aber als unwahrscheinlich angesehen wurde. Die Hauptargumente für diese Schlussfolgerung waren die hohe *endo*-Selektivität von Ph-BOX-Cu^{II}-katalysierten HDA- und En-Reaktionen und das Fehlen naheliegender elektronischer Effekte von *p*-XC₆H₄-BOX-Liganden in Kombination mit Kupfer(II)-Salzen. Bei HDA-Reaktionen mit *p*-XC₆H₄-BOX-Liganden und Kupfer(II)-Salzen wurden für das Addukt Enantiomerenüberschüsse von 89 (X = Cl), 93 (X = H) und 93 % (X = OMe) erhalten. Die eindeutigen elektronischen Einflüsse von *para*-Substituenten in XC₆H₄-BOX-Liganden können mögliche anziehende (π -Donor- π -Acceptor-) Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat nicht ausschließen.^[53c, 53] Um die enantioselektive Induktion bei *p*-XC₆H₄-BOX-Cu^{II}-katalysierten Reaktionen zu erklären, haben Evans et al. eine quadratisch-pyramidale Konfiguration vorgeschlagen.^[50a]

Die kationischen Palladium- und Platinkomplexe der BINAP-Liganden **35a, b** katalysieren hohenantioselektive HDA-Reaktionen von Arylglyoxalen mit acyclischen und cyclischen Dienen [Gl. (20)].^[54] Die Umsetzung von Phenylglyoxal **5c** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **6a** verläuft glatt in Gegenwart des BINAP-Liganden und Palladium(II)- oder Platin(II)-Salzen und liefert mit den beiden Lewis-Säuren das HDA-Addukt in 70 bzw. 60% Ausbeute und mit 99 bzw. 97 % ee. Besonders bei den Palla-



dium(II)-katalysierten Reaktionen ist die Zugabe von Molekularsieb (3 Å) erforderlich, um den hohen Enantiomerenüberschuss zu erreichen. Durch **35a, b** katalysierte enantioselektive Reaktionen verlaufen mit *para*-substituierten Arylglyoxalen ohne Bildung des En-Addukts und liefern mit

acyclischen und cyclischen Dienen gute Ausbeuten und hohe Enantiomerenüberschüsse. So entsteht bei der Umsetzung von 1,3-Cyclohexadien in Gegenwart der beiden Katalysatoren das *endo*-Diastereomer in 69 bzw. 74 % Ausbeute und mit >99 % ee als einziges Produkt.

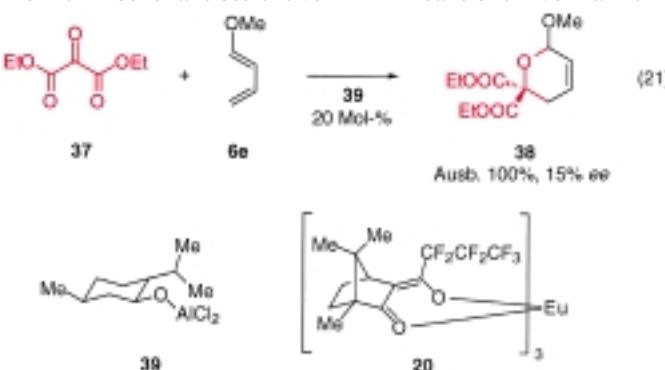
Verwendet man als Dienophil Glyoxylsäureester, so liefert die Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **6a** und **35a**-Pd^{II} als Katalysator das HDA- und das En-Addukt etwa im Verhältnis 1:1.^[54b] Die Enantioselektivität für das HDA-Addukt war mit bis zu 98% ee ausgezeichnet. Da die Röntgenstrukturanalyse für den kationischen (*S*)-BINAP-Palladiumkomplex eine leicht verzerrte quadratisch-planare Anordnung ergab, nahm man an, dass die beiden Carbonylsauerstoffatome von Phenylglyoxal wie in **36** gezeigt das Metallzentrum zweizähnig koordinieren. Weil die Annäherung des Dien an die *Si*-Seite der Formylgruppe durch den äquatorialen Phenylrest des Liganden verhindert wird, greift das Dien die *Re*-Seite an und begünstigt so die Bildung des (*R*)-Cycloaddukts.^[54b]

Über chirale Lanthanoidkomplexe als Katalysatoren für HDA-Reaktionen von aktivierten Aldehyden gibt es nur wenige Untersuchungen.^[55] Die Umsetzung von *tert*-Butylglyoxylat mit dem Danishefsky-Dien lieferte in Gegenwart eines chiralen Yttriumbis(trifluormethansulfonylamid)-Komplex als Katalysator das erwartete HDA-Addukt in bis zu 88 % Ausbeute und mit 66 % ee.

2.3. Reaktionen von Ketonen

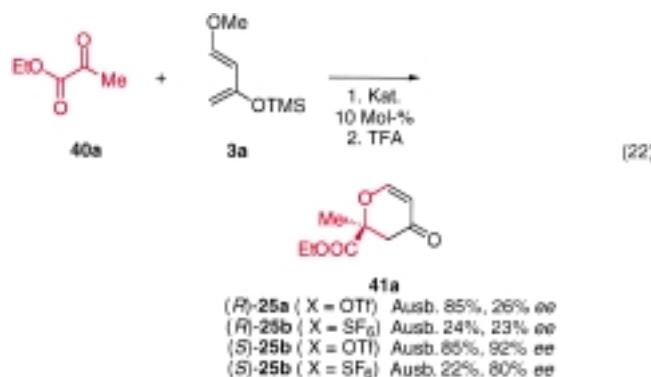
Ketone sind allgemein weniger reaktiv als Aldehyde. Aus diesem Grund sollte auch eine HDA-Reaktion von Ketonen schwieriger zu erreichen sein. Ein Ausdruck dafür sind die wenigen Arbeiten über katalytische enantioselektive HDA-Reaktionen von Ketonen verglichen mit den vielen erfolgreichen Beispielen für die enantioselektive Reaktion von Aldehyden. Bevor wir unsere Untersuchungen über katalytische enantioselektive HDA-Reaktionen von aktivierten Ketonen begannen,^[56] gab es unseres Wissens nur ein einziges, von Jankowski et al. beschriebenes Beispiel für eine derartige Reaktion, bei der der Menthoxyaluminiumkatalysator **39** und chirale Lanthanoidkatalysatoren wie **20** eingesetzt wurden. Die höchste Enantioselektivität mit 15 % ee für das HDA-Addukt **38** wurde bei der Umsetzung des Ketomalonats **37** mit 1-Methoxy-1,3-butadien **6e** und **39** als Katalysator erzielt [Gl. (21)].^[21]

Auch die *C*₂-symmetrischen BOX-Kupfer(II)-Komplexe können hohenantioselektive HDA-Reaktionen von α -Ke-



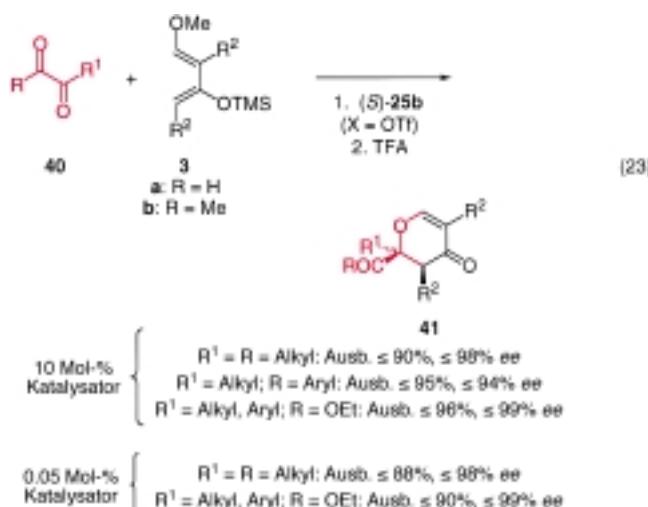
toestern und α -Diketonen mit konjugierten Dienen katalysieren.^[56] Bei diesen HDA-Reaktionen wird ein chirales quartäres Kohlenstoffzentrum aufgebaut, was nach wie vor eine schwierige Aufgabe in der organischen Synthese ist.^[57]

Einfache Diene wie 2,3-Dimethylbutadien oder 1,3-Cyclohexadien gehen z.B. mit Ethylpyruvat **40a** in Gegenwart chiraler BOX-Kupfer(II)-Komplexe keine HDA-Reaktion ein. Mit aktivierten Dienen wie dem Danishefsky-Dien **3a** gelingt hingegen die HDA-Reaktion [Gl. (22)].^[56] Es wurden



zahlreiche chirale BOX-Liganden untersucht, für die Umsetzung entsprechend Gleichung (22) war *t*Bu-BOX-CuX₂ **25b** der beste Katalysator. Die Reaktion hängt stark von der Art der Gegenionen ab, die einen großen Einfluss auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss des HDA-Addukts **41a** haben; das Triflat-Ion ist hier dem Hexafluoroantimonat-Ion überlegen, da es in allen untersuchten Fällen zu höherer Ausbeute und Enantioselektivität führte. Das steht zwar im Widerspruch zu früheren Ergebnissen,^[44, 58] aber die mit Triflat erhaltenen besseren Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass Triflat über die passende Lewis-Acidität zur Aktivierung des hier vorliegenden Dien verfügt und/oder dass die im Antimonat-Ion enthaltenen Fluoridatome die Siloxygruppe des Dien **3a** abspalten oder zumindest mit ihr wechselwirken.

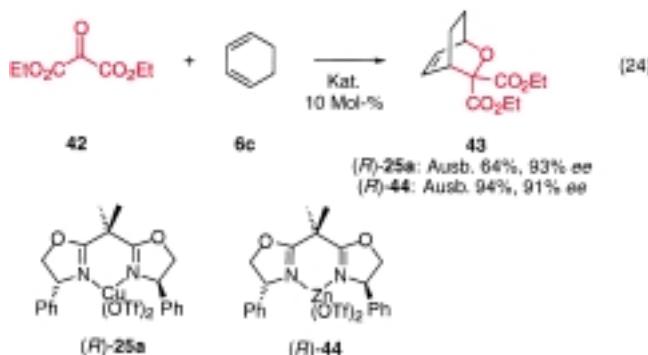
Die durch *t*Bu-BOX-Cu^{II} (*S*)-**25b** katalysierte HDA-Reaktion von aktivierten Dienen lässt sich mit einer Reihe von α -Dicarbonylverbindungen **40** durchführen. Gleichung (23) zeigt die Anwendungsbreite der Umsetzung mit den aktivierten Dienen **3a**, **b** und 10 Mol-% des Katalysators, die mit hoher Ausbeute und ausgezeichneter Enantioselektivität zu den HDA-Addukten **41** führte. Auch für die Reaktion von α -Diketonen und α -Ketoestern mit Alkyl- und Arylsubstituenten wurden sehr gute Ergebnisse erhalten. Diese HDA-Reaktion von Ketonen kann mit nur 0.05 Mol-% des Katalysators (*S*)-**25b**-Cu^{II} (*X* = OTf) bis zur vollständigen Umsetzung ablaufen, wobei im Rohprodukt durch Gaschromatographie an einer chiralen Säule nur ein Enantiomer nachgewiesen wurde.^[56b] Mit solch geringen Mengen an Katalysator können auch andere α -Dicarbonylsubstrate umgesetzt werden, wie einige repräsentative Ergebnisse in Gleichung (23) belegen. Die Umsatzzahl für die Reaktion von Methylpyruvat mit dem Danishefsky-Dien beträgt 1800 pro Mol Katalysator in 20 h (bei 90 % Ausbeute mit



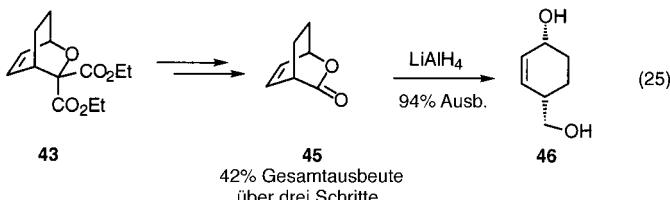
0.05 Mol-% Katalysator; entspricht $90 \text{ mol}^{-1} \text{h}^{-1}$).^[56b] Es gibt kaum eine Reaktion, bei der solch niedrige Katalysatorkonzentrationen ausreichen, und kaum eine Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische Reaktion mit solch hoher Umsatzzahl. Wulff et al. gaben z.B. für enantioselektive DA-Reaktionen mit 0.5 Mol-% des VAPOL-Aluminium(III)-Katalysators (VAPOL = gewölbtes (vaulted) Biphenanthrol (2,2'-Diphenyl-3,3'-biphenanthren-4,4'-diol)) eine Umsatzzahl von 200 pro Mol Katalysator in 4 h ($50 \text{ mol}^{-1} \text{h}^{-1}$) an.^[59] Mikami et al. berichteten über die Verwendung von 0.2 Mol-% eines BINOL-Titan(IV)-Katalysators bei Glyoxylat-En-Reaktionen^[33c] und Evans et al. setzten bei der En-Reaktion von Ethylglyoxylat mit Methylencyclohexan (0°C , 24 h, 90% Ausbeute, 94% ee) 0.1 Mol-% des BOX-Kupfer(II)-Katalysators ein.^[43b]

Die absolute Konfiguration der HDA-Addukte, die durch (S)-25b-Cu^{II}-katalysierte Reaktion von Ketonen mit aktivierte Dienen erhalten wurden, deutet ebenfalls auf eine Zwischenstufe mit quadratisch-planarer Anordnung der Liganden um das zentrale Kupferatom ähnlich wie in 31 und eine *endo*-Annäherung des Dienes an die Carbonylgruppe.

Die chiralen BOX-Metall(II)-Komplexe katalysieren auch HDA-Reaktionen anderer Ketone.^[60] So lässt sich die Umsetzung von Ethylketomalonat 42 mit 1,3-konjugierten Dienen, z.B. 1,3-Cyclohexadien 6c, in Gegenwart der chiralen Kupfer(II)- und Zink(II)-Komplexe Ph-BOX-Cu(OTf)₂ (*R*-25a) bzw. Ph-BOX-Zn(OTf)₂ (*R*-44) durchführen [Gl. (24)]. Bei Verwendung von (*R*)-44 als Katalysator verläuft die



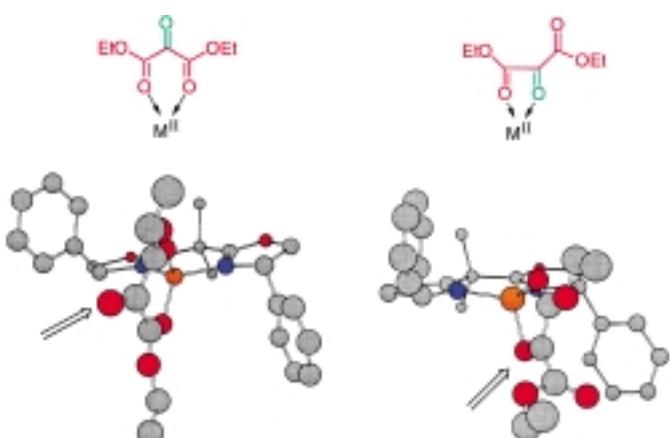
Reaktion mit guter Ausbeute und Enantioselektivität. Zwar bewirkt der Kupfer(II)-Katalysator eine wesentlich schnellere Umsetzung, doch ist die Verwendung des Zink(II)-Derivats bequemer: Diese Reaktion führt bei Raumtemperatur zum HDA-Addukt 43 in 94 % Ausbeute und mit 94 % ee. Das nach Gleichung (24) gebildete HDA-Addukt 43 kann zum chiralen CO₂-Synthesebaustein 45 umgesetzt werden, der in der organischen Synthese von Bedeutung sein könnte, weil er in das Diol 46 überführt werden kann [Gl. (25)],^[61] das eine Schlüsselverbindung z.B. der Synthese von Cyclohexenylcarbinolen^[62] und Anticapsin ist.^[63]



Bemerkenswerterweise weist die Reaktion des Ketomalonats 42 mit Cyclopentadien in Gegenwart von *t*Bu-BOX-Cu(OTf)₂ zwischen Raumtemperatur und -78°C ein unerwartetes Temperaturverhalten auf:^[60] Bei Raumtemperatur entstand kein HDA-Addukt. Wurde die Temperatur jedoch auf -40 bis -78°C gesenkt, bildete sich laut ¹H-NMR-Spektrum bei hohem Umsatz das HDA-Addukt, während oberhalb von -30°C eine Retro-HDA-Reaktion stattfand.

Ketomalonsäureester bilden auch mit anderen konjugierten Dienen HDA-Addukte mit befriedigender bis guter Enantioselektivität. Bei den Danishefsky-Dienen werden mit den chiralen BOX-Zink(II)-Katalysatoren ebenfalls gute Enantioselektivitäten und Ausbeuten für die HDA-Addukte erreicht, während die Kupfer(II)-Derivate zu formalen HDA- und Mukaiyama-Aldolprodukten führen.^[60]

Rechnungen zur Koordination des Ketomalonats 42 an Kupfer(II) und Zink(II) ergaben, dass das sechsgliedrige Ringsystem etwas stabiler ist als das Fünfringsystem (Schema 10).



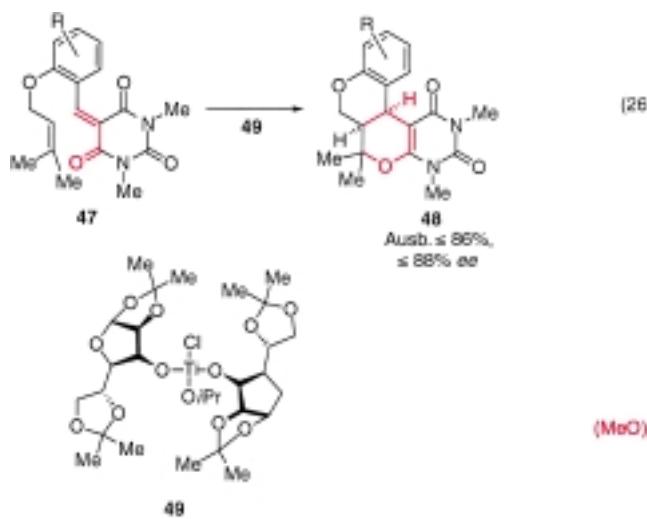
Schema 10. Mögliche Koordinationsarten von Ketomalonsäureethylester 42 an eine Lewis-Säure unter Bildung eines Fünf- oder Sechsringes (reagierende Carbonylgruppe grün) und angenommene Zwischenstufen für beide Arten der Koordination von 42 an den Ph-BOX-Zn^{II}-Katalysator (*R*)-44. Beim C₂-symmetrischen Intermediat (links) ist keine der beiden Seiten abgeschirmt, beim asymmetrischen (rechts) eine der beiden Seiten.

Bei der Koordination von **42** an den Ph-BOX-Zn(OTf)₂-Katalysator (*R*)-**44** ist die sechsgliedrige Zwischenstufe *C*₂-symmetrisch, ohne erkennbare Seitenabschirmung der Carbonylfunktion (links), während bei der fünfgliedrigen Zwischenstufe (rechts) die Carbonylgruppe durch den Phenylsubstituenten abgeschirmt wird. Rechnungen zufolge weist der Übergangszustand der Reaktion über die fünfgliedrige Zwischenstufe die niedrigere Energie auf; dies ist in Einklang mit den experimentell erhaltenen Ergebnissen.^[60]

2.4. Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf

Die katalytische enantioselektive HDA-Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit elektronenreichen Alkenen bietet einen einfachen Zugang zu 2-substituierten 3,4-Dihydro-2*H*-pyranen, die nützliche Vorstufen für Naturstoffe wie Kohlenhydrate sind. Diese Reaktion mit inversem Elektronenbedarf wird durch eine dominierende Wechselwirkung zwischen dem LUMO des 1-Oxa-1,3-butadiens und dem HOMO des Alkens gesteuert (siehe Abbildung 1, rechts). Normalerweise verläuft die Reaktion als konzertierte, nicht-synchrone Umwandlung unter Retention der Konfiguration des Dienophils. Lewis-Säuren-Katalysatoren verbessern die üblicherweise bereits hohe Regioselektivität und erhöhen zudem die Reaktionsgeschwindigkeit.

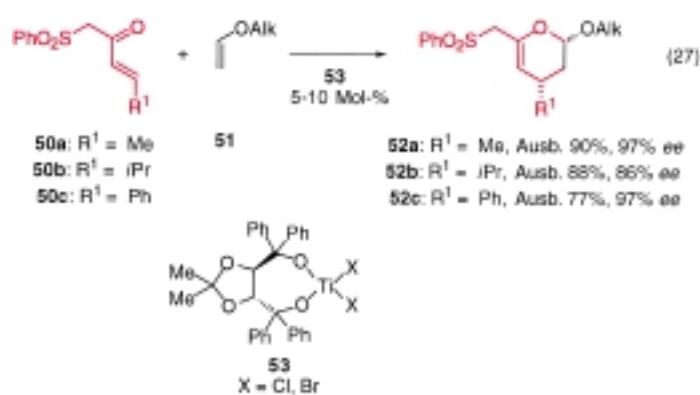
Über die katalytische enantioselektive HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf gibt es keine umfangreichen Untersuchungen. 1992 beschrieben Tietze et al. das erste Beispiel für diese Reaktion, in dem durch intramolekulare Cycloaddition des Heterodiens **47** unter Katalyse durch das Diacetoglucose-Titan(iv)-Derivat **49** als Lewis-Säure ausschließlich das *cis*-Produkt **48** in guter Ausbeute und mit bis zu 88% ee entsteht [Gl. (26)].^[64] Die Umsetzung hängt vom



Lösungsmittel ab: In CHCl₃ wurde das Racemat erhalten, die höchste Enantioselektivität wurde dagegen in 1,2,3,5-Tetramethylbenzol erzielt. Bei der durch **49** katalysierten enantioselektiven intramolekularen HDA-Reaktion von **47** ist ein inte-

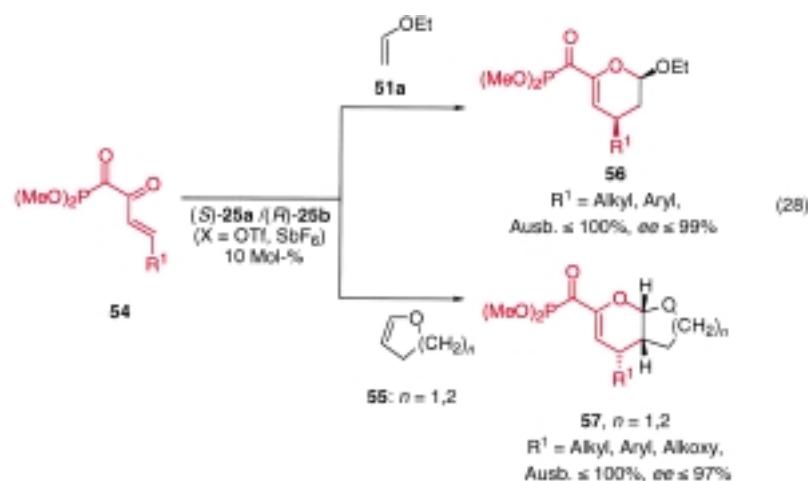
ressanter Temperatureffekt zu beobachten, denn bei 25°C entsteht **48** mit 88% ee, während bei 0°C und 100°C das Racemat gebildet wird.

Auch Wada et al. verwendeten einen chiralen Titan(iv)-Komplex als Katalysator für die intermolekulare HDA-Reaktion von (*E*)-2-Oxo-1-phenylsulfonyl-3-alken **50** mit Enolethern **51**.^[65] Die TADDOL-TiX₂-Komplexe **53** (X = Cl, Br) katalysieren die enantioselektive Umsetzung zu den Dihydropyranen **52** [Gl. (27)]. Die Reaktion hängt vom Anion des Katalysators ab; verglichen mit dem entsprechenden TADDOL-TiCl₂-Komplex lieferte der TADDOL-TiBr₂-Komplex die beste Ausbeute und Enantioselektivität. Die Dihydropyranen **52** wurden in guten Ausbeuten und mit bis zu 97% ee erhalten.



Chirale BOX-Kupfer(ii)-Komplexe sind auch wirksame Katalysatoren für hohenantioselektive HDA-Reaktionen von α,β -ungesättigten Acylphosphonaten^[66] und α,β -ungesättigten Ketoestern.^[50b, 67]

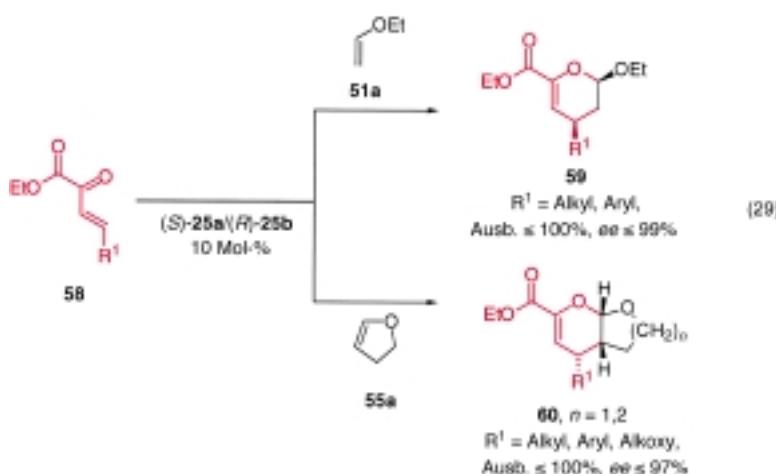
Evans et al. haben über die Verwendung der chiralen BOX-Kupfer(ii)-Komplexe (*S*)-**25a** und (*R*)-**25b** (X = OTf, SbF₆) als Katalysatoren für enantioselektive HDA-Reaktionen der α,β -ungesättigten Acylphosphonate **54** mit Ethylvinylether **51a** oder den cyclischen Enolethern **55** berichtet, die mit sehr hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu den HDA-Addukten **56** bzw. **57** führen [Gl. (28)].^[66] Bemerkenswert ist, dass acyclische und cyclische Enolether hochstereoselektiv



reagieren und dass mit (*S*)-**25a** oder (*R*)-**25b** als Katalysator für die Reaktion (28) das gleiche Enantiomer von **56a** ($R^1 = \text{Me}$) gebildet wird. Von praktischer Bedeutung ist außerdem, dass die HDA-Reaktion mit nur 0.2 Mol-% (*R*)-**25a** ($X = \text{SbF}_6$) durchgeführt werden kann, ohne dass sich die Ausbeute wesentlich verringert oder ein Verlust an Enantioselektivität auftritt (93 % *ee*).

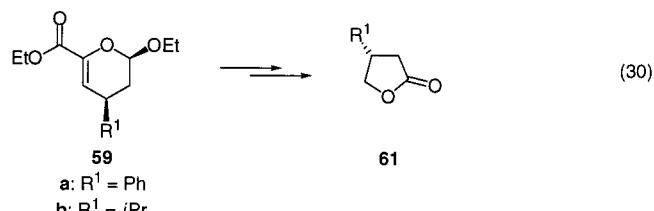
Neuere Entwicklungen belegen, dass die in Gleichung (28) skizzierte Reaktion auch mit anderen Alkenen erfolgreich verläuft: Beispielsweise liefert die Umsetzung der Silylenolether von Acetophenon das *endo*-Diastereomer mit bis zu 99 % *ee*.^[66b] Ferner wurde gezeigt, dass β -Ethyl- β -methyl-substituiertes Acylphosphonat mit Ethylvinylether in Gegenwart des chiralen Ph-BOX-Kupfer(II)-Katalysators ebenfalls eine diastereo- und enantioselektive HDA-Reaktion eingeht. Umsetzungen im Gramm-Maßstab belegten den präparativen Nutzen der HDA-Reaktion und machten deutlich, dass keine speziellen Bedingungen eingehalten werden müssen und die Dihydropyrane in hohen Ausbeuten und mit sehr hoher Diastereo- und Enantioselektivität erhalten werden können.

Unsere Entwicklung der katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf,^[67] an die sich ähnliche Arbeiten von Evans et al. anschlossen,^[50b, 66b] konzentrierte sich anfangs hauptsächlich auf die Umsetzung von β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **58** mit Ethylvinylether **51a** und 2,3-Dihydrofuran **55a** [Gl. (29)].



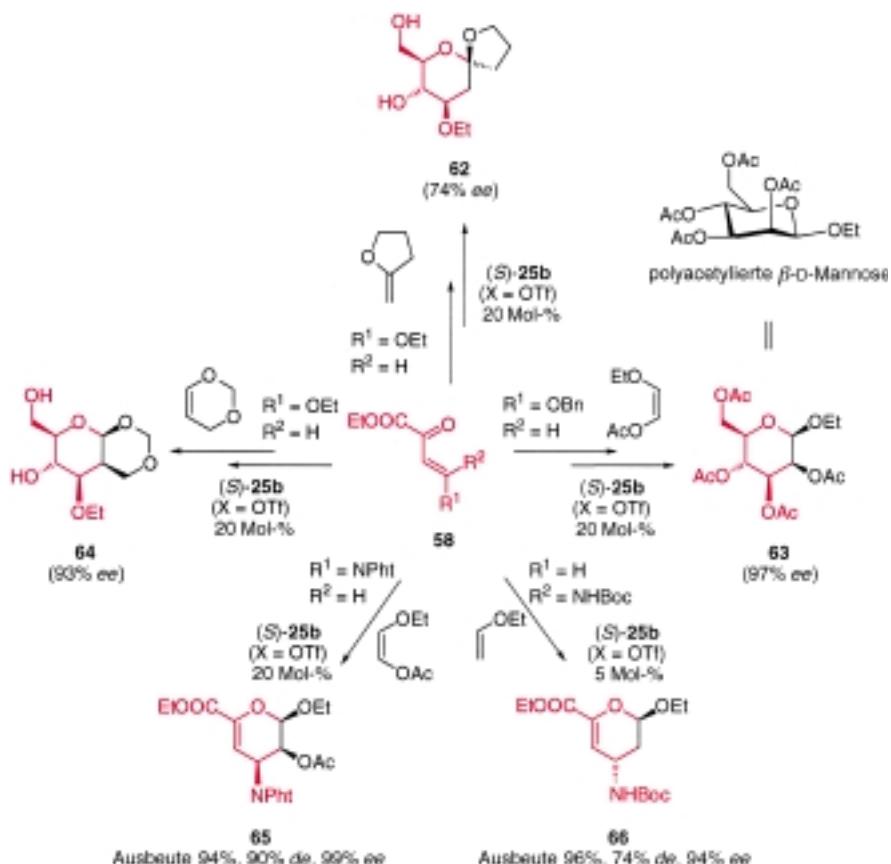
Unter Katalyse durch **25b** ($X = \text{OTf}$) oder den Aquakomplex **32b** (Schema 9) verläuft diese Reaktion mit hoher Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivität.^[50b, 66b, 67] Die Reaktion toleriert eine Vielzahl von Substituenten R^1 , z.B. Alkyl-, Aryl-, Alkoxy- und Thiobenzylgruppen, und lässt sich mit 0.5 Mol-% des Katalysators **32b** bei nur geringer Abnahme von Enantio- und Diastereoselektivität durchführen.^[50b, 66b] Erste Untersuchungen haben zudem ergeben, dass der Katalysator **32b** ohne signifikanten Ausbeute- und Stereoselektivitätsverlust in mehreren Reaktionsschritten wieder verwendet werden kann und dass die β,γ -ungesättigten α -Ketoester in katalytischen HDA-Reaktionen etwas reaktiver waren als α,β -ungesättigte Acylphosphonate.^[50b, 66b] Die absolute Konfiguration der HDA-Addukte **59a, b** wurde durch

Überführen in die Lactone **61a, b** mit bekannter Konfiguration bestimmt [Gl. (30)].^[50b, 66b]

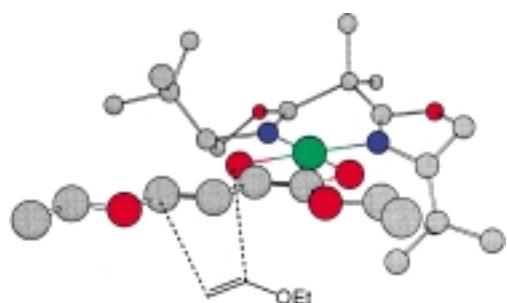


Weiterentwicklungen der katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf unter Verwendung von β -substituierten β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **58** führten zu einfachen Synthesemethoden für chirale Kohlenhydrate,^[51] darunter auch Aminozuckern (Schema 11).^[68] Mit dieser Reaktion lässt sich auch der optisch aktive Spirozucker **62** herstellen, der als wichtiger Baustein in Naturstoffen wie Pheromonen, Steroiden, Wirkstoffen gegen Parasiten und Polyether-Antibiotika vorkommt.^[69] Auch *cis*-Alkene sind nützliche Substrate für die katalytische enantioselektive HDA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf von β,γ -ungesättigten α -Ketoestern, die in guter Ausbeute und mit sehr hoher Diastereo- und Enantioselektivität zum HDA-Addukt führt. Diese Reaktion wurde für die Synthese von Ethyl- β -D-mannosetetraacetat **63** verwendet. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die β -Glycosidbindung dieses Monosaccharids durch Standardreaktionen der Kohlenhydratchemie schwierig zu knüpfen ist, weil weder der anomere noch der Nachbargruppeneffekt an C-2 genutzt werden können. Die HDA-Methode kann auch für die Synthese des nichtnatürlichen, Acetal-geschützten C-2-verzweigten Kohlenhydrats **64** herangezogen werden. Die Synthese der Aminozucker **65** und **66** durch diese katalytische enantioselektive Reaktion beweist, dass unterschiedlich geschützte Diastereomere in hohen Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten werden können. Aminozucker können als Pharmazeutika beispielsweise zur Behandlung von Diabetes und als viel versprechende Grippemittel eingesetzt werden.^[70]

Die absolute Konfiguration der Produkte, die durch *t*Bu-BOX-Cu^{II}-katalysierte hochstereoselektive HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf gebildet werden, lässt sich ebenfalls mit einer quadratisch-planaren Konfiguration am Kupfer(II)-Zentrum erklären. Die Röntgenstrukturanalyse des chiralen BOX-Kupfer(II)-Katalysators **34b** mit hydrolysiertem Enon (siehe Schema 9) spricht für eine quadratisch-planare Zwischenstufe. Man nimmt an, dass die γ -substituierten β,γ -ungesättigten α -Ketoester **58** über die Carbonylsauerstoffatome zweizählig an den (*S*)-*t*Bu-BOX-Cu^{II}-Katalysator unter Bildung der Zwischenstufe **67** koordinieren (Schema 12). Die Annäherung z.B. von Ethylvinylether an **58** erfolgt daher von der *Si*-Seite der reagierenden Carbonylgruppe, da die *Re*-Seite vom *tert*-Butyl-Substituenten des chiralen Liganden abgeschirmt wird.



Schema 11. Verwendung des *t*Bu-BOX-Cu^{II}-Komplexes (*S*)-25b bei der Synthese optisch aktiver Kohlenhydrate und Aminozucker durch katalytische HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. NPh = Phthalimidyl; Boc = *t*BuOCO.



Schema 12. Struktur der bei der Reaktion von 58 mit 51a in Gegenwart von (S)-25b gebildeten Zwischenstufe 67.

3. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von Iminen

Stickstoffhaltige Verbindungen wie Aminosäuren, Peptide und Alkaloide sind in der Natur weit verbreitet. Sie sind für unsere Gesellschaft von grundlegender Bedeutung und wegen ihrer herausragenden biologischen und physiologischen Eigenschaften beispielsweise für die Medizinische Chemie besonders interessant. HDA-, En- und Alkylierungsreaktionen von Iminen sind leistungsfähige Methoden zum Aufbau stickstoffhaltiger Verbindungen.^[3, 71, 72] Mit der steigenden Nachfrage nach optisch aktiven Verbindungen in beiden enantiomeren Formen ist die asymmetrische Synthese dieser

Verbindungen zu einer gewaltigen Herausforderung für Synthesechemiker geworden. Es überrascht daher nicht, dass der Entwicklung von asymmetrischen Additionen an Imine beträchtliche Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

3.1. Diastereoselektive Reaktionen

Bei diastereoselektiven HDA- und En-Reaktionen sowie bei nucleophilen 1,2-Additionen von metallorganischen Verbindungen an Imine wurden zwar erhebliche Fortschritte erzielt, aber noch viele Herausforderungen sind zu bewältigen; das gilt besonders für die Anwendung chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs von Reaktionen zwischen achiralen Substraten.

Während bei enantioselektiven Reaktionen von Carbonylverbindungen unter Verwendung chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren in den letzten zehn Jahren große Erfolge verzeichnet werden konnten, standen analoge enantioselektive HDA-Reaktionen lange Zeit nicht zur Verfügung. Erst vor kurzem wurden bei katalytischen und katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktionen von Iminen Fortschritte gemacht. Im Folgenden

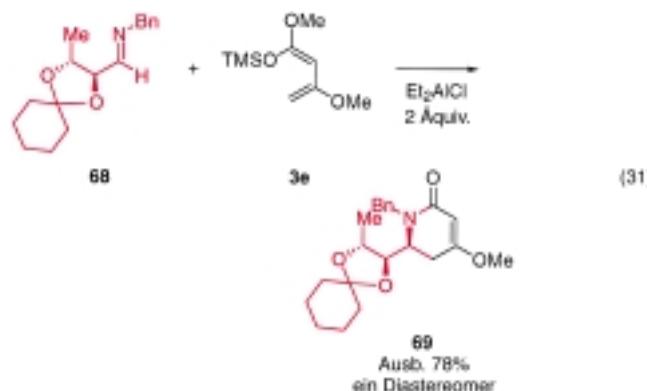
sind einige häufig auftretende Schwierigkeiten bei der Verwendung von Iminen als Substraten in katalytischen enantioselektiven Reaktionen zusammengefasst: 1. Das Stickstoffatom von Iminen ist Lewis-basischer als das Sauerstoffatom von Carbonylverbindungen. Dadurch ist die Koordination des Imins oder des Produkts an den chiralen Lewis-Säure-Katalysator stärker und führt zu dessen Desaktivierung oder Inhibition. Aus diesem Grund werden häufig stöchiometrische Mengen des chiralen Lewis-Säure-Katalysators benötigt, um die Umsetzung und eine hohe asymmetrische Induktion zu erreichen. 2. Wegen der flexiblen E/Z-Konformationen von Iminen können in Lösung mehr Strukturen vorliegen. 3. Reaktivität und Elektrophilie der Imindoppelbindung sind niedrig. 4. Enolisierbare Iminen neigen zur Abspaltung des aciden α -Protons und Bildung von Enaminen. 5. Einige Imine sind instabil und schwer zu isolieren, was zu zusätzlichen Schwierigkeiten führen kann.

Über Additionsreaktionen von metallorganischen Reagentien einschließlich der Addition von Allylmetall-Reagentien an C=N-Bindungen wurde mehrfach berichtet.^[73] Die vorliegende Übersicht konzentriert sich auf katalytische enantioselektive HDA-Reaktionen von Iminen, die zu optisch aktiven Aza-DA-Produkten führen. Zuerst werden durch Lewis-Säuren katalysierte/vermittelte HDA-Reaktionen von chiralen Substraten und im Anschluss daran katalytische enantioselektive HDA-Reaktionen von achiralen Iminen besprochen.

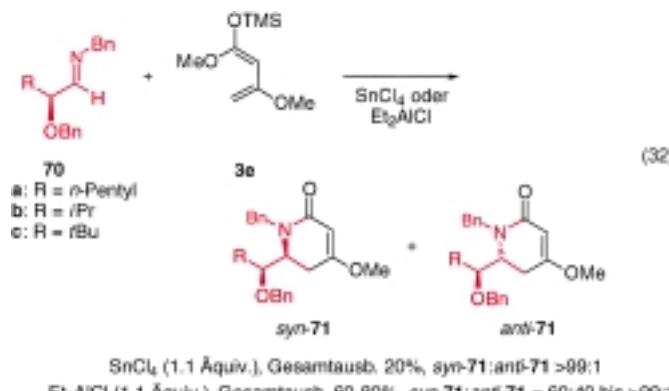
3.1.1. Reaktionen von chiralen, aus Carbonylverbindungen erhaltenen Iminen

Nichtaktivierte Imine sind normalerweise nicht reaktiv genug, um als Dienophile in HDA-Reaktionen eingesetzt zu werden. Zu den Ausnahmen gehören intramolekulare Additionen^[74] und die Verwendung von Iminiumsalzen.^[75] Danishefsky et al. beschrieben 1982 die erste Cycloaddition von Iminen mit einem aktivierten Dien in Gegenwart von ZnCl₂ als Lewis-Säure.^[76] Später berichteten Ojima et al., dass TiCl₄ ein wirksamer Katalysator für diese Reaktion ist,^[77] und Kobayashi et al. beschrieben die Verwendung von nur 10 Mol-% eines Lanthanoidtriflats als Katalysator für eine Imino-DA-Reaktion.^[78]

Eines der ersten Beispiele für die asymmetrische Cycloaddition eines nichtaktivierten Imins beschrieben 1988 Midland et al.^[79] Das aus L-Threonin hergestellte, Cyclohexyliden geschützte α,β -Dialkoxyimin **68** reagiert mit dem Brassard-Dien **3e** in Gegenwart einer starken Lewis-Säure wie Et₂AlCl in hoher Ausbeute zu nur einem Isomer des Lactams **69** [Gl. (31)]. Dem Addukt wurde in Einklang mit einem „chelatkontrollierten“ Additionsmechanismus die *syn*-Konfiguration zugeordnet.

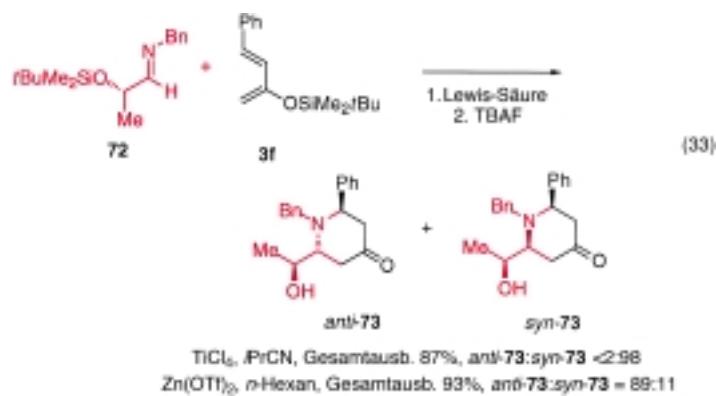


Um zu untersuchen, wie sich die Art der Substrate und Lewis-Säuren auf die Diastereoselektivität auswirken, synthetisierten Midland et al. die α -Alkoxyimine **70a–c** und setzten sie mit dem Dien **3e** um [Gl. (32)].^[80] In Gegenwart von SnCl₄ wurden mit allen drei Substraten die chelatkontrollierten Diastereomere *syn*-**71** in niedrigen Ausbeuten erhalten, wobei mit zunehmendem Raumanspruch der Seitenkette eine höhere *syn*-Selektivität auftrat. Mit Et₂AlCl als

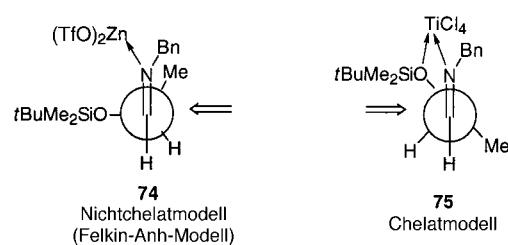


Katalysator ergaben sowohl das „kleine“ Substrat **70a** als auch das „große“ Substrat **70c** einen hohen Anteil an *syn*-**71**, während bei **70b** mit mittelgroßer Seitenkette die Diastereoselektivität niedrig war. Die Diastereoselektivität hängt außerdem von der stöchiometrischen Menge an Et₂AlCl ab: Eine Erhöhung des Lewis-Säure-Anteils von weniger als einem auf zwei Äquivalente führte zu einer Verbesserung der *syn*-Selektivität. Daraus schloss man, dass die Umsetzung mit Et₂AlCl als Katalysator nach einem komplizierteren als dem „Chelat“- oder dem „Nichtchelat“-Mechanismus abläuft. Bei einem echten chelatkontrollierten Prozess ist für ein Substrat mittlerer Größe eine mäßige Diastereoselektivität zu erwarten.

Akiba et al. untersuchten die HDA-Reaktion von chiralen α -Silyloxyaldiminen mit aktivierten 2-Silyloxy-1,3-dienen.^[81] Bei der Umsetzung des Imins **72** mit dem Dien **3f** wurden nur die Diastereomere *anti*- und *syn*-**73** erhalten [Gl. (33)]. Die Diastereoselektivität hängt von der Lewis-Säure, dem Lösungsmittel und der Temperatur ab. Bemerkenswerterweise wurden mit Zn(OTf)₂ oder TiCl₄ als Katalysator die entgegengesetzten Diastereomere als Hauptprodukte gebildet.



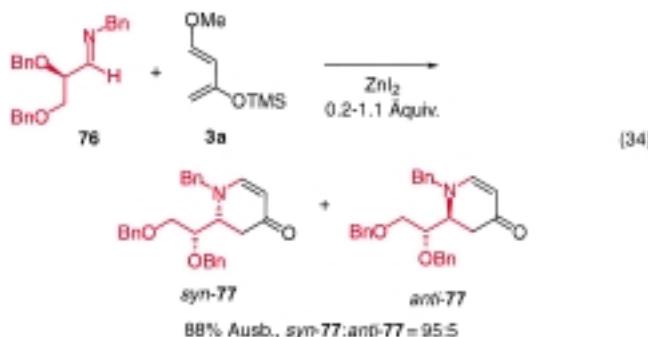
Die Bildung von *anti*-**73** als Hauptprodukt bei Verwendung von Zn(OTf)₂ als Katalysator wurde mit dem Nichtchelatmodell **74** erklärt, während das Chelatmodell **75** für die Entstehung von *syn*-**73** mit TiCl₄ als Katalysator herangezogen werden kann (Schema 13). Als Ursache für die Bildung des Nichtchelatprodukts *anti*-**73** in Gegenwart von Zn(OTf)₂ wurde die Unlöslichkeit des Katalysators im Reaktionsmedium (CH₂Cl₂) angenommen. Die Reaktion findet also statt,



Schema 13. Von Akiba et al.^[81] vorgeschlagenes Chelat- und Nichtchelatmodell zur Erklärung der entgegengesetzten Induktion in Gegenwart von Zn(OTf)₂ und TiCl₄.

bevor sich der Chelatkomplex aus $Zn(OTf)_2$ und dem Imin bildet.

Díaz-de-Villegas et al. beschrieben eine asymmetrische Reaktion des aus (*R*)-2,3-Di-*O*-benzylglyceraldehyd und Benzylamin erhaltenen Imins **76** mit dem Danishefsky-Dien **3a** [Gl. (34)].^[82] Unter einer Reihe von Lewis-Säuren wie



$MgBr_2$, ZnI_2 , $[Eu(fod)_3]$ (fod = 7,7-Dimethyl-1,1,2,2,3,3-heptafluor-4,6-octandionat), $SnCl_4$, $TiCl_4$, Et_2AlCl und BF_3 erwies sich ZnI_2 hinsichtlich Ausbeute und Diastereoselektivität des HDA-Addukts **77** als der beste Katalysator. Bei aprotischen Solventien führte eine Zunahme der Lösungsmittelpolarität zu einer verbesserten Selektivität zugunsten von *syn*-**77** (Toluol: 50 % *de*; CH_2Cl_2 : 82 % *de*; CH_3CN oder CH_3NO_2 : 90 % *de*).

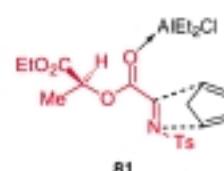
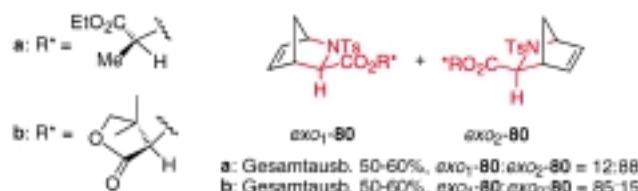
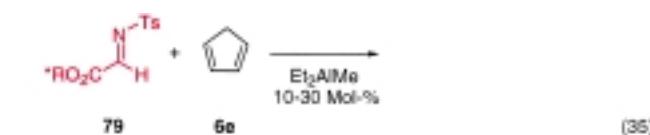
Die komplexierenden Eigenschaften der Lewis-Säuren wirken sich nicht auf das stereochemische Ergebnis der Reaktion aus, wie Midland et al. feststellten: Sowohl chelatbildende Lewis-Säure- als auch Aluminium- oder Borkatalysatoren, deren Metallatome gewöhnlich tetrakoordiniert sind, lieferten *syn*-**77** (Chelatkontrolle) als Hauptprodukt. Für die chelatbildende Lewis-Säure ZnI_2 und die nicht chelatbildenden Lewis-Säuren Et_2AlCl und BF_3 wurden ein Chelat- bzw. ein Anti-Felkin-Anh-Modell^[83] vorgeschlagen. Die doppelte asymmetrische Induktion wurde an Iminen mit zwei Chiralitätszentren untersucht.^[82] Die Reaktion eines aus (*S*)- α -Methylbenzylamin erhaltenen Imins mit dem Danishefsky-Dien lieferte nur ein Diastereomer, die Umsetzung anderer Imine dagegen ein Gemisch aus Enaminonen mit mäßiger Diastereoselektivität.

Die Lewis-Säure-katalysierte HDA-Reaktion von chiralen Iminen mit Dienen wurde auch zur Herstellung von Naturstoffen eingesetzt. Herczegh et al. beschrieben die Synthese von Analoga des Naturstoffs Swainsonin durch asymmetrische HDA-Reaktion einer *in situ* aus *D*- oder *L*-Arabinose-aldehyd und Benzylamin gebildeten Schiff-Base mit dem Danishefsky-Dien in Gegenwart von $ZnCl_2$ als Lewis-Säure-Katalysator.^[84] Wang et al. berichteten über die Synthese von Azazuckern durch Lanthanoid-vermittelte HDA-Reaktionen in wässriger Lösung.^[85] In Gegenwart von 10 Mol-% $[Nd(OTf)_3]$ führte die Umsetzung eines aus *D*-Glycosaminhydrochlorid hergestellten chiralen Aldehyds mit Cyclopentadien in befriedigender Ausbeute zu nur einem Diastereomer, das in Azazucker überführt werden konnte.

Das HDA-Addukt Azabicyclo[2.2.1]hepten **78** könnte als Schlüsselverbindung für die Synthese interessanter Produkte

wie der pharmazeutisch wichtigen Verbindungen (–)-Aristeromycin, Carbovir, 1592U89 und (1*R*,3*S*)-Amidinomycin dienen.^[86] Für die Synthese von optisch aktivem **78** gibt es mehrere Beispiele, in denen chirale oder achirale Ausgangsverbindungen ohne^[86] oder mit achiralen oder chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren umgesetzt werden.

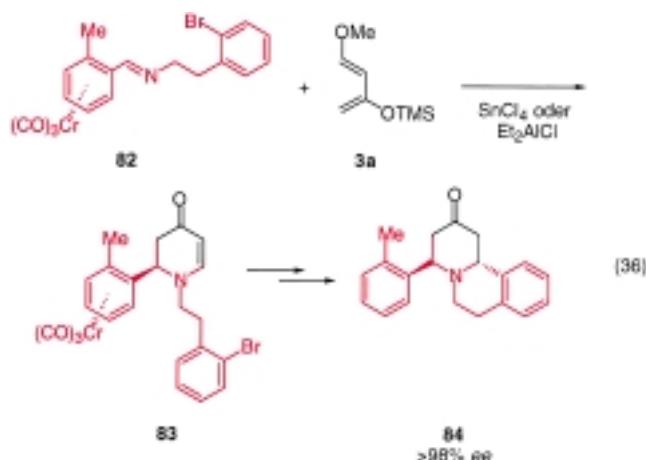
Holmes et al. setzten die aus (*S*)-Lactat bzw. (*R*)-Pantolacton erhaltenen *N*-Tosyliminoacetate **79a** und **79b** mit Cyclopentadien **6e** in verschiedenen Lösungsmitteln mit oder ohne Lewis-Säure-Katalysator um [Gl. (35)].^[87] Dabei entstanden in allen Fällen nur die *exo*-Diastereomere. Die Verwendung



von Et_2AlCl als Katalysator ergab 50–60 % Ausbeute und 76 % *de* für das Lactataddukt *exo*₂-**80a**. Um dessen Bildung zu erklären, ging man von der in **81** gezeigten Annäherung von Cyclopentadien an das Imin **79a** aus. Dieses nimmt in **81** *E*-Konformation ein, und Et_2AlCl koordiniert einzähnig in *anti*-Stellung zum sperrigen chiralen Auxiliar an das Carbonylsauerstoffatom. Dadurch wird die Annäherung des Cyclopentadiens von der weniger gehinderten Seite erzwungen, sodass ein *Si*-Angriff resultiert.

Nach Gleichung (35) wurden auch Imine mit aromatischen Substituenten am Stickstoffatom und den gleichen chiralen Hilfgruppen umgesetzt. Dabei entstanden in mäßigen bis hohen Ausbeuten und mit vollständiger Regio- und Stereo-selektivität substituierte Tetrahydrochinoline.^[88] Hohe Diastereoselektivität (bis zu 92 % *de*) lieferte aber nur ein Imin mit der 8-Phenylmethyl-Hilfsgruppe, dagegen gaben Imine mit Bornyl- oder Menthylauxiliar fast keine asymmetrische Induktion (0–10 % *de*).

Vor wenigen Jahren wurden Tricarbonylchromkomplexe als neue chirale Hilfsgruppen bei HDA-Reaktionen eingeführt.^[89] So lieferte die Umsetzung der planar-chiralen *ortho*-substituierten Benzaldehydimine **82** mit dem Danishefsky-Dien **3a** in Gegenwart von 1.2 Äquiv. Lewis-Säure ($SnCl_4$ oder Et_2AlCl) in den meisten Fällen nur ein Diastereomer, z. B. **83** [Gl. (36)].^[89] Das Hauptdiastereomer entsteht vermutlich durch Annäherung des Dienes von der Seite, die der



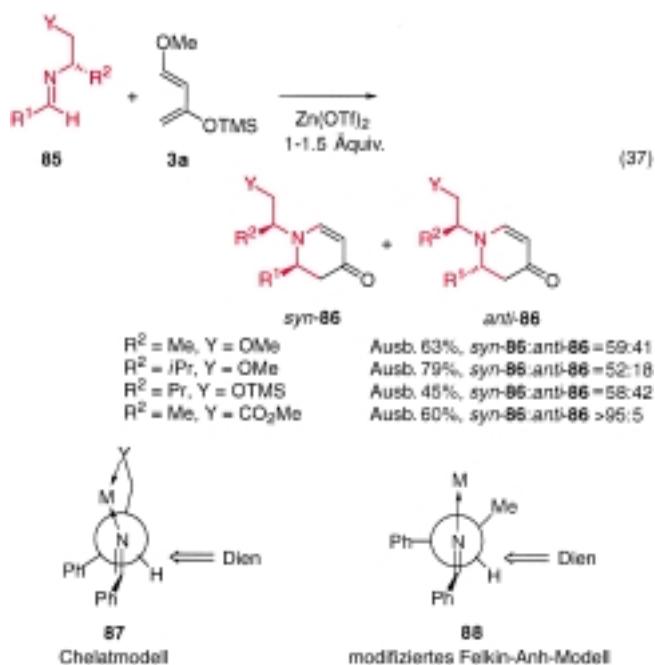
$\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Gruppe gegenüber liegt, und Addition an die Iminseite der bevorzugten *E*-Konformation. Durch anschließende Cyclisierung des Cycloaddukts **83** und oxidative Metallabspaltung wurde das Chinolizidinderivat **84** mit $>98\%$ ee erhalten.

3.1.2. Chirale Iminderivate von chiralen Aminen

Asymmetrische HDA-Reaktionen mit chiralen Iminen, die aus chiralen Aminen erhalten wurden, sind eingehend untersucht worden, da beide Enantiomere leicht zugänglich sind. Die am häufigsten verwendeten chiralen Amine sind α -Phenylethylamin, α -Aminosäuren sowie β -Aminoalkohole und ihre Derivate.^[90]

Whiting et al. führten den Campherylrest als chirale Hilfsgruppe am Stickstoffatom von *N*-Sulfonylglyoxylatimin (vgl. **79**) ein.^[91] Dieses Imin reagiert mit dem Danishefsky-Dien **3a** in Gegenwart von 0.25 Äquiv. $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ mit bis zu 40 % *de*.

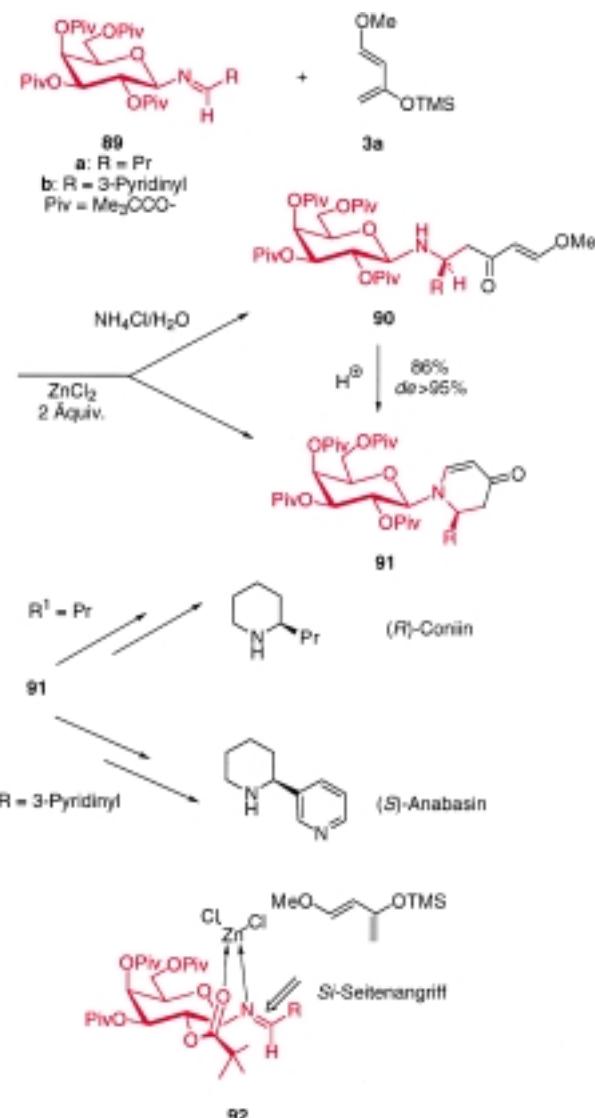
1993 berichteten Oh et al. über ausgezeichnete Ergebnisse mit chelatbildenden Iminen als Dienophilen in asymmetrischen HDA-Reaktionen.^[92] Die Reaktion der aus α -Aminoalkoholen erhaltenen Iminderivate **85** mit dem Danishefsky-Dien **3a** lässt einige charakteristische und aufschlussreiche Tendenzen erkennen [Gl. (37)]: Die Größe der stereodirigierenden Gruppe R^2 wirkt sich direkt auf die Stereoselektivität aus. Mit zunehmendem sterischen Anspruch von R^2 erhöhte sich die Diastereoselektivität. Die Substituenten am Aldehydteil hatten dagegen nur geringen Einfluss – mit Ausnahme der sperrigen *tert*-Butylgruppe, mit der keine Reaktion eintrat. Imine, die ein cyclisches Chelat bilden können, ergaben für das HDA-Addukt **syn-86** ähnliche Diastereoselektivitäten wie Imine, die keine zweite chelatbildende Stelle haben. Außerdem führten Imine mit einer Lewis-basischen zweiten chelatbildenden Gruppe ($Y = \text{CO}_2\text{Me}, \text{OH}$) zu höherer Diastereoselektivität als Imine mit einem weniger Lewis-basischen Rest ($Y = \text{OTMS}$). Mit Iminderivaten von α -Aminoestern oder β -Aminoalkoholen entstand jeweils nur ein Diastereomer. Zur Erklärung der Stereoselektivität wurden das cyclische Chelatmodell **87** und für Imine, die nur einzähnig an die Lewis-Säure koordinieren können, das modifizierte Felkin-Anh-Modell **88** herangezogen.



Kunz et al. verwendeten Imine mit einem Kohlenhydrattemplat als Dienophile in diastereoselektiven HDA-Reaktionen.^[93] Die Umsetzung der Imine **89** z. B. mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien oder Isopren in Gegenwart von ZnCl_2 als Katalysator verlief zwar glatt, lieferte aber ein Gemisch aus drei Diastereomeren (eines ausgehend vom α -Anomer) mit mäßigen Diastereoselektivitäten. Ausgezeichnete Selektivitäten konnten dagegen bei der Reaktion von **89** mit dem Danishefsky-Dien **3a** erzielt werden, wobei **91** mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität entstand (Schema 14). Die Verbindungen **91** wurden anschließend durch Reduktion, Decarbonylierung und Abspaltung des Kohlenhydrattemplats in (*R*)-Coniin und (*S*)-Anabasin überführt. Für die Umsetzung von **89** mit Isopren schlug man einen konzentrierten HDA-Prozess vor,^[93] während mit dem Danishefsky-Dien eine Reaktion vom Mannich-Typ abläuft; die entsprechenden Mannich-Additionsprodukte **90** konnten isoliert werden, wenn die Umsetzung mit $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ abgebrochen wurde.

Wie in Schema 14 skizziert ist, soll sich das Danishefsky-Dien der sterisch weniger abgeschirmten *Si*-Seite des Galactosylin-Lewis-Säure-Komplexes **92** nähern.^[93b,c]

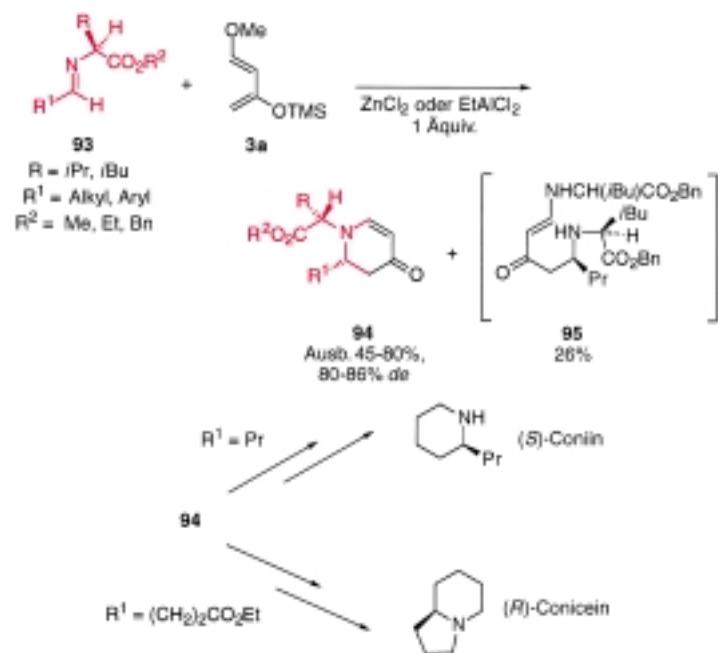
Asymmetrische Mannich-Reaktionen der aus α -Aminosäureestern erhältlichen Imine mit aktivierten Dienen zu den HDA-Addukten **94** wurden von Waldmann et al. beschrieben.^[94] Die Reaktion erwies sich als allgemein anwendbar: Sowohl Imine aus aromatischen als auch solche aus aliphatischen Aldehyden sind gute Substrate. Ausgezeichnete Diastereoselektivitäten wurden mit Valin- und Isoleucinestern als chiralem Auxiliar erhalten (Schema 15). Bei der Umsetzung der Imine **93** mit dem Danishefsky-Dien **3a** wurde weder die vermutete HDA-Zwischenstufe noch das Intermediat einer schrittweisen Mannich-Reaktion nachgewiesen, sondern direkt nach der wässrigen Aufarbeitung das Enaminon **95** erhalten. Nur in einem Fall wurde die Verbindung **95** als Nebenprodukt in 26 % Ausbeute isoliert, was darauf schließen lässt, dass die Reaktion vermutlich über eine



Schema 14. Synthese von (*R*)-Coniin und (*S*)-Anabasin durch ZnCl_2 -katalysierte diastereoselektive HDA-Reaktionen von Kohlenhydrat-substituierten Iminen als Dienophilen.^[93]

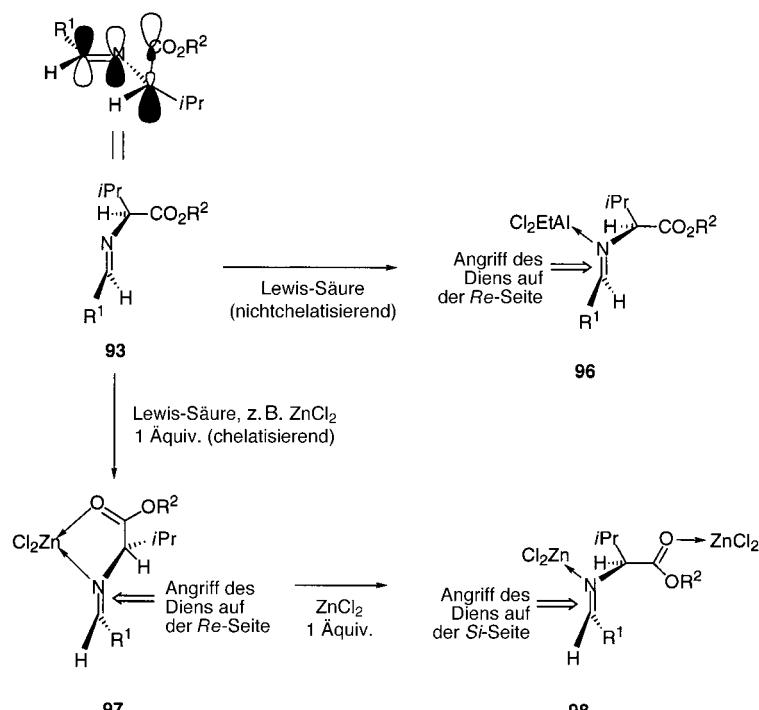
Mannich-Sequenz verläuft. Um die chiralen Hilfsgruppen der Produkte zu entfernen, muss die chemisch stabile α -Bindung zwischen der Aminosäure und dem Stickstoffatom gespalten werden. Das gelang bei **94**, und weitere Umsetzungen belegen, dass diese HDA-Methode zur Synthese von (*S*)-Coniin und (*R*)-Conicein herangezogen werden kann.

Der Chiralitätssinn hing nicht von der Lewis-Säure ab, stets wurde als Hauptisomer **94** erhalten, unabhängig davon, ob die chelatbildenden Lewis-Säuren ZnCl_2 und TiCl_4 oder die nicht chelatbildenden Lewis-Säuren BF_3 und Et_2AlCl verwendet wurden. Das stereochemische Ergebnis der Umsetzung mit nicht chelatbildenden Lewis-Säuren kann mit den modifizierten Felkin-Anh-Zwischenstufen **96** erklärt werden, in der die Lewis-Säure an das Stickstoffatom des Imins koordiniert und der α -COOR-Substituent am Stickstoffatom gleichzeitig



Schema 15. Synthese von (*S*)-Coniin und (*R*)-Conicein durch katalytische diastereoselektive HDA-Reaktionen von chiralen Iminen mit dem Danzig-Dien.^[94]

senkrecht zum Imin orientiert ist. Für die Grenzorbitale bedeutet dies eine parallele Anordnung des $\sigma^*(\alpha\text{-C-COOR})$ - und des $\pi^*(\text{C}=\text{N})$ -Orbitals (Schema 16). Da sich das stereochemische Ergebnis der Reaktion beim Wechsel von einer nicht chelatbildenden zu einer chelatbildenden Lewis-Säure nicht umkehrt, nahm man an, dass in Gegenwart von ZnCl_2 *cis*- und *trans*-Imin im Gleichgewicht stehen und das *cis*-Imin



Schema 16. Modelle zur Koordination des Imins **93** an nicht chelatbildende und chelatbildende Lewis-Säuren.

schneller reagiert. Diese Erklärung ergab sich auch aus den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der $^1\text{H-NMR}$ -Signale für das Aldiminproton und das α -H-Atom der ohne und mit einem Äquivalent ZnCl_2 erhaltenen Produkte. Das Vorliegen einer Chelat-Zwischenstufe **97** in Gegenwart von einem Äquivalent ZnCl_2 wurde auch dadurch gestützt, dass sich die Richtung der asymmetrischen Induktion bei Verwendung von zwei Äquivalenten ZnCl_2 umkehrte. Dies kann wie in **98** gezeigt mit einer separaten Koordination des ersten Äquivalents ZnCl_2 an das Iminstickstoffatom und des zweiten Äquivalents ZnCl_2 an das Carbonylsauerstoffatom der Estergruppe erklärt werden.

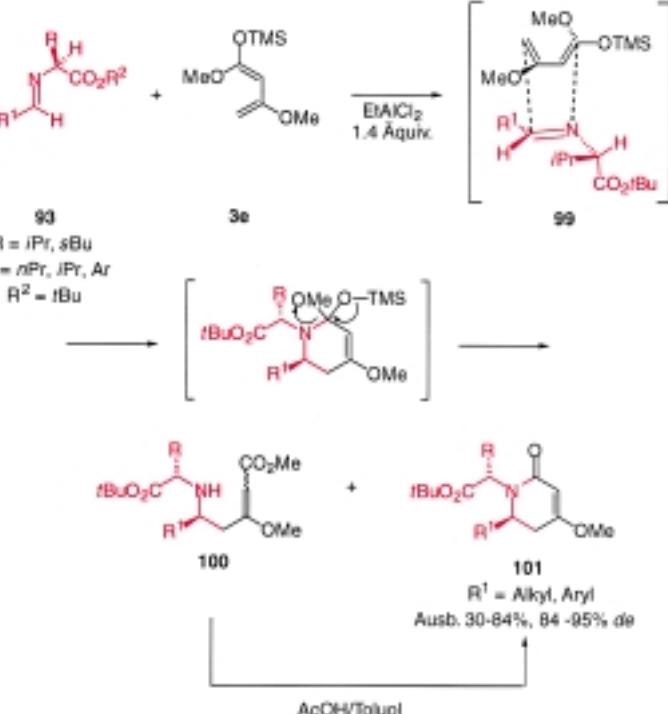
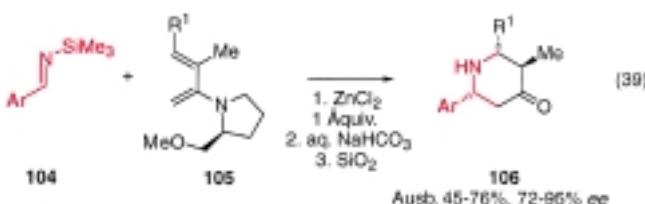
Bei der Umsetzung des Brassard-Diens **3e** mit den Iminen **93** in Gegenwart von EtAlCl_2 als Katalysator wurden nur die offenkettigen Ester **100** oder ein Gemisch aus **100** und dem HDA-Addukt **101** in hohen Ausbeuten isoliert (Schema 17).^[94c] Die Verbindungen **100** können durch Erhitzen mit Essigsäure in **101** überführt werden. Der sterische Verlauf der Reaktion von **93** mit **3e** wurde mit einem Anti-Felkin-Anh-Übergangszustand **99** erklärt, in dem die Wechselwirkung zwischen der voluminösen TMS-Gruppe des Dienes und der sterisch anspruchsvollen Gruppe der Aminosäure-Seitenkette minimiert ist.



Eine Erweiterung und Anwendung dieser Umsetzung von Aminosäureesteriminen mit Dienen beschrieben Waldmann et al. mit der asymmetrischen Synthese von Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-2-onen aus entsprechenden Iminen.^[96] Diese diastereoselektive Synthese beispielsweise eines tetracyclischen Aminoketons führte zu einem neuen Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkaloiden des Yohimbintyps.

3.1.3. Chirale Diene

Es gibt nur sehr wenige Beispiele für HDA-Reaktionen mit chiralen Dienen und unter diesen noch weniger Lewis-Säure-katalysierte. Barluenga et al. berichteten über die Synthese und die Anwendung des Dien **105** mit chiralem Pyrrolidin-Auxiliar. Die ZnCl_2 -katalysierte Umsetzung der *N*-Silylimine **104** mit **105** lieferte die Piperidone **106** in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit guter bis ausgezeichneter Enantioselektivität [Gl. (39)].^[97] Die Anwendung dieser Methode auf die diastereo- und enantioselektive Synthese eines Pipeconsäurerederivats wurde ebenfalls beschrieben.^[97c]



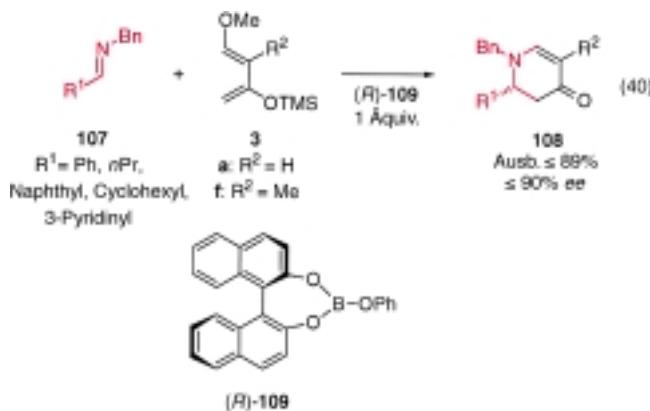
Schema 17. Katalytische diastereoselektive HDA-Reaktion des Imins **93** mit dem Dien **3e**.

Das Prinzip, einfache Imine in HDA-Reaktionen mit aktivierten Dienen umzusetzen, wurde auch auf die asymmetrische Synthese von Alkaloiden angewendet. 1985 nutzten Danishefsky et al. Cycloadditionen von chiralen α -Amino-ester-Dienophilen zur Synthese von Kongeneren des Yohimbins [Gl. (38)].^[95] Die ZnCl_2 -katalysierte Umsetzung des optisch aktiven tricyclischen Imins **102** mit dem Dien **3b** lieferte *syn*- und *anti*-**103** im Verhältnis 4:1 in 58% Gesamt-ausbeute.

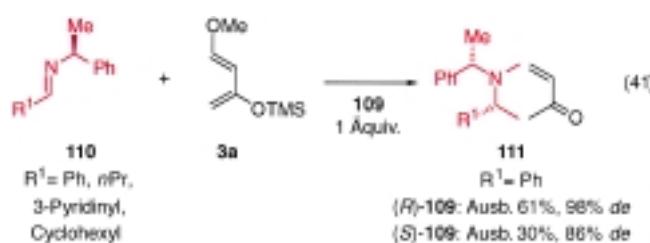
3.2. Diastereoselektive Reaktionen mit chiralen Katalysatoren

Lewis-Säure-katalysierte diastereoselektive HDA-Reaktionen mit chiralen Iminen und Dienen sind eingehend untersucht worden. In einigen Fällen wurden ausgezeichnete Diastereoselektivitäten erzielt, was zu neuen Verfahren zur Synthese von optisch aktiven Heterocyclen führte. Trotz der offenkundigen Vorteile bei der Verwendung chiraler Katalysatoren war die Entwicklung chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren für HDA-Reaktionen erst in den letzten Jahren erfolgreich. 1992 beschrieben Yamamoto et al. das chirale Bor(III)-Reagens **109** als Katalysator für die HDA-Reaktion von

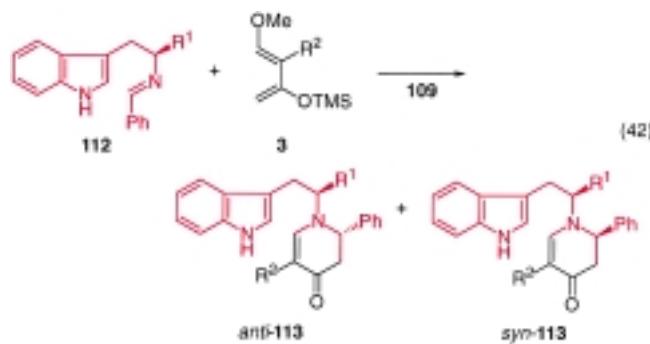
Aldiminien mit den Danishefsky-Dienen **3a** und **3f**.^[98] In Gegenwart stöchiometrischer Mengen an **109** reagierten die Imine **107** glatt mit **3a**, **f** und lieferten die HDA-Addukte **108** in guten Ausbeuten und mit bis zu 90% ee [Gl. (40)].



Der chirale Borkatalysator **109** wurde auch bei Umsetzungen chiraler Imine verwendet und führte so zu doppelter asymmetrischer Induktion. Die aus α -Methylbenzylamin und Aldehyden erhaltenen Imine **110** reagierten mit dem Dien **3a** als „matched pair“ schneller und nahezu vollständig stereo-selektiv [Gl. (41)]. Das Verfahren wurde zur Herstellung von enantiomerenreinem (+)-Coniin und (-)-Anabasin verwendet.^[98b,c]



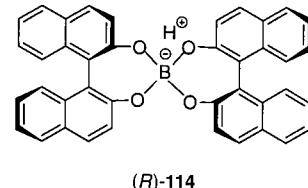
Waldmann et al. untersuchten die doppelte asymmetrische Induktion mit dem Katalysator **109** anhand der Umsetzung der chiralen Imine **112** mit den Dienen **3** [Gl. (42)].^[99] Diese



lieferte mit **(R)-109** (matched pair) für die Dihydropiperidone **113** ein wesentlich höheres *anti:syn*-Verhältnis (>90% de) als mit dem Katalysator $B(OPh)_3$, während die Ergebnisse mit **(S)-109** (mismatched pair) nur geringfügig

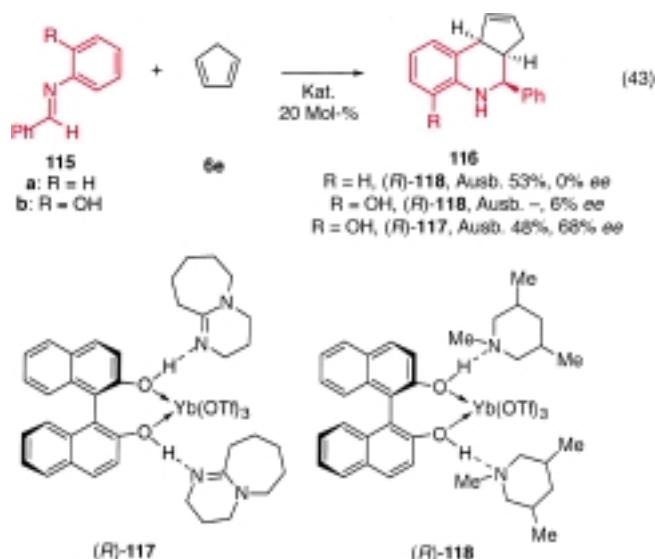
besser waren. Die Umsetzung eines achiralen Imins mit einem aktivierte Dien und **(R)-109** als Katalysator lieferte die entsprechenden Enaminone mit niedriger Selektivität.

In einer weiteren Arbeit untersuchten Yamamoto et al. einen anderen chiralen Borkatalysator, die Brønsted/Lewis-Säure **114**, für die HDA-Reaktionen (40) und (41).^[100] Der Komplex **114** erwies sich zwar als effizienter Katalysator für DA-Reaktionen von α -substituierten α,β -Enalen mit Dienen,^[101] bei HDA-Reaktionen ist aber ein Äquivalent **114** notwendig, um eine hohe asymmetrische Induktion zu erreichen.



3.3. Katalytische enantioselektive Reaktionen

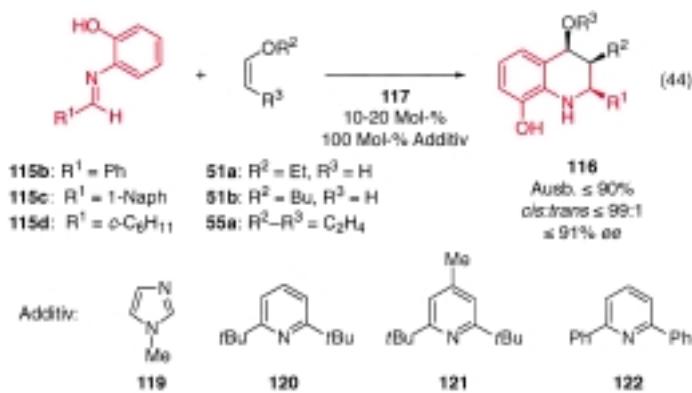
Kobayashi et al. beschrieben 1996 das erste Beispiel für eine katalytische enantioselektive Reaktion von Iminen **115** (einem Azadien) mit dem chiralen BINOL-Ytterbium(III)-Komplex **117** [Gl. (43)].^[102] Der ähnliche Komplex **118**, der 1,3,5-Trimethylpiperidin (TMP) als Aminkomponente enthält, war bereits als wirksamer Katalysator für DA-Reaktionen von 3-Acryloyl-1,3-oxazolidin-2-on mit Dienen bekannt^[103] und katalysierte auch die Umsetzung von **115a** mit Cyclopentadien **6e**. Dabei wurde das Tetrahydrochinolin-Derivat **116a** in 53% Ausbeute, aber ohne asymmetrische Induktion isoliert [Gl. (43)]. Aus dem Imin **115b**, das das



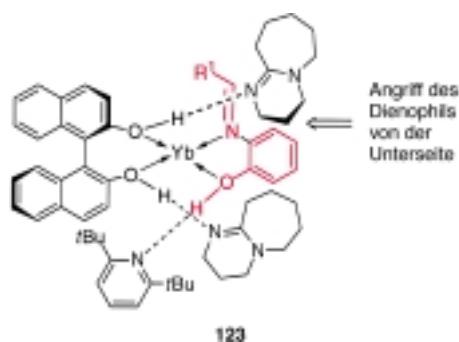
Metallzentrum zweizählig koordinieren kann, entstand in Gegenwart von **118** in hoher Ausbeute, aber mit nur 6% ee das Addukt **116b**. Der Austausch von TMP gegen 1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) führte dagegen bei -15°C zu einer enantioselektiven Reaktion mit 68% ee.

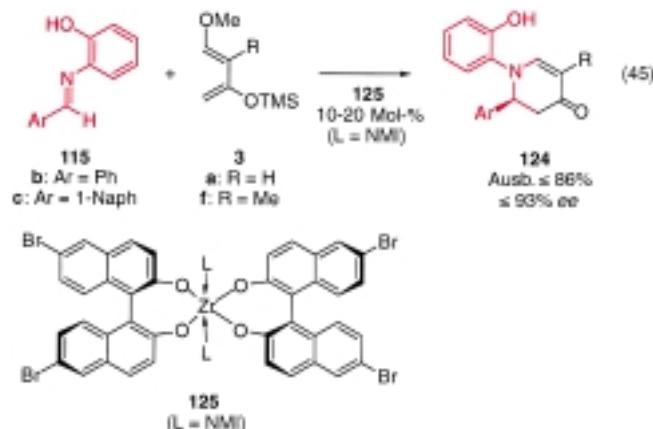
Die Hydroxygruppe in **115b** könnte aber auch mit DBU wechselwirken und mit den Hydroxygruppen des (*R*)-BINOL-Liganden eine Wasserstoffbrückenbindung bilden, was zu einer Abnahme der Selektivität führen würde. Aus diesem Grund wurden 20 Mol-% *N*-Methylimidazol (NMI) **119** zugegeben, die zu einer Verbesserung der Enantioselektivität auf 91% ee bei allerdings nur 21% Ausbeute führten. Durch Screenen verschiedener Additive (**119–122**) stellte man fest, dass gute Ausbeuten und hohe Enantioselektivitäten erzielt werden können, wenn man für ein bestimmtes Substrat ein geeignetes Additiv wählt [Gl. (44)]. Die Umsetzungen verlaufen im Allgemeinen mit sehr hoher Diastereoselektivität. Dass für verschiedene Substrate unterschiedliche Additive erforderlich sind, um die besten Ergebnisse zu erhalten, wurde mit geringfügigen Unterschieden in der durch $[\text{Yb}(\text{OTf})_3]$, (*R*)-BINOL und die Additive geschaffenen asymmetrischen Umgebung erklärt. Anzumerken ist, dass mit Butylvinylether **51b** die *cis/trans*-Selektivität signifikant abnahm.



Kobayashi et al.^[102] schlugen für die Reaktion das Übergangzustandsmodell **123** vor, in dem das Imin das Metall zweizähnig koordiniert und die axiale Chiralität von (*R*)-BINOL über Wasserstoffbrückenbindungen auf die Aminliganden des Komplexes übertragen wird. Das Additiv wechselt mit dem phenolischen Wasserstoffatom des Imins, das zweizähnig an das Metall koordiniert ist. Da die Oberseite des Imins durch das Amin abgeschirmt wird, nähert sich das Dienophil von der Unterseite.



1998 beschrieben dieselben Autoren die durch den chiralen Zirconium(IV)-Komplex **125** katalysierte enantioselektive HDA-Reaktion der Imine **115** [Gl. (45)].^[104] Der Katalysator wurde aus $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$, (*R*)-Br-BINOL und einem Aminliganden, z.B. NMI, im Verhältnis 1:2:2–3 hergestellt. Sowohl die

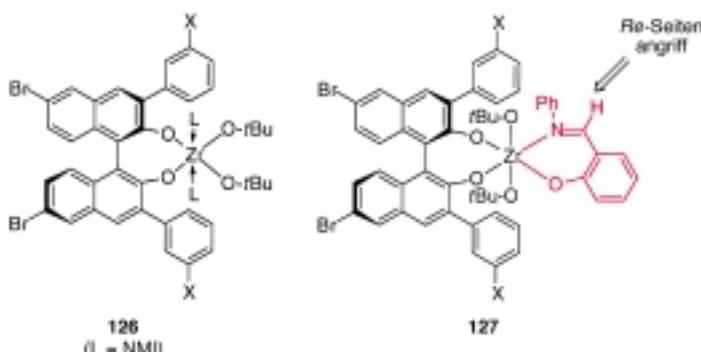
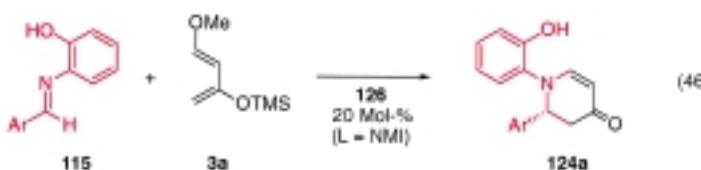


Liganden als auch das Lösungsmittel hatten einen erheblichen Einfluss auf die Reaktion von **115c** (Ar = 1-Naph = 1-Naphthalinyl) mit dem Danishefsky-Dienen **3**. Das beste Ergebnis (93% Ausbeute und 93% ee) lieferte die Umsetzung von **115c** mit dem Dien **3f** in Toluol mit NMI als Ligand in Gegenwart von 10 Mol-% des Katalysators **125**. Bei einer Modellreaktion mit einem chiralen Hafniumkatalysator konnte eine noch etwas höhere Ausbeute und Enantioselektivität erzielt werden. Als Substrate für diese Reaktion können die Aldimine von aromatischen und substituierten aromatischen Aldehyden eingesetzt werden.

Mit *ortho*-substituierten Phenyliminen wurden im Allgemeinen gute Enantioselektivitäten erreicht, während das aus Benzaldehyd hergestellte Imin **115b** nur 65% ee ergab. Die *ortho*-Hydroxygruppe der Imine ist Voraussetzung für eine hohe Enantioselektivität, denn auch das aus 2-Methoxyanilin erhaltenen Imin lieferte eine niedrige Enantioselektivität. Die Produkte, die mit dem aus (*R*)-Br-BINOL gebildeten Katalysator **125** entstanden, waren (*S*)-konfiguriert. Allerdings wurde kein Mechanismus für die absolute asymmetrische Induktion diskutiert.

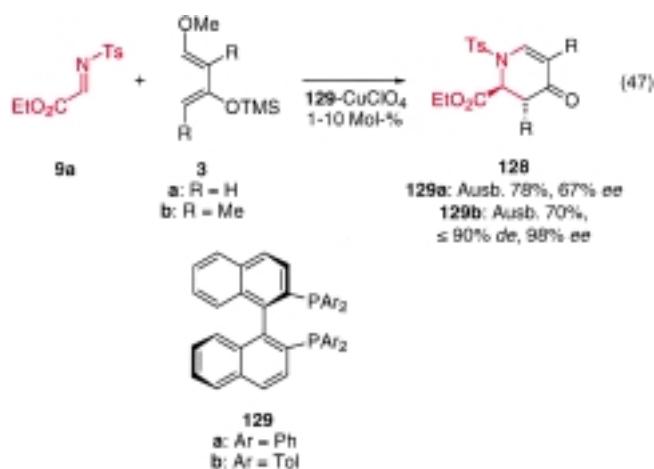
Die Verwendung des zum gleichen Typ chiraler Komplexe gehörenden Katalysators **126** in diesen HDA-Reaktionen führte zur Umkehr der Enantioselektivität [Gl. (46)].^[105] Die durch **126** (20 Mol-%) katalysierte Umsetzung der Imine **115** mit dem Dien **3a** lieferte das entsprechende Piperidinon in einer etwas niedrigeren Ausbeute von 66%, aber mit ähnlich hohem Enantiomerenüberschuss von 84%. Im Unterschied zu der durch **125** katalysierten Reaktion war das Produkt aber (*R*)-konfiguriert. Die Ergebnisse konnten durch Verwendung von Molekularsieb erheblich verbessert werden: Bei 0°C und ohne Molekularsieb wurde **124a** in nur 45% Ausbeute und mit 57% ee isoliert, mit Molekularsieb (3 Å) dagegen in 80% Ausbeute und mit 90% ee.

Zur Erklärung der induzierten Enantioselektivität wurde das Arbeitsmodell **127** herangezogen,^[105] in dem die sperrigen *tert*-Butoxygruppen die beiden axialen Positionen einnehmen.

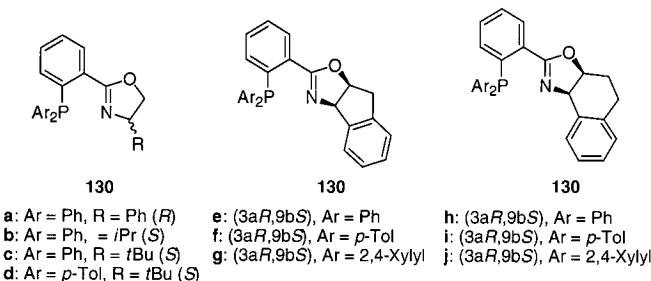


Einer der 3,3'-Phenylreste würde eine Seite des Imins abschirmen, sodass das Dien von der entgegengesetzten Seite angreift, die bei Verwendung von (*R*)-**126** als Katalysator die *Re*-Seite ist.

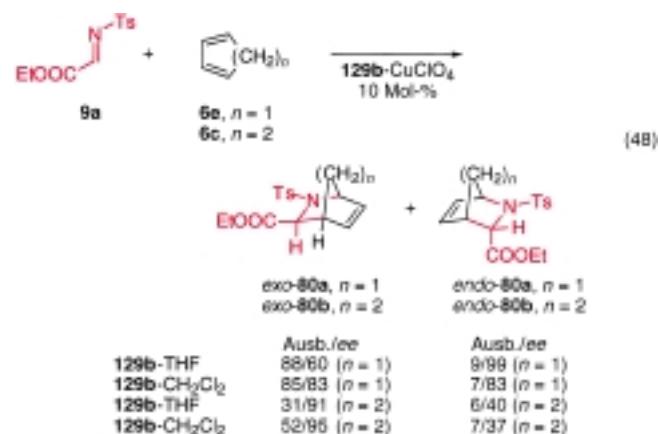
Unser Beitrag zur Entwicklung von katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktionen^[106] von Iminen begann mit der Umsetzung des *N*-Tosyl- α -iminoesters **9a**^[107] mit den Danishefsky-Dienen **3a, b** in Gegenwart der Kupfer(I)-Komplexe der chiralen BINAP-Liganden **129** [Gl. (47)]. Bei der durch **129b**-Cu^I (1 Mol-%) katalysierten Reaktion von **9a** mit **3b** wurde das (*S*)-konfigurierte *endo*-Diastereomer des Dimethyl-substituierten HDA-Addukts **128** in 70 % Ausbeute und mit bis zu 90 % *de* und 98 % *ee* erhalten.



Weitere Reaktionen des *N*-Tosyl- α -iminoesters **9a** und anderer *N*-substituierter α -Iminoester **9b–e** ergaben, dass auch die Metallkomplexe der chiralen Phosphanyl-substituierten Oxazolin-Liganden **130a–j** gute Katalysatoren sind. Das gilt besonders für die Umsetzung von **9a** mit **3a**.^[108] Eine Kombination aus den chiralen Liganden **130a–j** und CuClO₄ (10 Mol-%) lieferte **128** in hoher Ausbeute (bis zu 97%) und mit bis zu 86% *ee*. Die Reaktion verläuft in verschiedenen Lösungsmitteln und mit fast allen Liganden glatt.



Eine erhebliche Verbesserung besteht darin, dass die durch den chiralen Tol-BINAP-Cu^I-Komplex **129b**-Cu^I katalysierte Reaktion des *N*-Tosyl- α -iminoesters **9a** auch mit nichtaktivierte Dienen durchgeführt werden kann.^[108] Die Umsetzung von Cyclopentadien **6e** und 1,3-Cyclohexadien **6c** in Gegenwart von **129b**-Cu^I lieferte die nützlichen HDA-Addukte *exo*-**80a** bzw. *exo*-**80b** in guter Ausbeute und Enantioselektivität [Gl. (48)]. *exo*-**80a** entstand in 85 % Ausbeute und mit



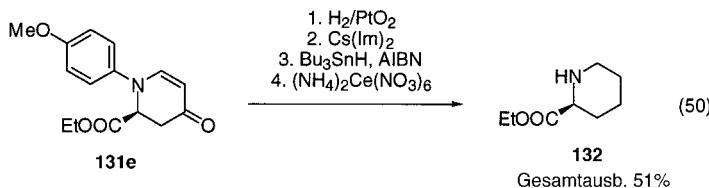
83 % *ee*, während *exo*-**80b** durch Umsetzung von 1,3-Cyclohexadien in etwas niedrigerer Ausbeute, aber mit bis zu 95 % *ee* erhalten wurde. Diese katalytische enantioselektive Methode eröffnet einen neuen Zugang zum chiralen Baustein **78**, einer nützlichen Vorstufe für pharmazeutisch wichtige Verbindungen (siehe Abschnitt 3.1.1).

Die katalytische enantioselektive HDA-Reaktion gelingt auch mit anderen Dienen, in mehreren Fällen wurden HDA- und En-Addukte gebildet. Die katalytische En-Reaktion des *N*-Tosyl- α -iminoesters **9a** wurde zu einer hohenenantioselektiven Reaktion entwickelt.^[115]

Ein Nachteil bei der Verwendung von **9a** ist die erforderliche Abspaltung des Tosylsubstituenten nach der Reaktion. Dieses Problem wurde durch Einführung anderer Substituenten gelöst, die leichter zu entfernen sind.^[108] Die Imine **9b–e** reagieren mit dem Danishefsky-Dien **3a** in Gegenwart des Tol-BINAP-Cu^I-Katalysators **129b**-Cu^I in mäßigen bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu den HDA-Addukten **131b–e** [Gl. (49)]. Die Imine **9a–c** können über den *N*-Substituenten an den Katalysator koordinieren, dies ist bei **9d, e** nicht möglich. Als Nebenprodukt entsteht bei einigen dieser Reaktionen das Mannich-Produkt. Aus dem mit (*R*)-Tol-BINAP-CuClO₄ **129b**-Cu^I als Kataly-



sator gebildeten HDA-Addukt **131e** kann ohne Verlust der optischen Aktivität (*R*)-Pipercolinsäureethylester **132** erhalten werden [Gl. (50); Im = Imidazolidin, AIBN = Azobisisobutyronitril].^[108]

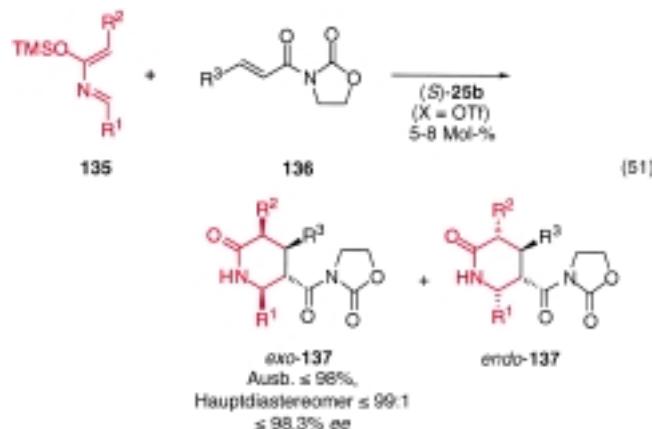


Die durch (*R*)-Tol-BINAP-CuClO₄ **129b**-Cu^I katalysierten HDA-Reaktionen der Imine **9a** und **9e** mit aktivierten Dienen lieferten im ersten Fall das *S*- und im zweiten das *R*-Enantiomer, da die Imine unterschiedlich an den Katalysator binden. Die *N*-Tosylgruppe von **9a** kann an der Koordination an die chirale Lewis-Säure beteiligt sein, während diese Möglichkeit für den *N-p*-Methoxyphenyl-Substituenten in **9e** nicht besteht. Aufgrund der absoluten Konfiguration der HDA-Addukte dieser Reaktionen wurden zwei verschiedene Zwischenstufen vorgeschlagen.^[108] Beim Imin **9a** können das Carbonylsauerstoffatom des Glyoxylats, das Sulfonylsauerstoffatom und das Stickstoffatom des Imins unter Bildung der Zwischenstufe **133** an den Katalysator koordinieren (Schema 18). Das stereochemische Ergebnis der Reaktion mit **9e** ist hingegen mit der tetraedrischen Zwischenstufe **134** in

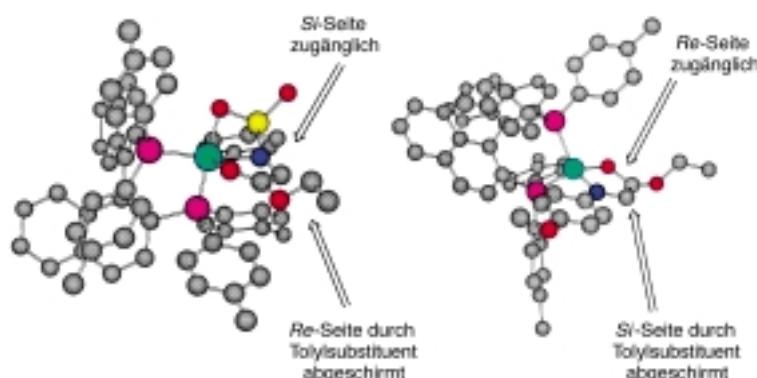
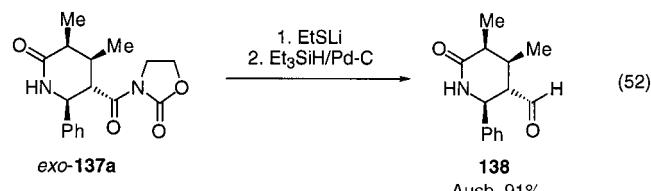
Einklang, in der das Carbonylsauerstoffatom des Glyoxylats und das Stickstoffatom des Imins an den Katalysator koordinieren.

Whiting et al.^[109] konnten zeigen, dass verschiedenste Kombinationen von chiralen Liganden und Lewis-Säuren die enantioselektive HDA-Reaktion eines zu **9e** analogen Imins (Methyl statt Ethyl) mit dem Danishefsky-Dien unter Bildung des entsprechenden HDA-Addukts katalysieren können. Der höchste Enantiomerenüberschuss von 97% wurde mit der Kombination (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethylamin und MgI₂ als Katalysator erzielt.

Als letzte katalytische enantioselektive Reaktion soll hier die Anwendung des BOX-Kupfer(II)-Komplexes *t*Bu-BOX-CuX₂ (*S*-**25b** (X = OTf) in der HDA-Reaktion der 2-Azadiene **135** mit den Dienophilen **136** besprochen werden [Gl. (51)].^[110] Diese von Jnoff und Ghosez beschriebene



Umsetzung verläuft mit substituierten 2-Azadienen glatt zum Hauptdiastereomer *exo*-**137** in guter Ausbeute und mit bis zu 98.3 % ee. Diese Reaktion bietet ein einfaches Verfahren zur Synthese von Piperidonen, denn das HDA-Addukt *exo*-**137a** kann in zwei Stufen (als Eintopfreaktion) zum Piperidon **138** umgesetzt werden [Gl. (52)].^[109] Aufgrund der absoluten



Schema 18. Strukturen der Zwischenstufen **133** (links) und **134** (rechts).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Es wurden die Hauptentwicklungen bei katalytischen asymmetrischen HDA-Reaktionen von Carbonylverbindungen und Iminen vorge-

stellt. Für verschiedene Arten von Carbonylverbindungen steht eine Vielzahl unterschiedlicher chiraler Katalysatoren zur Verfügung; hochdiastereo- und enantioselektive HDA-Reaktionen nichtaktivierter Aldehyde werden durch chirale Katalysatoren wie BINOL-Aluminium(II)-, BINOL-Titan(IV)-, Acyloxyboran(III)- und dreizähnige Schiff-Base-Chrom(III)-Komplexe vermittelt. Diese Reaktionen können schrittweise über eine Mukaiyama-Aldol-Zwischenstufe oder nach einem konzertierten Mechanismus ablaufen. Mit α -Dicarbonylverbindungen, die zweizählig an den chiralen Katalysator binden können, lieferten chirale BOX-Kupfer(II)-Komplexe sehr viel versprechende Ergebnisse. Diese Komplexe katalysieren HDA-Reaktionen von Glyoxylsäureestern, α -Ketoestern, α -Diketonen und Ketomalonsäureestern mit konjugierten Dienen zu den in hohen Ausbeuten und mit sehr hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten anfallenden HDA-Addukten. Einige Umsetzungen konnten mit sehr niedrigen Katalysatorkonzentrationen durchgeführt werden. Diese Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf verlaufen je nach chiralem Liganden über verschiedene Zwischenstufen. Die chiralen BOX-Kupfer(II)-Komplexe können auch als Katalysatoren für HDA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit elektronenreichen Alkenen eingesetzt werden, womit ein einfaches Verfahren zur Herstellung 2-substituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrane zur Verfügung steht. Auch diese Reaktionen verlaufen hochselektiv und wurden zur Synthese von Kohlenhydraten wie Spirozuckern, einer β -D-Mannose und Aminozuckern verwendet.

Bei den entsprechenden HDA-Reaktionen von Iminen lag der Schwerpunkt auf diastereoselektiven Umsetzungen von Iminen chiraler Carbonylverbindungen oder chiraler Amine mit chiralen Dienen. Diese Reaktionen werden durch mehrere Haupt-, Übergangs- und Lanthanoidmetallsalze katalysiert. Da die Produkte oft hochdiastereoselektiv entstehen, können diese HDA-Reaktionen zur Herstellung von Naturstoffen herangezogen werden. Ferner wurden die mechanistischen Aspekte der Reaktion diskutiert und diastereoselektive Reaktionen mit chiralen Katalysatoren vorgestellt. Obwohl der Entwicklung katalytischer enantioselektiver HDA-Reaktionen von Iminen beträchtliche Anstrengungen galten, wurden nur wenige erfolgreiche Umsetzungen beschrieben. Chirale BINOL-Ytterbium(III)-Amin-Komplexe katalysieren hochdiastereo- und enantioselektive Umsetzungen von *ortho*-Hydroxy-substituierten Phenyliminen mit aktivierten Dienen. BINAP- und Phosphanyloxazolin-Kupfer(I)-Komplexe sind nützliche Katalysatoren für die enantioselektive HDA-Reaktion aktivierter Imine mit aktivierten und nichtaktivierten Dienen. Chirale BOX-Kupfer(II)-Komplexe katalysieren auch HDA-Reaktionen von 2-Azadienen.

Welche Fortschritte auf dem Gebiet der katalytischen enantioselektiven HDA-Reaktion von Carbonylverbindungen und Iminen wird uns der Beginn dieses Jahrhunderts bringen? Hoffentlich neue Katalysatoren, die zu höheren Umsatzzahlen und höherer Selektivität führen. Bei den Iminen stehen wir erst am Anfang der Syntheseentwicklung und es sind erhebliche Anstrengungen erforderlich, um das gleiche Maß an Selektivität zu erreichen, das bei den Carbonylverbindungen bereits erreicht ist.

Wir fangen erst an, die grundlegende Rolle des Katalysators bei diesen Reaktionen zu verstehen. Warum gibt es so große Unterschiede bei Reaktionsverlauf, Selektivität usw., wenn verschiedene Metalle mit dem gleichen chiralen Liganden in einer bestimmten Reaktion eingesetzt werden? Mechanistische Einblicke in diese Reaktionen sind von größter Bedeutung, um die Wunder und den Zauber der Katalyse zu entschleiern und damit den Weg für die nächsten wichtigen Schritte auf dem faszinierenden Gebiet der Diels-Alder-Chemie zu ebnen.

Für ihre begeisterten und engagierten Beiträge zu unseren Arbeiten und zum Verständnis katalytischer asymmetrischer HDA-Reaktionen danken wir Mogens Johannsen, Sulan Yao, Rita G. Hazell, Hélène Audrain, Xiangming Fang, Anette Graven, Frank Reichel, Mark Roberson, Steen Saaby, Klaus B. Simonsen, Niels Svenstrup, Jacob Thorhauge, Wei Zhuang, Quio-Sheng Hu, Lin Pu und Xiao-Fan Zheng. Unser Dank gilt auch Kurt V. Gothelf und Troels Skrydstrup für ihre Anmerkungen zum Manuskript. Diese Arbeit wurde von der dänischen Wissenschaftsstiftung und der Carlsberg-Stiftung gefördert.

Eingegangen am 21. Dezember 1999,
veränderte Fassung am 31. März 2000 [A 379]
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- [2] Siehe z.B.: R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [3] Siehe z.B.: a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Elmsford, New York, **1990** (Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 8); b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, **1993**; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; d) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**; e) D. L. Boger, S. H. Weinreb, *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1987**; f) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535; g) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 1; h) L. F. Tietze, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 19.
- [4] Siehe z.B.: L. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1977**.
- [5] Siehe z.B.: J. Juracak, A. Golebiowski, A. Rahm, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 853.
- [6] S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, R. E. Zelle, M. P. DeNinno, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4368.
- [7] L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Remberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 810.
- [8] Siehe z.B.: a) L. F. Tietze, J. Fennen, E. Anders, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1371; b) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1499; M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330; c) B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, 7, 641; d) L. F. Tietze, A. Schuffenhauer, P. R. Achreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 120, 7952.
- [9] S. J. Danishefsky, D. C. Myles, D. F. Harrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 862.
- [10] Siehe z.B.: S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Ashkin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1246.
- [11] Siehe auch: M. T. Mujica, M. M. Afonso, A. Galindo, J. A. Palenzuela, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2167.
- [12] Siehe z.B.: a) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949; b) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, 92,

- 1021; c) D. J. Berrisford, C. Bolm, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1862; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1717.
- [13] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757.
- [14] A. Graven, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1996**, 2373.
- [15] a) S. Yao, X. Fang, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1998**, 2547; siehe auch b) W. J. Drury III, D. Ferraris, C. Cox, B. Young, C. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006.
- [16] a) K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975; b) K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967; c) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310; d) K. Maruoka, A. B. Concepcion, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3501.
- [17] K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789.
- [18] Zur Hyperkoordination siehe z.B.: a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 829; b) T. Ooi, D. Uraguchi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5327; c) D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551.
- [19] K. B. Simonsen, N. Svenstrup, M. Roberson, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 123.
- [20] M. Roberson, A. S. Jepsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron*, im Druck.
- [21] M. Quimpère, K. Jankowski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 676.
- [22] a) Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951; b) Q. Gao, K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 979.
- [23] a) M. Takasu, H. Yamamoto, *Synlett* **1990**, 194; b) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, *Synlett* **1990**, 197; c) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C. J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 639; d) E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966; e) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290; f) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611; g) E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3979; h) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.
- [24] Siehe auch: a) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812; c) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, 385, 613; d) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467; e) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363; f) G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998; g) K. Maruoka, N. Murase, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938; h) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001; i) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 43; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 43.
- [25] A. Togni, *Organometallics* **1990**, *9*, 3106.
- [26] S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403.
- [27] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2398.
- [28] a) M. Bednarski, C. Maring, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451; b) M. Bednarski, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6968; c) M. Bednarski, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060.
- [29] T. Hanamoto, H. Furuno, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Synlett* **1997**, 79.
- [30] Für eine Einführung zum Thema chirale Binaphthylpolymere in der asymmetrischen Katalyse siehe z.B.: L. Pu, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2227.
- [31] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, Z.-M. Lin, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 299.
- [32] Y. Motoyama, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1563.
- [33] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 643; siehe auch: b) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815; c) Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami, *Synlett* **1995**, 967.
- [34] a) Y.-J. Hu, X.-D. Huang, Z.-J. Yao, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2456; b) L.-S. Li, Y. Wu, Y.-J. Hu, L.-J. Xia, Y.-L. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2271.
- [35] Siehe z.B.: a) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339; b) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; c) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605; J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, im Druck.
- [36] Wichtige Publikationen zu Mukaiyama-Aldolreaktionen, die durch C_2 -symmetrische BOX-Komplexe katalysiert werden: a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669, zit. Lit.; b) D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686, zit. Lit.
- [37] Zu DA-Reaktionen, die durch C_2 -symmetrische BOX-Komplexe katalysiert werden, siehe z.B.: a) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582, zit. Lit.; b) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559, zit. Lit.
- [38] Zu 1,3-dipolaren Cycloadditionen siehe z.B.: a) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346; b) K. B. Jensen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353.
- [39] Zu Cyclopropanierungen siehe z.B.: a) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373; b) D. A. Evans, K. A. Worpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; c) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430; d) T. G. Gant, M. C. Noe, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745.
- [40] Zu Allylsubstitutionen siehe z.B.: P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregogin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
- [41] Zu Allylierungen und Additionen siehe z.B.: a) J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029; b) M. P. Sibi, J. Ji, J.-H. Wu, S. Gurtler, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200; c) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994.
- [42] Zu Aziridinierungen siehe z.B.: a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328; b) K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
- [43] Zu Carbonyl-En-Reaktionen siehe z.B.: a) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824; b) F. Reichel, X. Fang, S. Yao, M. Ricci, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1999**, 1505; c) N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1999**, 1869.
- [44] a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7321; b) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1183; c) M. Johannsen, S. Yao, A. Graven, K. A. Jørgensen, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *70*, 1117.
- [45] S. Yao, M. Johannsen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 118.
- [46] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, K. Krishnan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2165.
- [47] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2427.
- [48] S. Yao, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2345.
- [49] G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, N. Sardone, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12019.
- [50] a) D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, K. R. Campos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2879; b) D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3373.
- [51] H. Audrian, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487.
- [52] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.
- [53] R. W. Quan, Z. Li, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156.
- [54] a) S. Oi, K. Kashiwagi, E. Terada, K. Ohuchi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6351; b) S. Oi, E. Terada, K. Ohuchi, T. Kato, Y. Tachibana, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660.
- [55] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, *Synlett* **1995**, 975.
- [56] a) M. Johannsen, S. Yao, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1997**, 2169; b) S. Yao, M. Johannsen, H. Audrain, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8599.

- [57] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388.
- [58] D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798.
- [59] J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814.
- [60] S. Yao, M. Roberson, F. Reichel, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6677.
- [61] a) R. A. Ruden, R. Bonjouklian, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6892; b) R. Bonjouklian, R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4095; c) R. G. Salomon, S. Roy, M. F. Salomon, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 769.
- [62] M. J. Konkel, R. Vince, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799.
- [63] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. B. Mitchell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1332.
- [64] L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281; L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, *5*, 329.
- [65] a) E. Wada, H. Yasuoka, S. Kanamasa, *Chem. Lett.* **1994**, 1637; b) E. Wada, W. Pei, H. Yasuoka, U. Chin, S. Kanamasa, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1205.
- [66] a) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895; b) D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.
- [67] J. Thorhauge, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404.
- [68] W. Zhuang, J. Thorhauge, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 459.
- [69] Siehe z. B.: F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
- [70] Siehe z. B.: a) S. P. Clissold, C. Edwards, *Drugs* **1988**, *35*, 214; b) J. A. Balfour, D. McTavish, *Drugs* **1993**, *46*, 1025; c) M. von Itzstein, W.-Y. Wu, G. B. Kok, M. S. Pegg, J. C. Dyason, B. Jin, T. V. Phan, M. L. Smythe, H. F. White, S. W. Oliver, P. M. Colman, J. N. Varghese, D. M. Ryan, J. M. Woods, R. C. Bethell, V. J. Hotham, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Nature* **1993**, *363*, 418; d) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681; e) D. P. Calfee, F. G. Hayden, *Drugs* **1998**, *58*, 537.
- [71] a) H. Waldmann, *Synlett* **1995**, 133; b) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, *Synthesis* **1995**, 347; c) D. L. Boger, *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 149; d) „ α -Amino Acid Synthesis“: M. J. O'Donnell, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253; e) „Recent Development in the Stereoselective Synthesis of α -Amino Acid“: R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.
- [72] Einige eindrucksvolle Beispiele für die Anwendung von HDA- und En-Reaktionen von Iminen bei der Totalsynthese komplexer Verbindungen: a) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 16; b) T. R. Bailey, R. S. Garigipati, J. A. Morton, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3240; c) M. E. Kuehne, R. S. Muth, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2701; d) R. Lock, H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 511; e) A. B. Holmes, A. Kee, T. Ladduwahetty, D. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1412; f) A. B. Holmes, J. Thompson, A. J. G. Baxter, J. Dixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 37; g) G. R. Heintzelman, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4594.
- [73] a) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293; b) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; c) S. E. Denmark, O. J. Nicaise, *Chem. Commun.* **1996**, 999; d) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895; e) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407; f) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- [74] a) B. Nader, R. W. Franck, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1153; b) B. Nader, T. R. Bailey, R. W. Franck, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7573.
- [75] S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768.
- [76] a) J. F. Kerwin, Jr., S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739; b) S. J. Danishefsky, J. F. Kerwin, Jr., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3183.
- [77] S. M. Brandstatter, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 613.
- [78] S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, 1195.
- [79] M. M. Midland, J. I. McLoughlin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4653.
- [80] M. M. Midland, R. W. Koops, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1158.
- [81] K. Ishimaru, Y. Yamamoto, K. Akiba, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5423.
- [82] R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2547; R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7601.
- [83] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.
- [84] P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, M. Zsély, F. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3133.
- [85] L. Yu, J. Li, J. Ramirez, D. Chen, P. G. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 903.
- [86] Siehe z. B.: a) M. Maggini, M. Prato, G. Scorrano, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6243; b) P. Pinho, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **1999**, 597; c) D. A. Alonso, S. K. Bertilsson, S. Y. Johnsson, S. J. M. Nordin, M. J. Södergren, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2276; d) M. T. Crimmins, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229; e) T. S. Mansour, R. Storer, *Curr. Pharm. Des.* **1997**, *3*, 227; f) M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4192; g) H. Nagata, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2679; h) S. M. Daluge, US-A 5,034,394, **1991**; i) V. E. Marquez, M.-I. Lim, *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1, zit. Lit.; j) D. Zhang, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 755; k) B. K. Chun, C. K. Chu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3309; l) N. G. Ramesh, A. J. H. Klunder, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3635.
- [87] P. Hamley, G. Helmchen, A. B. Holmes, D. R. Marshall, J. W. M. MacKinnon, D. F. Smith, J. W. Ziller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 786.
- [88] a) E. Borrione, M. Prato, G. Scorrano, M. Stivanello, V. Lucchini, G. Valle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 2245; b) V. Lucchini, M. Prato, G. Scorrano, P. Tecilla, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2251.
- [89] a) E. P. Kündig, L. H. Xu, B. Schnell, *Synlett* **1994**, 413; b) E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Synlett* **1996**, 270.
- [90] Zu einigen unkatalysierten Reaktionen siehe: a) H. Waldmann, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1045; b) E. Pombo-Villar, J. Boelsterli, M. M. Cid, J. France, B. Fuchs, M. Walkinshaw, H.-P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1203; c) L. Stella, H. Abraham, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2603; d) P. D. Bailey, R. D. Wilson, G. R. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1337; e) P. D. Bailey, G. R. Brown, F. Korber, A. Reed, R. D. Wilson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1263; f) P. D. Bailey, D. J. Londesbrough, T. C. Hancox, J. Heffernan, A. B. Holmes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2543.
- [91] A. K. McFarlane, G. Thomas, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2379; A. K. McFarlane, G. Thomas, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2803.
- [92] P. N. Devine, M. Reilly, T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5827.
- [93] a) W. Pfrengle, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067; c) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151; d) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397; e) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; f) S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883.
- [94] a) H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 274; b) H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *231*; c) H. Waldmann, M. Braun, M. Dräger, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468; d) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444.
- [95] S. J. Danishefsky, M. E. Langer, C. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5983.
- [96] H. Waldmann, M. Braun, M. Weymann, M. Gewehr, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 397.
- [97] a) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4403; b) J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, M. Fernández, M.-P. Cabal, J. Trujillo, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 805; c) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, C. Ribas, J. Org. Chem. **1998**, *63*, 3918.
- [98] a) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749; c) K. Hattori, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 129.
- [99] R. Lock, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753.
- [100] K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.

- [101] K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561.
[102] H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.
[103] S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083.
[104] S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979.
[105] S. Kobayashi, K. Kusakabe, S. Komiyama, H. Ishitani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220.
[106] S. Yao, M. Johannsen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121.
[107] Zur Verwendung von *N*-Tosyl- α -iminoestern in anderen Reaktionen siehe z.B.: a) Lit. [15]; b) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548; c) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Dudding, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090; d) X. Fang, M. Johannsen, S. Yao, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4888; e) K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 2393.
[108] S. Yao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435.
[109] S. Bromidge, P. C. Wilson, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8905.
[110] E. Jnoff, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617.