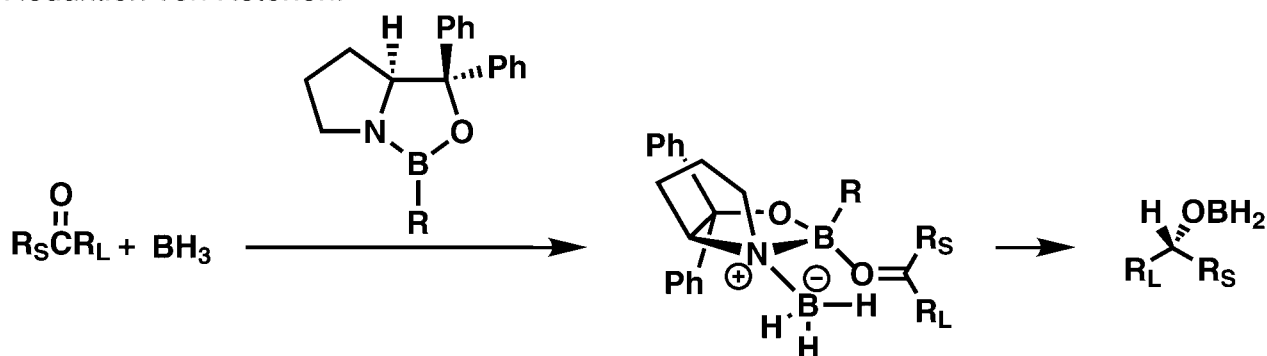
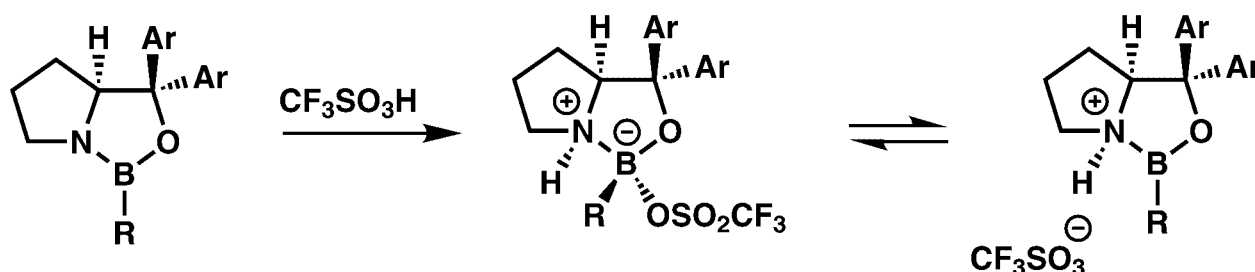


Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen

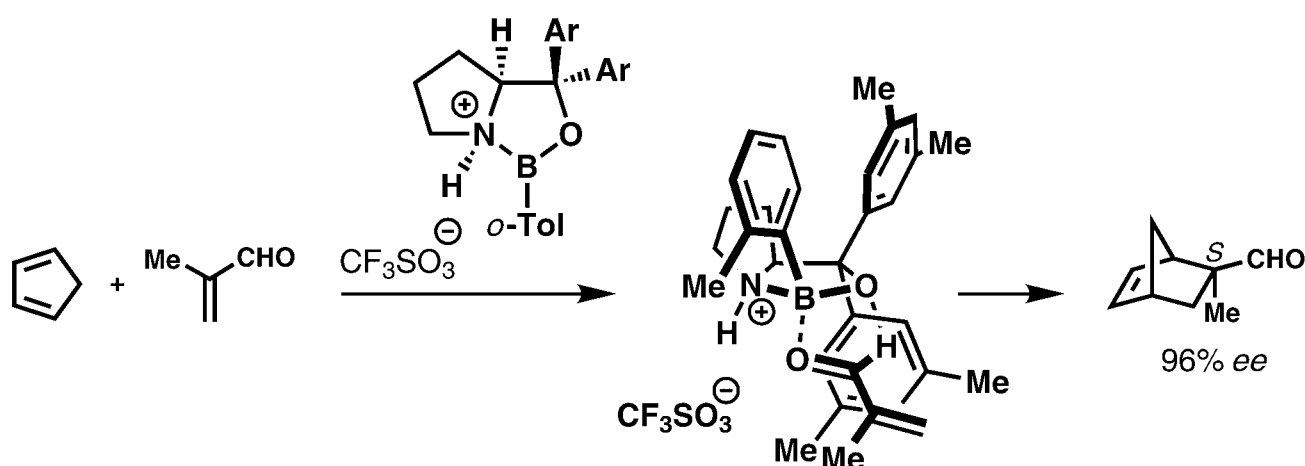
Oxazaborolidine sind ausgezeichnete Katalysatoren für die hoch enantioselektive Reduktion von Ketonen:



Die Oxazaborolidine werden durch Protonierung in potente chirale Lewis-Säuren umgewandelt:



Diese chiralen kationischen Lewis-Säuren sind außergewöhnlich effektive Katalysatoren für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen, z. B.:



Katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen: Methoden, mechanistische Grundlagen, Reaktionswege und Anwendungen

E. J. Corey*

In memoriam Kurt Alder

Einhundert Jahre nach der Geburt von Kurt Alder und fünfundsiebzig Jahre nach der Entdeckung seiner berühmten Reaktion, einer der bedeutendsten und faszinierendsten Umwandlungen in der Chemie, ist die Forschung auf diesem Gebiet für Chemiker in der ganzen Welt noch immer überraschend, spannend, begeisternd und informativ. Dieser Aufsatz beruht auf Vorträgen, die an der Universität zu Köln (Kurt-Alder-Vortrag, 1992), beim Roger-Adams-Award-Symposium 1993 und anlässlich der Bürgenstock-Konferenz 2001 gehalten wurden. Er be-

schreibt die Forschung unserer Arbeitsgruppe in Harvard über die Entwicklung und das Verständnis enantioselektiver Varianten von Diels-Alder-Reaktionen und umfasst 1) die Entwicklung neuer chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren für hoch enantioselektive (> 25:1 Enantioselektivität) [4+2]-Cycloadditionen, 2) mechanistische Einzelheiten und Anordnungen in frühen Übergangszuständen dieser Reaktionen, 3) den fundamentalen Einblick in die katalytische Aktivität und Enantioselektion bei hoch enantioselektiven Diels-Alder-Reak-

tionen und 4) Anwendungen für die Synthese komplexer Moleküle. Der Anwendungsbereich und die Leistungsfähigkeit der Diels-Alder-Reaktion haben über sieben Jahrzehnte stetig zugenommen, und ein Ende dieser bemerkenswerten Entwicklung ist nicht in Sicht – eine hohe Anerkennung für dieses Gebiet der Wissenschaft und ihren großen Erfinder.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Chirale Liganden • Cycloadditionen • Lewis-Säuren • Übergangszustände

1. Einleitung

In diesem Jahr jährt sich der Geburtstag von Kurt Alder (1902–1958), einem großen Organiker des zwanzigsten Jahrhunderts, zum hundertsten Mal. Seine gemeinsame Entdeckung mit Otto Diels^[1] und die anschließende Entwicklung der Diels-Alder-Reaktion veränderten die Chemie und wurden 1950 mit der Verleihung des Nobelpreises für Chemie an dieses Lehrer-Schüler-Paar gewürdigt. Der Beitrag der Diels-Alder-Reaktion zur Synthesechemie war bereits 15 Jahre nach ihrer Entdeckung so groß, dass Alder 1943 in einem langen Aufsatz schrieb: „Any attempt at a systematic treatment of the diene synthesis (wie er seine Reaktion bescheiden nannte) must be strictly limited in its scope.“^[2] Die wahre Leistungsfähigkeit und Effektivität der Diels-Alder-Reaktion begann man aber erst in den 50er und 60er Jahren mit den eleganten Anwendungen auf die Totalsynthese vieler komplexer Naturstoffe zu erkennen.^[3] Diese Entwicklung

setzte sich im gleichen Tempo fort, und es entstanden viele Varianten der Diels-Alder-Reaktion, darunter intramolekulare [4+2]-Cycloadditionen, Hetero-Diels-Alder-Reaktionen sowie durch Druck oder Lewis-Säuren beschleunigte Diels-Alder-Reaktionen.^[4] Müsste man aus dem gesamten Repertoire, das Chemikern in der organischen Synthese zur Verfügung steht, die nützlichste und leistungsfähigste chemische Reaktion auswählen, würde die logische Wahl seit 1970 zweifellos auf die Diels-Alder-Reaktion fallen. Ihre Anwendung erhöht nicht nur die Komplexität eines Moleküls (Molekülgröße, Topologie, Stereochemie, Funktionalität und Molekülanhängsel) erheblich, sondern sie kann auch zu Verbindungen führen, deren Komplexität sich mit anderen leistungsfähigen Synthesemethoden zusätzlich verstärken lässt. Viele weitere Fortschritte für die Anwendung dieser „großen alten Reaktion“ in der Synthese sollten noch entwickelt werden: Dieser Aufsatz fasst ein Forschungsprogramm zusammen, das wir in den vergangenen dreißig Jahren in Harvard mit dem Ziel durchgeführt haben, den Umfang der Diels-Alder-Reaktion auf neue Bereiche auszudehnen, insbesondere auf die Steuerung der absoluten Konfiguration, und Einzelheiten des Mechanismus und der Reaktionswege von Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Additionen wesent-

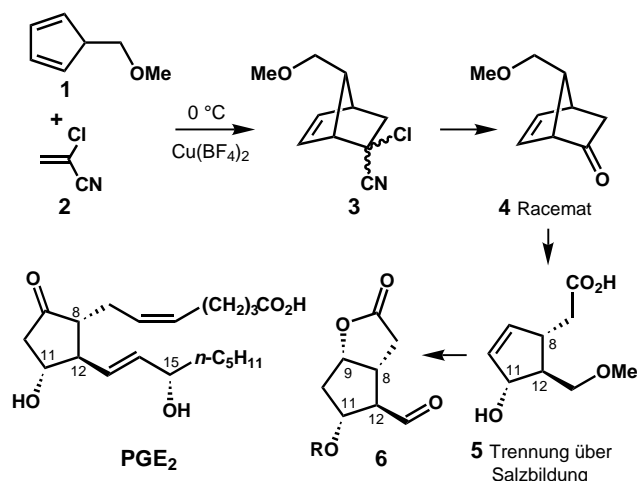
[*] Prof. E. J. Corey

Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0376
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

lich genauer zu verstehen. Zunächst aber muss betont werden, dass während dieser Zeit auch viele andere Forschungsgruppen auf dem Gebiet der Stereokontrolle und der enantioselektiven Synthese tätig waren. Auch die Entwicklung neuer Reagentien und Katalysatoren für andere Arten von enantioselektiven Reaktionen, derzeit einer der dynamischsten Aspekte der Chemie, war für die organische Synthese von großem Nutzen.^[5, 6]

2. Frühe Studien

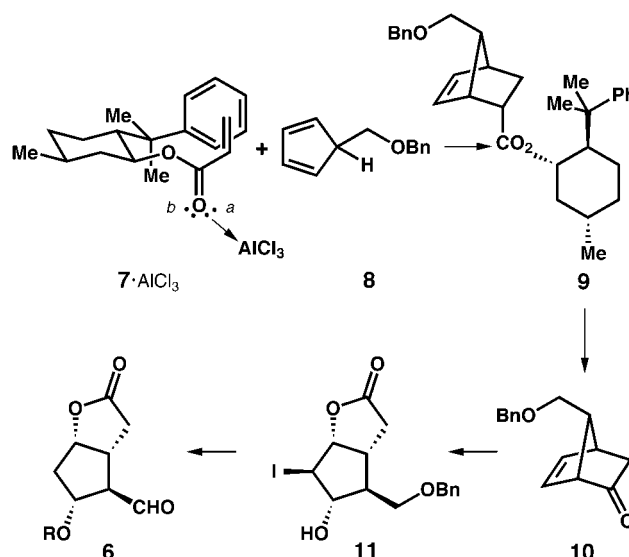
Vor dreißig Jahren wurde eine allgemeine Prostaglandin-synthese beschrieben, die biologisch wichtige Prostaglandine (PGs) aller drei bekannten Familien aus einer gemeinsamen Zwischenstufe zugänglich macht; ein Beispiel ist die Synthese von PGE₂, ein Prostaglandin der zweiten Familie, aus dem Lactonaldehyd **6** (Schema 1).^[7–9] Die erste Stufe der Synthesesequenz war die Cu(BF₄)₂-katalysierte Diels-Alder-Reaktion des Diens **1** mit 2-Chloracrylnitril **2** zu einem Diastereomergemisch der beiden α -Chlornitrile **3**, die durch Behandeln mit Base effizient zum racemischen bicyclischen Keton **4** umgesetzt wurden. Diese Reaktion ist das erste Beispiel für die Beschleunigung einer Diels-Alder-Addition mit einem reaktiven Cu^{II}-Salz als Lewis-Säure und



Schema 1. Allgemeine Synthesemethode für Verbindungen der drei Prostaglandin-Gruppen aus einer gemeinsamen Zwischenstufe.

demonstriert die Verwendung von 2-Chloracrylnitril als Ketenäquivalent. Es ist darüber hinaus die erste katalytische Diels-Alder-Reaktion, die für die Synthese eines komplexen Naturstoffs eingesetzt wurde. Durch Baeyer-Villiger-Oxidation des Ketons **4**, nachfolgende Lactonhydrolyse und Racematspaltung der gebildeten Säure mit Ephedrin entstand die chirale Hydroxysäure **5**. Der aus **5** leicht erhältliche Lactonaldehyd **6** wurde in mehrere PGs der ersten, zweiten und dritten Familie überführt. Diese Synthese erwies sich als so effektiv, dass sie in vielen Laboratorien zur Herstellung zahlreicher PGs und PG-Analoga eingesetzt wurde. Für uns war es allerdings offensichtlich, dass das Verfahren grundsätzlich verbessert werden konnte, indem man die Racemat-trennung und den damit verbundenen Substanzverlust umging. Diese Erkenntnis und die anschließende Forschung führten zur Entwicklung der ersten hoch enantioselektiven Variante der Diels-Alder-Reaktion.

Bei dieser in Schema 2 gezeigten enantioselektiven Synthese von PGs über das Schlüsselintermediat **6** verwendete man den rechtsdrehenden Acrylatester **7** von 8-Phenylmenthol als chirales Ketenäquivalent für die Diels-Alder-Reaktion mit dem achiralen Dien **8** unter AlCl₃-Katalyse.^[10, 11] Die Cycloaddition führte bei –55 °C in CH₂Cl₂ glatt in 1 h zum



Schema 2. Enantioselektive Synthese von **6** mit 8-Phenylmenthol als chiraalem Auxiliar. Bn = Benzyl.



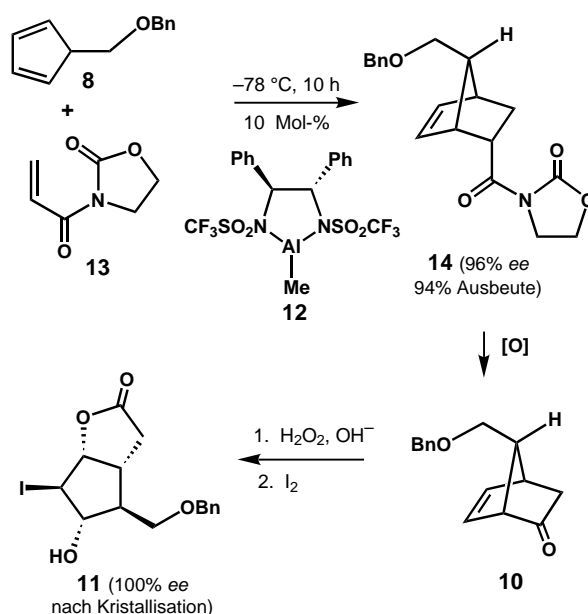
Elias J. Corey, geboren 1928 in Methuen ca. 50 Meilen nördlich von Boston, studierte von 1945 bis 1950 Chemie am Massachusetts Institute of Technology, wo er bei John C. Sheehan über synthetische Penicilline promovierte. 1951 begann er an der University of Illinois at Urbana-Champaign als Chemiedozent und wurde 1956 zum Full Professor ernannt. Seit 1959 ist er an der Harvard University tätig. Solange er zurückdenken kann, haben ihm Studium, Abenteuer und Entdeckungen besondere Freude bereitet.

endo-Addukt **9**, das in 89% Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 97:3 erhalten wurde. Durch oxidative C-C-Spaltung wurde **9** in das Bicyclo[2.2.1]heptenon **10** überführt, wobei das chirale Auxiliar 8-Phenylmenthol zurückgewonnen wurde. Das Keton **10** wurde nach bekannten Methoden zum Iodlacton **11** (100% *ee* nach Umkristallisation) und danach zum Lactonaldehyd **6** umgesetzt.^[7, 8]

Die mechanistischen Erkenntnisse, die zur Wahl von 8-Phenylmenthol als chiraalem Auxiliar und zur Entwicklung dieses enantioselektiven Synthesewegs zu PGs führten, lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Aktivierung des Acrylatdienophils **7** durch AlCl_3 sollte wie in Schema 2 gezeigt durch Koordination an das sterisch leichter zugängliche freie Elektronenpaar *a* am Carbonylsauerstoffatom erfolgen. In diesem Komplex ist die antiperiplanare (*s-trans*-)Anordnung von Vinyl- und Carbonylgruppe des Acrylats zweifellos erheblich stabiler als die synplanare (*s-cis*-)Form, in der starke sterische Abstoßung auftritt. Im Komplex $7 \cdot \text{AlCl}_3$ (Schema 2) ermöglicht die Lage der Phenylgruppe eine anziehende Wechselwirkung zwischen der kationischen Acrylylgruppe und dem π -basischen Benzoidring, der so positioniert ist, dass das elektronenarme Carbonylkohlenstoffatom genau über dem *ortho*-Kohlenstoffatom des Phenylsubstituenten im optimalen π - π -Abstand von ca. 3.5 Å liegt. Auf diese Weise kann die Phenylgruppe der Steuerverbindung die [4+2]-Cycloaddition von **8** an die Rückseite der α,β -Acrylyleinheit (d.h. die *si*-Seite von C_α) blockieren und so die Bildung von **9** begünstigen, indem das Dien zur Addition an die Vorderseite (*re*-Seite von C_α) gezwungen wird.^[12] Wie aufgrund dieser Überlegung zu erwarten war, ist die Stereoselektivität der Reaktion von **8** mit Menthylacrylat unter den gleichen Bedingungen wie für die Bildung von **9** verhältnismäßig gering. An dieser Stelle muss ein weiterer wichtiger Punkt erwähnt werden, der den Übergangszustand für den vorgeschlagenen Reaktionsweg betrifft: Im Übergangszustand für die Addition des Diens **8** an die α,β -Doppelbindung von $7 \cdot \text{AlCl}_3$ bleibt das Carbonylkohlenstoffatom des Acrylatrestes äußerst elektronenarm, sodass eine starke anziehende Wechselwirkung zwischen der benachbarten π -elektronenreichen Phenylgruppe und diesem Carbonylkohlenstoffatom aufrechterhalten wird. Damit begünstigt die Phenylgruppe des Auxiliars direkt den Übergangszustand, der zum vorherrschenden Diels-Alder-Produkt **9** führt.^[13]

3. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen mit chiralen Diazaaluminolidinen als Katalysatoren

Die Idee, π -elektronenreiche aromatische Gruppen zur Stabilisierung bestimmter Strukturen in Übergangszuständen einzusetzen und durch seitliche Abschirmung für Stereoselektivität zu sorgen, diente als vielversprechender Ansatz für die Entwicklung enantioselektiver Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen. Diese Idee trug zum Teil zur Entdeckung einer neuen Art katalytischer enantioselektiver Diels-Alder-Reaktionen bei, wie in Schema 3 an einem Beispiel gezeigt ist. Das Bis(trifluormethansulfonamid) (Bis(triflamid)) von (*S,S*)-1,2-Diphenyl-1,2-diaminoethan reagiert mit Trimethylaluminium in 1,2-Dichlorethan zum Diazaaluminolidinkataly-



Schema 3. Katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion für die allgemeine Synthese von Prostaglandinen.

sator **12**. Die Umsetzung von **8** mit 3-Acryloyl-1,3-oxazolidin-2-on **13** in Gegenwart von 10 Mol-% **12** liefert effizient das chirale Diels-Alder-Addukt **14** (96% *ee*).^[14–16] Der Bis(triflamid)-Ligand kann leicht für die Wiederverwendung zurückgewonnen werden, sodass nur 10 Mol-% des billigen Trimethylaluminiums in diesem Verfahren verbraucht werden, das über die üblichen Zwischenstufen **10** und **11** einen ausgezeichneten Weg zu PGs bietet.

Wegen der hohen Effizienz und der Neuartigkeit der Diels-Alder-Reaktion $8 + 13 \rightarrow 14$ sind deren mechanistische Einzelheiten von großem Interesse. Das Diazaaluminolidin liegt im Festzustand als Dimer vor, dessen röntgenkristallographisch bestimmte Struktur Abbildung 1A zeigt.^[17] Wie die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren belegen, existiert dieses Diazaaluminolidin auch in CH_2Cl_2 -Lösung als Dimer.^[17] In Gegenwart von einem oder mehreren Äquivalenten **13** bildet der Diels-Alder-Katalysator aber einen 1:1-Komplex, dessen bevorzugte Konformation durch Tieftemperatur- ^1H - und ^{13}C -NMR-Analyse (einschließlich NOE) bestimmt wurde (Abbildung 1B). Interessant ist, dass in dieser Anordnung des 1:1-Komplexes die Metall-komplexierte Carbonylgruppe und ein aromatischer Ring direkt gegenüber liegen, was zu der möglichen Anordnung im Übergangszustand in Abbildung 2A führt, die mit der beobachteten Enantioselektivität in Einklang ist.^[17] Abbildung 2B zeigt eine andere Anordnung im Übergangszustand, die nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wenn den NMR-Spektren zufolge die Konfiguration in Abbildung 2A bevorzugt ist, kann die Hauptreaktion durchaus über eine Nebenkomponente des Systems wie die in Abbildung 2B verlaufen. Dieses Problem tritt bei der Analyse der mechanistischen Abläufe von enantioselektiven Reaktionen immer wieder auf und ist tatsächlich ein Hauptproblem beim Design neuer enantioselektiver Katalysatoren und Reagentien. Es ist eine der interessantesten Herausforderungen auf dem Gebiet der mechanistischen Chemie. Für den

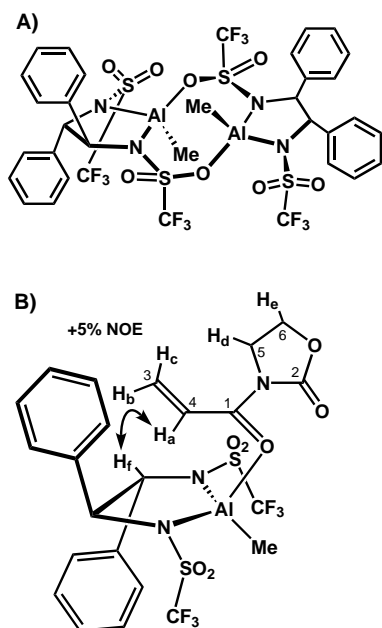


Abbildung 1. A) Dimere Struktur des Katalysators **12** im festen Zustand und in Lösung. B) Durch Tieftemperatur-¹H-NMR-Analyse ermittelte Struktur des Komplexes aus **12** und **13**.

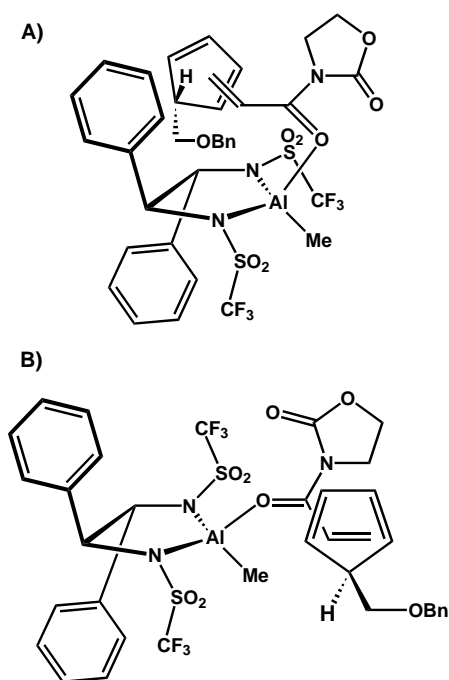
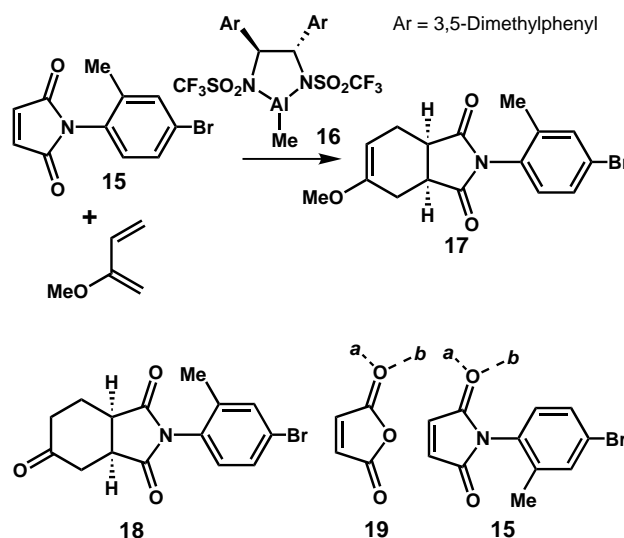


Abbildung 2. Begünstigte (A) und weniger begünstigte Anordnung (B) im frühen Übergangszustand für die Bildung von **14**.

Übergangszustand in Abbildung 2 A spricht ferner die Tatsache, dass der Austausch der beiden Phenylgruppen im Katalysator gegen Cyclohexylreste zu einer katalytischen Reaktion führt, die nicht enantioselektiv ist. Außerdem liefert der Ersatz der beiden Phenylgruppen durch die elektronenreicheren 3,5-Dimethylphenylgruppen einen Katalysator, der in mehreren Diels-Alder-Reaktionen, darunter solchen mit *N*-Arylmaleinimiden als Dienophilen, sogar zu noch höheren Enantioselektivitäten führt.

Die Diels-Alder-Reaktion von 2-Methoxybutadien mit dem *N*-Arylmaleinimid **15** in Gegenwart von 20 Mol-% des Katalysators **16** (Ar = 3,5-Dimethylphenyl) in Toluol bei -78°C lieferte das Addukt **17** in 96% Ausbeute und mit $>97\%$ *ee* (Schema 4); seine absolute Konfiguration wurde



Schema 4. Enantioselektive Synthese von **17** und **18** durch Koordination des Katalysators an das Elektronenpaar *a* von **15**.

durch saure Hydrolyse zum kristallinen Keton **18** und anschließende Röntgenbeugungsanalyse bestimmt.^[18] Für die optimale Enantioselektivität ist die *ortho*-Substitution an der *N*-Arylgruppe des Maleinimids unbedingt erforderlich. Dies lässt darauf schließen, dass die sterische Abschirmung entscheidend ist, indem sie die Komplexbildung des Katalysators an das freie Elektronenpaar *b* verhindert. Verwendet man anstelle von **15** das Maleinanhydrid **19**, entsteht das zugehörige Addukt mit sehr niedriger Enantioselektivität ($<20\%$ *ee*), möglicherweise weil der Katalysator **16** an das freie Elektronenpaar *b* von **19** koordiniert oder aber aufgrund eines gemischten Reaktionspfades unter Koordination an *a* und *b*.

Eine Tieftemperatur-2D-¹H-NMR-Analyse des 1:1-Komplexes von **16** mit dem Dienophil *N*-(2-*tert*-Butylphenyl)maleinimid in CD₂Cl₂ bei -73°C ergab NOE-Verstärkungen (Abbildung 3), aus denen sich die gezeigte Anordnung im

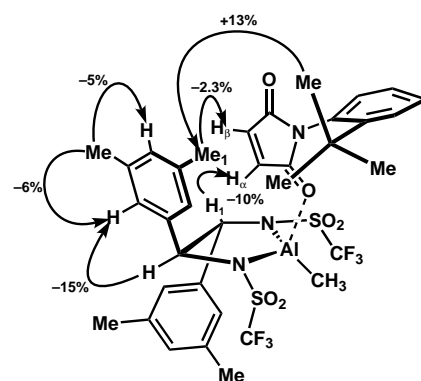


Abbildung 3. ¹H-NMR-NOE-Verstärkungen im 1:1-Komplex von **16** mit *N*-(2-*tert*-Butylphenyl)maleinimid.

Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion ableitet.^[18] Diese Anordnung führt zu optimalen π - π -Wechselwirkungen zwischen der Al-koordinierten Carbonylgruppe und dem C2-Atom der benachbarten 3,5-Dimethylphenylgruppe. Abbildung 4A zeigt die Anordnung im frühen Übergangszustand, die von diesem Komplex wie in Abbildung 3 dargestellt zum experimentell erhaltenen Produkt **17** führt. Eine andere Anordnung im frühen Übergangszustand (Abbildung 4B) könnte ebenfalls zu **17** führen, ist aber mit starken Abstoßungen verbunden und daher vermutlich nicht von Bedeutung.^[18]

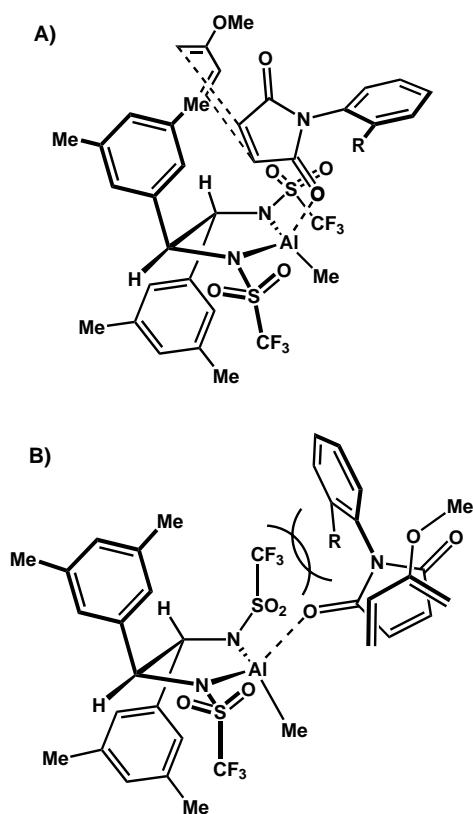
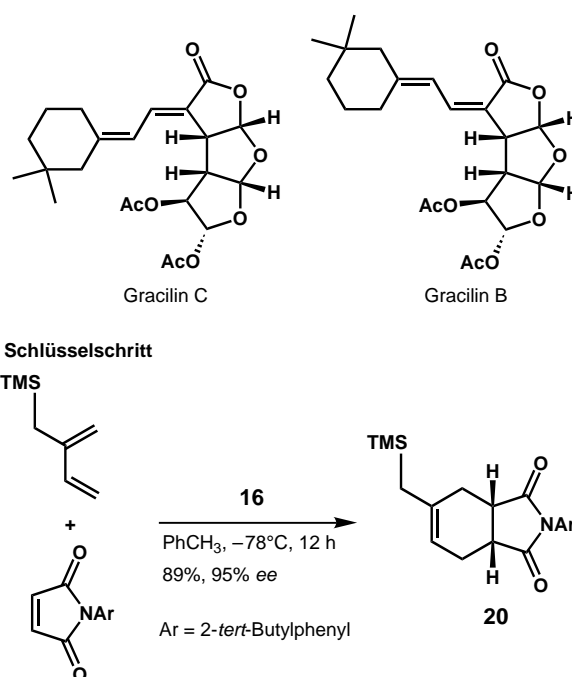


Abbildung 4. Begünstigte (A) und weniger begünstigte Anordnung (B) im frühen Übergangszustand für die Reaktion von 2-Methoxybutadien mit **15** und dem Katalysator **16** zum Produkt **17**.

Der Nutzen enantioselektiver Diels-Alder-Reaktionen von achiralen *N*-Arylmaleinimiden mit dem chiralen Katalysator **16** wurde anhand der enantioselektiven Totalsynthese von Gracilin B und C, zwei strukturell neuartigen marinen Naturstoffen, belegt (Schema 5).^[19] Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist die anfängliche Diels-Alder-Reaktion mit dem Katalysator **16**, der die Umsetzung von 2-Trimethylsilylmethylbutadien und *N*-(2-*tert*-Butylphenyl)maleinimid zum chiralen Addukt **20** (89% Ausbeute, 95% *ee*) steuert. Im weiteren Syntheseverlauf werden die Maleinimidkohlenstoffatome von **20** zur zentralen Tetrahydrofuran-Untereinheit von Gracilin B oder C; die Cyclohexeneinheit liefert die Kohlenstoffatome für die beiden anellierten Fünfringe. Wie bei den in Schema 1–3 dargestellten PG-Synthesen bleibt der im Diels-Alder-Schlüsselschritt gebildete Sechsring nicht als solcher in der Zielverbindung erhalten. Dies ist ein inte-

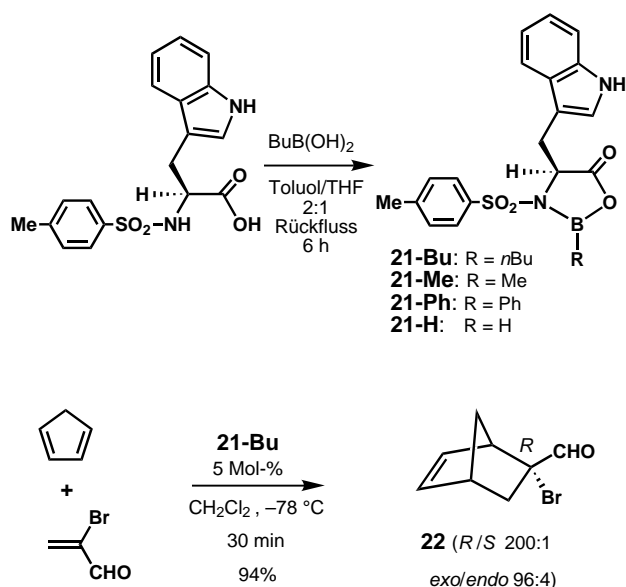


Schema 5. Herstellung der Schlüsselverbindung **20** für die Synthese von Gracilin B und C durch katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion. Ac = Acetyl, TMS = Trimethylsilyl.

ressantes und inzwischen nicht ungewöhnliches „strategisch vorausschauendes“ Merkmal von retrosynthetisch geplanten Synthesen komplexer Verbindungen, das auf dem bemerkenswerten Potential von Diels-Alder-Reaktionen beruht, vielseitige Zwischenstufen zu bilden, die auf dem Weg zur Endverbindung grundlegend verändert werden können.

4. Oxazaborolidine als chirale Katalysatoren

Die Verwendung chiraler Oxazaborolidine als Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion von Ketonen durch Borane hat sich als wertvolle Synthesemethode erwiesen.^[20] Auch bei der Anwendung auf andere Reaktionen scheint das Oxazaborolidinsystem ein beträchtliches Potential zu haben. Unsere Erfahrung, wonach benachbarte π -elektronenreiche aromatische Gruppen Diels-Alder-Reaktionen in eine bestimmte stereospezifische Richtung lenken, führte zur Untersuchung von *N*-Arylsulfonyltryptophanen als Liganden für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen, da der Indolring ein starker π -Elektronendonator ist. (*S*)-*N*-*p*-Toluolsulfonyltryptophan wurde wie in Schema 6 gezeigt zum *B*-*n*-Butyloxazaborolidin **21-Bu** umgesetzt.^[21] Analog können die *B*-Methyl- und *B*-Phenylderivate **21-Me** und **21-Ph** hergestellt werden. Das Oxazaborolidin **21-H**·THF ist durch Umsetzen von *N*-*p*-Toluolsulfonyltryptophan mit einer Lösung von BH_3 in THF und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhältlich. Nur 5 Mol-% des Katalysators **21-Bu** genügen, um die Reaktion von Cyclopentadien mit 2-Bromacrolein bei -78°C in CH_2Cl_2 zu beschleunigen und zu steuern, sodass das 2*R*-Addukt **22** enantioselektiv (ca. 200:1) in hoher Ausbeute gebildet wird.^[21] Ähnlich gute Ergebnisse werden



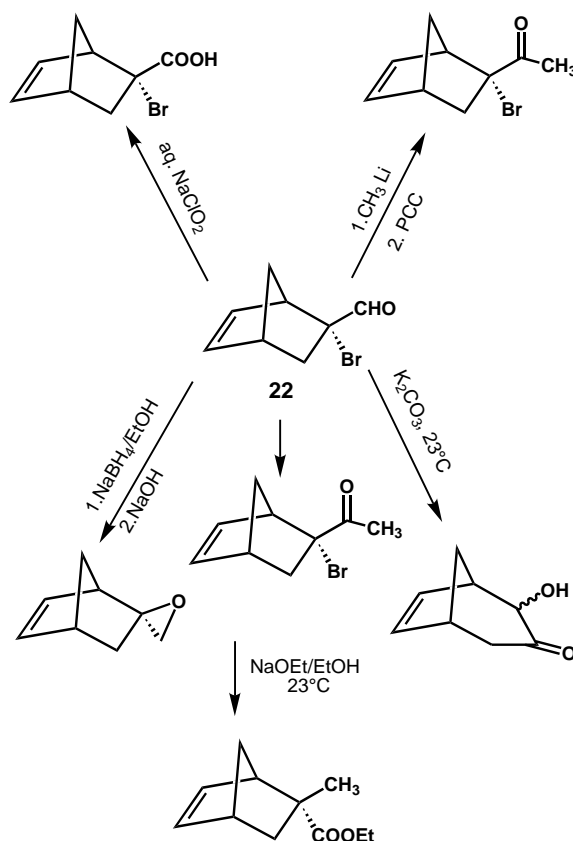
Schema 6. Herstellung der Oxazaborolidine aus (S)-N-p-Toluolsulfonyl-tryptophan und Anwendung in einer hoch enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion.

mit 2-Chloracrolein erhalten. Die Umsetzung von 2-Methyl- oder 2-Ethylacrolein mit Cyclopentadien liefert das 2*R*-Addukt mit einer Selektivität von 98:2. Aus sterischen Gründen entsteht bei diesen Reaktionen hoch selektiv das Addukt mit *exo*-orientierter Formylgruppe. Dagegen verläuft die entsprechende Umsetzung von Cyclopentadien mit Acrolein unter den gleichen Bedingungen mit entgegengesetzter und niedriger Enantioselektivität (30:70) bezüglich des Enals zum *endo*-Formyladdukt.^[21] Die mechanistischen Gründe für diesen Unterschied werden nachfolgend besprochen.

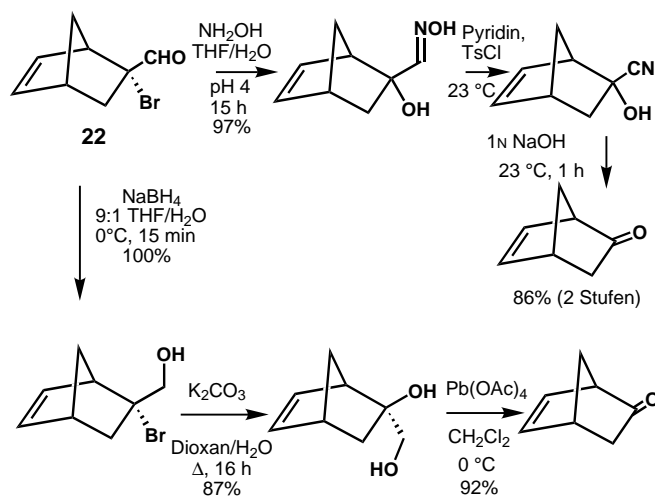
Die in Schema 6 skizzierte katalytische Diels-Alder-Reaktion ist für Synthesen sehr nützlich. Der in geringen Anteilen vorliegende diastereomere *endo*-Aldehyd, der **22** verunreinigt, kann durch Rühren mit der äquivalenten Menge wässriger Silbernitratlösung bei Raumtemperatur leicht entfernt werden, da er wesentlich reaktiver ist als **22** (wegen der *exo*-Orientierung des Broms) und wasserlösliche Produkte liefert. Der Bromaldehyd **22** ist eine sehr vielseitige Zwischenstufe, die sich zu zahlreichen anderen Verbindungen umsetzen lässt (Schema 7).

Für die Umwandlung von **22** in hoch enantiomerenreines (>99%) Bicyclo[2.2.1]hepten-2-on wurden zwei sehr effiziente Methoden entwickelt (Schema 8). Das Oxazaborolidin **21-Bu** katalysiert ferner hoch enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von 2-Chlor- oder 2-Bromacrolein mit Furan, 2-Methylbutadien oder 2-Triisopropylsilyloxybutadien.^[21–24] In Schema 9 ist die Anwendung des Katalysators *ent*-**21-Bu** bei der enantioselektiven Synthese von Prostaglandinen zusammengefasst.^[24] Diese Methode eignet sich wegen ihrer Einfachheit und Effizienz gut für die Produktion im Großmaßstab. Die Katalysatorvorstufe (*R*)-N-p-Tosyltryptophan ist billig und kann leicht zurückgewonnen und wiederverwendet werden.

Die Modellvorstellung, die zur Entwicklung der enantioselektiven Diels-Alder-Katalysatoren **21** führte, lässt sich wie

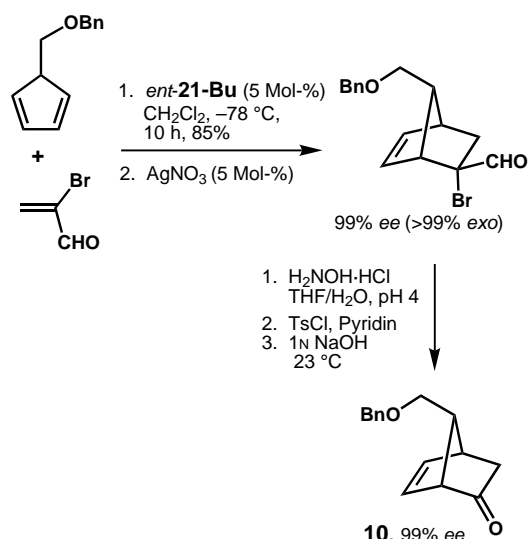


Schema 7. Einige Umwandlungen des Diels-Alder-Addukts **22**. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

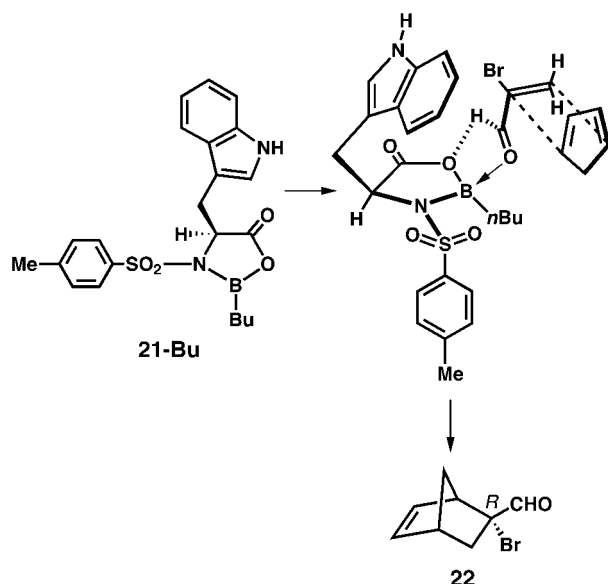


Schema 8. Effiziente Synthesewege zu chiralem Bicyclo[2.2.1]hepten-2-on. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

folgt zusammenfassen: Wenn das dienophile α,β -Enal an die Seite des Boratoms in **21** koordiniert, die sich in *cis*-Stellung zum 3-Indolylmethylsubstituenten befindet, kann die π -basische Indoleinheit das π -acide koordinierte Dienophil durch interne π -Komplexierung stabilisieren (Schema 10). In diesem Komplex können Indol- und α,β -Enaleinheit eine parallele Orientierung in dem für π -Wechselwirkungen idealen Abstand von ca. 3.5 \AA einnehmen. Die sterische Abschirmung durch den Indolring würde eine Seite des α,β -



Schema 9. Katalytische enantioselective Synthese des Prostaglandin-Schlüsselintermediats **10**.



Schema 10. Vorgeschlagene Anordnung im frühen Übergangszustand der **21-Bu**-katalysierten enantioselectiven Addition von 2-Bromacrolein an Cyclopentadien.

Enals vor dem Angriff durch das Dien schützen. Durch die Anordnung im frühen Übergangszustand der Reaktion des *s-cis*- α,β -Enalkomplexes mit Cyclopentadien lässt sich die korrekte absolute Konfiguration des Produkts **22** richtig vorhersagen. Dieses Modell wird auch durch die folgenden, experimentell erhaltenen Ergebnisse gestützt:^[24] 1) Die Zugabe von 2-Bromacrolein zum Katalysator **21-Bu** in CH_2Cl_2 bei -78°C führt augenblicklich zu einer orangefarbenen Färbung (ähnlich der des Indol/1,3,5-Trinitrobenzol-Gemischs in CH_2Cl_2), was für eine π -Acceptor/Donor-Wechselwirkung spricht. 2) Katalysatoren, in denen die 3-Indolylmethylgruppe von **21-Bu** durch einen Phenyl- oder Isopropylrest ersetzt ist, katalysieren die Diels-Alder-Reaktion zwar effektiv, wirken aber nur schwach enantioselectiv und begünstigen sogar das Enantiomer von **22**. 3) Wie nach der Anordnung im Übergangszustand (Schema 10) zu erwarten ist, beschleunigt und

kontrolliert der aus *N*-Tosyl-($\alpha S,\beta R$)- β -methyltryptophan erhaltene Katalysator **23-Bu** (Abbildung 5) die Bildung des Addukts **22** ebenso wirksam wie **21-Bu**. Als Katalysator für die Reaktion von Cyclopentadien und 2-Methylacrolein ist er

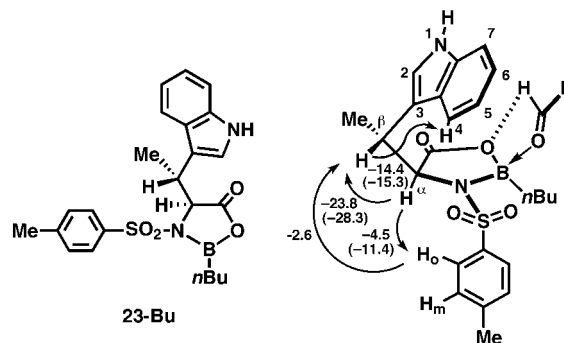


Abbildung 5. NOE-Verstärkungen im Komplex des Katalysators **23-Bu** mit 2-Methylacrolein.

sogar noch etwas enantioselectiver als **21-Bu**. Die Konfiguration des Komplexes aus dem Katalysator **23-Bu** (Abbildung 5) und 2-Methylacrolein wurde NMR-spektroskopisch, insbesondere durch Tieftemperatur-2D- ^1H -NOESY-Messungen, untersucht.^[24] Die NMR-Daten belegen, dass der Katalysator-Aldehyd-Komplex konformativ recht starr ist und die Molekülgeometrie der in Abbildung 5 gezeigten nahe kommt (Diederwinkel $\text{HC}_\alpha\text{C}_\beta\text{H} \approx 55^\circ$). Wie die chemischen Verschiebungen für die Aldehydeinheit (verglichen etwa mit dem statischen Methylacrolein- BF_3 -Komplex) und ihr scharfes Spektrum belegen, ist die Aldehydkomplexierung auf der NMR-Zeitskala bei 210 K rasch reversibel. Dass 2-Methylacrolein an der dem Indolring benachbarten Seite des Boratoms komplexiert wird, zeigt die leuchtend orangefarbene Farbe des Komplexes bei 210 K, die beim Erwärmen auf 250 K verschwindet und beim Abkühlen wieder erscheint. Diese Farbe, die einer breiten Absorption zwischen 400 und 600 nm entspricht, lässt auf eine π -Komplexierung zwischen dem Indolring als π -Donor und dem koordinierten Aldehyd schließen, die in Einklang mit der in Abbildung 5 gezeigten Anordnung und einem Abstand von ca. 3.5 \AA zwischen Donor- und Acceptoranteil ist. Ein weiterer Hinweis auf die Nähe von koordinierter Aldehyd- und Indoluntereinheit im Komplex ist die Verschiebung des ^1H -NMR-Signals für die CH_3 -Gruppe von 2-Methylacrolein im 1:1-Gemisch mit **23-Bu** zu höherem Feld bei abnehmender Temperatur (von $\delta = 1.79 \text{ ppm}$ bei 262 K zu $\delta = 1.46 \text{ ppm}$ bei 188 K in CD_2Cl_2), die im Gegensatz zur Tieffeldverschiebung des Methylsignals bei abnehmender Temperatur in einem 1:1-Gemisch aus 2-Methylacrolein und BF_3 steht.

Da die NMR-Daten darauf schließen lassen, dass die Assoziation von α,β -Enal und Katalysator auf der NMR-Zeitskala rasch reversibel ist, stehen natürlich auch die Komplexe der *s-cis*- und *s-trans*-Form des α,β -Enals in einem schnellen Gleichgewicht; die Enantioselection basiert letztendlich darauf, dass der *s-cis*-Komplex **24a** schneller reagiert als der *s-trans*-Komplex **24b** (Abbildung 6). Offenbar ist der Reaktionsweg über **24a** auch deshalb bevorzugt, weil der Übergangszustand für die Anlagerung von Cyclopentadien

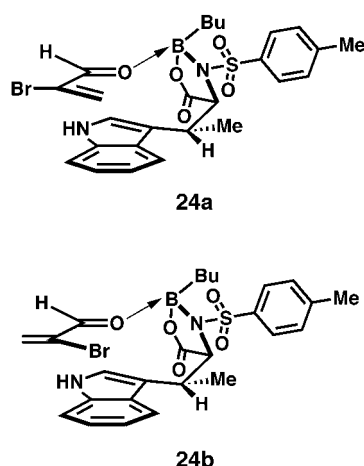


Abbildung 6. *s-cis* (**24a**)- und *s-trans*-Komplex (**24b**) von 2-Bromacrolein mit dem Diels-Alder-Katalysator **23-Bu**.

mit geringerer sterischer Abstoßung verbunden ist als der von **24b**. Insbesondere die $sp^2 \rightarrow sp^3$ -Umwandlung der α - und β -Kohlenstoffatome im Übergangszustand von **24b** verursacht eine erhebliche Abstoßung zwischen dem α -Brom-Substituenten und dem Indolring, der die Nähe wegen der anziehenden Wechselwirkung mit dem elektronenarmen Formylkohlenstoffatom im Übergangszustand beibehält. Im Übergangszustand von **24a** tritt diese Brom-Indolring-Abstoßung nicht auf. Das dem Formylkohlenstoffatom nächstgelegene Indolatom ist in den Komplexen **24a** und **24b** das Stickstoffatom. Diese Struktur entspricht elektronisch (im HOMO-LUMO-Sinn) der im kristallinen Indol-1,3,5-Trinitrobenzol-Komplex^[25] und ist daher ideal, um die Nähe zwischen Formyl- und Indoluntereinheit aufrechtzuerhalten. Insgesamt exponieren der *s-cis*- und der *s-trans*-Komplex (**24a** bzw. **24b**) dem Angriff durch das Dien entgegengesetzte Seiten des Dienophils; die Enantioselektivität der Reaktion ist eine Folge des beträchtlichen Energieunterschieds zwischen den Übergangszuständen, wobei der zum *s-cis*-Komplex **24a** gehörige Übergangszustand energieärmer ist. In diesem Zusammenhang ist besonders interessant, dass der 2-Methylacrolein- BF_3 -Komplex nur in der *s-trans*-Konfiguration vorliegt, wie wir am festen Zustand (durch Röntgenbeugung) und in CH_2Cl_2 -Lösung (durch Tieftemperatur- ^{13}C - und 1H -NMR-Spektroskopie) nachweisen konnten.^[26] Auch die niedrige Enantioselektivität der **21-Bu**- oder **23-Bu**-katalysierten Reaktion von Cyclopentadien mit Acrolein ist mit dieser reaktionsmechanistischen Analyse zu **24a** und **24b** in Einklang.

Weitere Einblicke in die Details der enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen von α,β -Enalen mit Dienen in Gegenwart der chiralen Katalysatoren **21** und **23** lieferten die Röntgenstrukturanalysen von BF_3 -Komplexen mit Formylverbindungen, darunter das erwähnte 2-Methylacrolein.^[27] Diese Untersuchungen ließen eine neue Art von Wasserstoffbrückenbindung erkennen, die durch die allgemeinen Strukturen **25** und **26** beispielhaft wiedergegeben ist (Abbildung 7).^[27b] Insbesondere die BF_3 -Komplexe mit Benzaldehyd, 2-Methylacrolein, 2,3-Methylenedioxybenzaldehyd und Dimethylformamid nehmen im Kristall eine bevorzugte Konfiguration ein, in der die Formylgruppe und eine B-F-Bindung

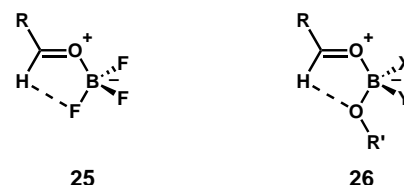
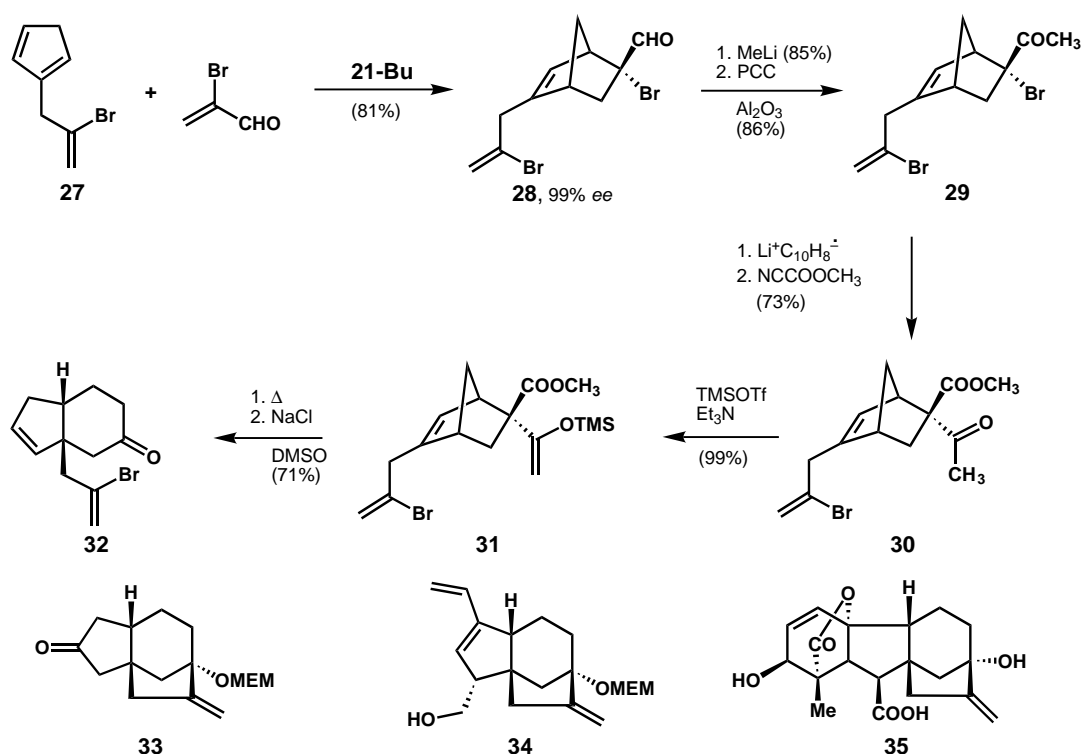


Abbildung 7. Beispiele für Formyl-C-H...F- und Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrücken.

wie in **25** coplanar (ekliptisch) sind. Die H...F-Abstände in diesen Komplexen betragen 2.35–2.36 Å und sind eindeutig kleiner als die Summe der H- und F-Van-der-Waals-Radien (2.67 Å).^[28] Eine Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrücke wie in **26** trat in mehreren Kristallstrukturen auf, darunter der des Catecholborbromid-Dimethylformamid-Komplexes.^[27b] Die Formyl-C-H...O-Abstände in diesen Komplexen liegen zwischen 2.41 und 2.59 Å und sind damit ebenfalls deutlich kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien (2.72 Å).^[28] Diese Formyl-C-H...F- und Formyl-C-H...O-Bindungen können als induzierte oder kooperative Wasserstoffbrücken betrachtet werden, da die Koordination einer Formylgruppe an Bor gleichzeitig dazu führt, dass das Formylproton positiver und ein elektronegatives Atom am Boratom negativer wird.^[29, 30] Die Formyl-C-H...X-Wasserstoffbrücke scheint bei vielen Arten von Lewis-Säure-katalysierten enantioselektiven Reaktionen ein wichtiger Ordnungsfaktor zu sein.^[29, 30] Die Anordnungen in den frühen Übergangszuständen für die Oxazaborolidin-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen von 2-Bromacrolein (Schema 10, Abbildung 5) enthalten die Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrücke als entscheidendes Ordnungselement zusätzlich zu den oben besprochenen Faktoren. Die Berücksichtigung der Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrücke bei der Formulierung dreidimensionaler Strukturen für Übergangszustände führte zu einem besseren Verständnis der Hauptgründe für die Enantioselektivität auch vieler anderer katalytischer Reaktionen,^[30] eine Tatsache, die zum Vertrauen in ihre Gültigkeit und ihren Vorhersagewert beiträgt.

5. Anwendung von chiralen Oxazaborolidinen in Mehrstufensynthesen

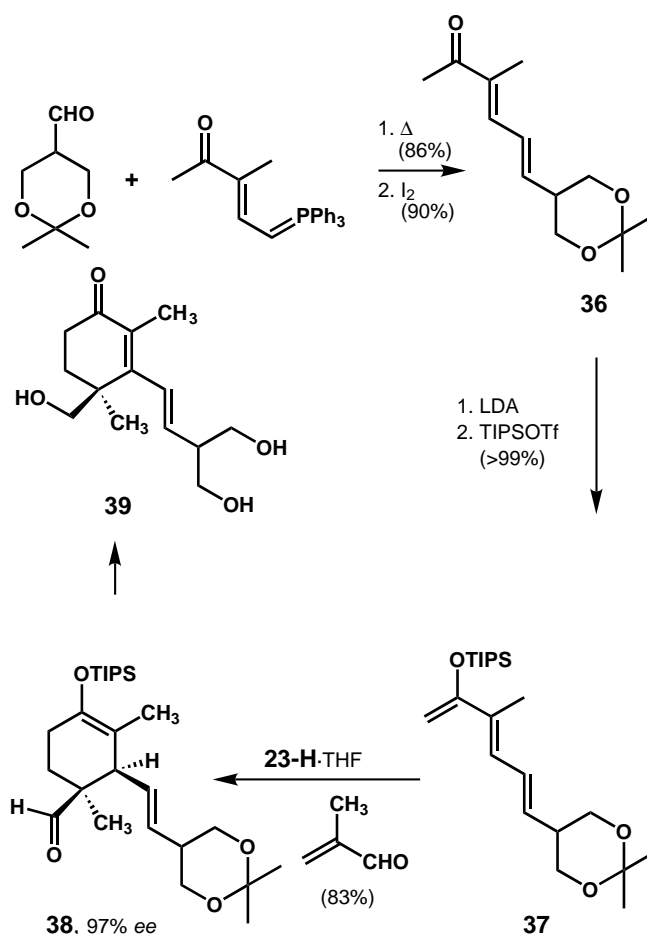
Den Nutzen der Oxazaborolidinkatalysatoren **21** und **23** belegen mehrere Anwendungen in zielgerichteten Synthesen, von denen hier drei zusammengefasst sind. In Schema 11 ist eine sehr effektive enantioselektive Synthese des Phytohormons Gibberellinsäure **35** skizziert. Die Diels-Alder-Reaktion des Diens **27** mit 2-Bromacrolein in Gegenwart des Katalysators **21-Bu** bei $-78^\circ C$ lieferte das Addukt **28** mit 99% *ee*.^[23] Der α -Bromaldehyd **28** wurde anschließend in das entsprechende α -Brommethylketon **29** überführt, aus dem durch reduktive Methoxycarbonylierung der *exo*-Methylester **30** entstand. Die Thermolyse des aus **30** erhaltenen Trimethylsilylenolethers **31** führte unter Cope-Umlagerung zu einem β -Ketoester, der durch Erhitzen mit NaCl in Dimethylsulfoxid zum Hydrindanon **32** demethoxycarbonyliert wurde. **32** wurde über das tricyclische Keton **33** und das

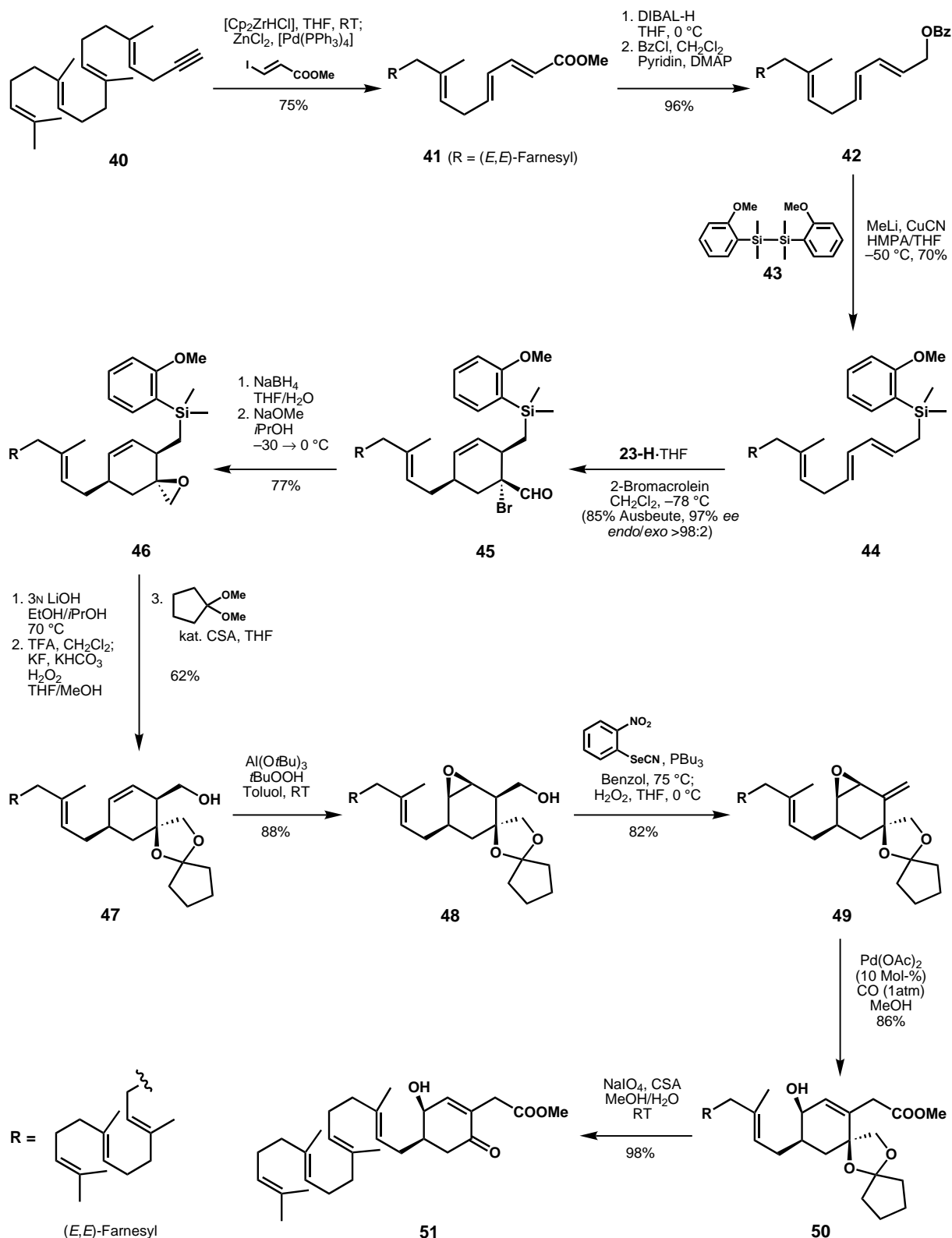
Schema 11. Enantioselective Totalsynthese von Gibberellinsäure **35**. MEM = Methoxyethoxymethyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

tricyclische Dien **34** zu Gibberellinsäure **35** nach einer früher entwickelten Methode umgesetzt.^[31–33]

Die Schlüsselschritte einer kurzen enantioselectiven Totalsynthese von Cassiol **39**, einem raren, sehr wirksamen Antitumorwirkstoff, sind in Schema 12 wiedergegeben.^[23] Aus dem durch Wittig-Reaktion erhaltenen Dienon **36** wurde das zugehörige Dien **37** hergestellt, das durch Diels-Alder-Reaktion mit 2-Methylacrolein in Gegenwart von **23-H**·THF als Katalysator in CH₂Cl₂ bei –78 °C mit 97% *ee* zum Addukt **38** umgesetzt wurde. Cassiol **39** war aus **38** über eine einfache vierstufige Sequenz zugänglich. Mit der in Schema 12 skizzierten Methode lässt sich Cassiol mit einer normalen Laborausrüstung in Grammengen herstellen. Wie anhand des mechanistischen Modells für die Diels-Alder-Reaktion (Schema 10) vorhergesagt wurde, liefert der Katalysator **21-Bu** wegen der Abstoßung zwischen dem B-Bu-Substituenten und dem terminalen Substituenten an der 1,3-Dienuntereinheit das Addukt mit niedrigerer Enantioselectivität. Auch mit dem Katalysator **21-H** ist die Enantioselectivität etwas niedriger als mit **23-H** (94 bzw. 97% *ee*).^[23] Die Verwendung des *tert*-Butyldimethylsilyloxy-Analogons des Triisopropylsilyloxytrien **37** in der Diels-Alder-Reaktion ergab schließlich einen erheblich niedrigeren Enantiomerenüberschuss.^[23]

Die erfolgreiche enantioselective Synthese von Cassiol ermutigte uns, die schwierigere Synthese von Eunicenon A **51** anzugehen (Schema 13).^[34] Ausgehend von Geranylgeranylacetylen **40** wurde zunächst das 1,4-disubstituierte Dien **44** hergestellt. Dafür verwendeten wir 2-Anisylidimethylsilyllithium, ein neues, aus dem Disilan **43** erhältliches Silyllithiumreagens. Wie bei der Synthese von Cassiol (Schema 12) musste der Katalysator **23-H** eingesetzt werden, um für die Diels-Alder-Reaktion des 1,4-disubstituierten Diens **44** mit

Schema 12. Enantioselective Totalsynthese von Cassiol **39**. LDA = Lithiumdiethylamid, TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 13. Enantioselective Totalsynthese von Eunicenon A **51**. Bz = Benzoyl, Cp = Cyclopentadienyl, CSA = Camphersulfonsäure, DIBAL = Diisobutylaluminium, DMAP = Dimethylaminopyridin, HMPA = Hexamethylphosphorsäureamid.

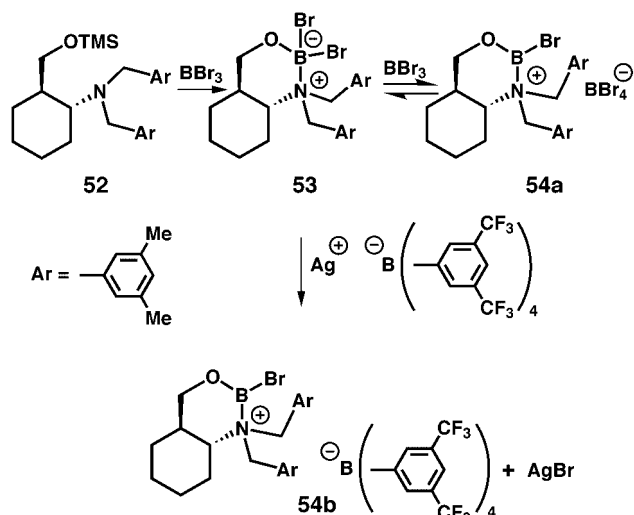
2-Bromacrolein eine hohe Enantioselektivität zu erzielen. Mit diesem Katalysator wurde das gewünschte Addukt **45** in CH₂Cl₂ bei –78 °C regiospezifisch (wegen des starken Elektronendonoreffekts des Silylsubstituenten) in 85 % Ausbeute und mit 97 % *ee* gebildet. Der α -Bromaldehyd **45** wurde zum

Epoxid **46** und anschließend über die drei in Schema 13 angegebenen Schritte zum Hydroxyketal **47** umgesetzt. Der Einsatz der 2-Anisyltrimethylsilylgruppe in dieser Synthese erwies sich als vorteilhaft bezüglich Ausbeute und Enantioselectivität der Diels-Alder-Addition und war auch für die

Umwandlung **46** → **47** entscheidend, denn sie ermöglicht die Hydroxydesilylierung unter milden Bedingungen ohne unerwünschte Änderungen an anderen Teilen des Substrats.^[34] Vervollständigt wird die Synthese von **51** durch selektive Oxidation (**47** → **48**), Wasserabspaltung (**48** → **49**), katalytische Methoxycarbonylierung (**49** → **50**) und hydrolytische Glycolspaltung (**50** → **51**), bei denen es sich um jeweils hoch spezifische Reaktionschritte handelt (Schema 13).

6. Aciditätssteigerung bei chiralen Lewis-Säuren

Die Anlagerung zweizähliger oder höher koordinierender chiraler Liganden an ein Lewis-acides Metall verringert normalerweise dessen Lewis-Acidität, weil Elektronendichte im Allgemeinen vom Ligand auf das Metall übertragen wird. Die Entwicklung chiral koordinierter Lewis-Säuren mit unverminderter Acidität erfordert einen anderen Ansatz als den, der in den vorangegangenen Abschnitten dieses Aufsatzes beschrieben wurde. Zur Herstellung chiraler superreaktiver Lewis-Säuren wurde eine erfolgreiche Synthesemethode eingeführt (Schema 14).^[35] Ein wesentlicher Punkt



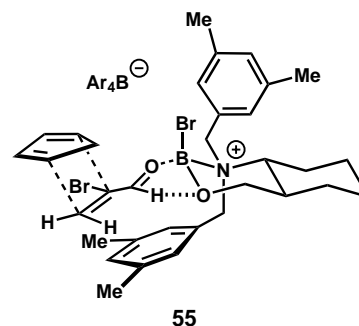
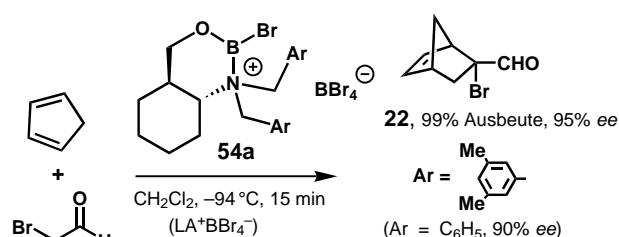
Schema 14. Synthese der kationischen Lewis-Säure **54**.

dabei war die Annahme, dass der kationische Komplex **54**· BBr_4^- auch dann eine sehr starke Lewis-Säure ist (in der Größenordnung von BF_3), wenn er einen zweizähligen Liganden trägt. Die Umsetzung des tertiären Aminotrimethylsilyl ethers **52** mit BBr_3 (1–1.6 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei -78°C lieferte Bromtrimethylsilan und ein Gleichgewichtsgemisch der beiden cyclischen Oxazaborinane **53** und **54a**. Durch Behandeln dieses Gemischs mit einem Silber-tetraarylboronat entstand das zugehörige Tetraarylboronat **54b**. Unter Verwendung von 10 Mol-% **54a** oder **54b** reagiert Cyclopentadien mit zahlreichen α,β -Enalen in CH_2Cl_2 auch bei -94°C mit sehr guter Ausbeute und Enantioselektivität zu den entsprechenden Diels-Alder-Addukten (Tabelle 1).

Schema 15 zeigt den absoluten stereochemischen Reaktionsverlauf und die vermutete Anordnung in dem frühen Übergangszustand **55**. Die Konformation der kationischen

Tabelle 1. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Cyclopentadien mit α,β -ungesättigten Aldehyden (CH_2Cl_2 , -94°C , 2 h), katalysiert durch die kationische Lewis-Säure **54**.^[35]

Dienophil	Kat.	<i>exo:endo</i>	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] (Konfig.)	Produkt
	54a	94:6	99	95 (2 <i>R</i>)	
	54b	91:9	99	98 (2 <i>R</i>)	
	54a	88:12	99	90 (2 <i>S</i>)	
	54b	89:11	98	87 (2 <i>S</i>)	
	54a	> 98:2	99	91	
	54b	> 98:2	99	96	
	54a	> 98:2	88	89	
	54b	> 98:2	97	89	
	54a	> 98:2	99	96	
	54b	> 98:2	97	82	



Schema 15. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit 2-Bromacrolein zum Addukt **22**, das möglicherweise über den frühen Übergangszustand **55** entsteht.^[35]

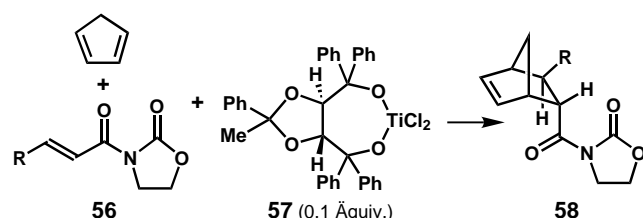
Einheit von **55** gleicht derjenigen, die röntgenkristallographisch für das über interne Wasserstoffbrücken gebundene Hydrobromid des Aminoalkohols von **52** ermittelt wurde.^[35] Das koordinierte *s-trans*- α,β -Enal ist so orientiert, dass eine optimale Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrücke und π -elektronische Wechselwirkung zwischen dem Formylkohlenstoffatom und der benachbarten aromatischen Donorgruppe möglich ist. Die Annäherung des Diens an die sterisch zugängliche Seite des α,β -Enals führt zum Hauptenantiomern **22**. Mit **54b** (aber nicht mit **54a**) können sogar verhältnismäßig reaktionsträge Diene wie 1,3-Butadien und 1,3-

Cyclohexadien mit 2-Bromacrolein in hoher Ausbeute (99 %) und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (93–98 % *ee*) in Diels-Alder-Addukte überführt werden.^[35]

Die mechanistischen und stereochemischen Vorstellungen, die zur Entwicklung des kationischen Katalysators **54** führten, dienen nicht nur dem Verständnis der Enantioselektivität bei katalytischen Diels-Alder-Reaktionen, sondern ermöglichen aufgrund ihrer Vorhersagekraft auch das Design neuer wirksamer Katalysatortypen. Die Annahme, dass π -elektronenreiche aromatische Ringe bestimmte Diels-Alder-Übergangszustände selektiv stabilisieren, führte beispielsweise zur Wahl der 3,5-Dimethylphenylgruppe als Ar-Substituent für den Katalysator **54**. In Übereinstimmung mit unseren Leitprinzipien konnte experimentell nachgewiesen werden, dass **54** tatsächlich ein erheblich selektiverer Katalysator ist als das Phenylanalogon. Man kann sicher die Feststellung treffen, dass die Entdeckung neuer Katalysatoren derzeit eher durch die für die experimentelle Prüfung und Durchführung benötigte Zeit eingeschränkt wird als durch den Designvorgang selbst. In diesem Sinn sind die jüngsten Fortschritte bei katalytischen enantioselektiven Reaktionen wirklich revolutionär. Kurt Alder hätte sich wohl kaum vorstellen können, welches Maß an Raffinesse seine „Diensynthese“ erreichen wird.

7. Katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen mit zweizähligen Dienophilen

Eine andere Strategie, die Reaktivität eines Katalysator-Dienophil-Komplexes so zu steigern, dass die Umsetzung mit reaktionsträgen Dienen möglich wird, besteht im Prinzip darin, ein einzähliges Dienophil durch ein zweizähliges Äquivalent zu ersetzen. Diese Art der katalytischen enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion, für die in Schema 16 einige



- 56a:** R = H, (93% Ausbeute, 96:4 *endo* / *exo*, 64% *ee* (*endo*))
56b: R = Me, (87% Ausbeute, 92:8 *endo* / *exo*, 91% *ee* (*endo*))
56c: R = Ph, (72% Ausbeute, 88:12 *endo* / *exo*, 64% *ee* (*endo*))

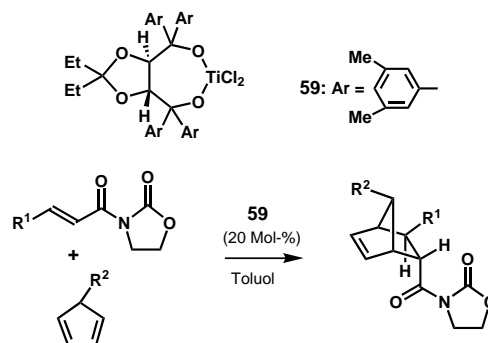
Schema 16. Katalytisches Diels-Alder-Verfahren von Narasaka et al.^[36]

Beispiele angegeben sind, ist Gegenstand der bahnbrechenden Forschungen von Narasaka et al.^[36] Anders als bei der Diels-Alder-Reaktion von *N*-Acryloxazolidinonen (siehe Schema 3 und Abbildung 3) verläuft die Bildung der Addukte **58** mit dem Narasaka-System über eine zweizählige Koordination der *N*-Acryloxazolidinone **56** an den Katalysator **57**.^[36] Obwohl **57** keine sehr starke Lewis-Säure ist, sorgt die Zweizähligkeit des koordinierenden Dienophils **56** für eine ausreichende Komplexierung und Aktivierung, um bei –10 bis –50 °C angemessene Reaktionsgeschwindigkeiten für die

Diels-Alder-Addition zu liefern. Die durch ¹H-NMR-Daten belegte Struktur von **57**^[36] und der zweizählige Charakter des Dienophils **56** lassen darauf schließen, dass der katalytische Prozess über die Addition des Diens an einen Oktaederkomplex aus **56** und **57** verläuft. Da es zehn mögliche diastereomere Oktaederkomplexe gibt (und doppelt so viele, wenn man *s-cis*- und *s-trans*-Konformer des Dienophils berücksichtigt), ist es recht bemerkenswert, dass bei diesem System sogar noch mäßige Enantioselektivität beobachtet wurde.

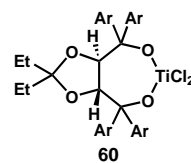
Weil es wichtig ist, die mechanistischen und strukturellen Grundlagen für eine derartige Enantioselektivität zu kennen und wir uns für die Theorie katalytischer enantioselektiver Diels-Alder-Prozesse interessierten, dehnten wir unsere Untersuchungen auf das Narasaka-System aus und erhielten interessante Ergebnisse.^[37] Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, führte der Austausch der Phenylgruppe im Narasaka-System durch den π -basischeren 3,5-Dimethylphenylrest zu dem verbesserten Katalysator **59**, der deutlich höhere Enantioselektivitäten lieferte. Die Bedeutung der π -Basizität des Arylsubstituenten geht auch aus Tabelle 3 hervor, in der die

Tabelle 2. Verbesserter Katalysator **59** für das Diels-Alder-Verfahren nach Narasaka et al.



R ¹	R ²	T [°C], t [h]	Ausb. [%]	endo:exo	ee [%] (endo)
H	H	–40, 12	80	95:5	94
H	BnOCH ₂	–30, 12	83	> 99:1	95
Me	H	–10, 8	92	93:7	93
COOEt	H	–30, 8	90	81:19	91

Tabelle 3. Enantioselektivität der Reaktion von *N*-Acryloxazolidinon mit Cyclopentadien in Abhängigkeit von der Arylgruppe im Katalysator **60**.



Ar	T [°C], t [h]	Ausb. [%]	endo:exo	ee [%] (endo)
Ph ^[a]	–50, 12	70	93:7	73
β -Naphthyl ^[a]	–50, 36	86	93:7	68
6-MeO- β -Naphthyl ^[a]	–50, 40	76	90:10	82
3,5-Me ₂ Ph (59) ^[a]	–40, 12	80	95:5	94
3,5-(CF ₃) ₂ Ph ^[b]	–50, 20	81	92:8	68
3,5-Cl ₂ Ph ^[b]	–50, 18	75	93:7	44

[a] Katalysatorherstellung: 1) Diol + Ti(OiPr)₄; 2) SiCl₄. [b] Katalysatorherstellung aus Diol und TiCl₄ in Ether, Entfernen des Solvens im Vakuum, Zugabe von Toluol und Verdampfen im Vakuum.

Ergebnisse mit einer Reihe von Katalysatoren mit variierender Arylgruppe zusammengefasst sind.^[37] Die Überlegenheit des Katalysators **59** (Ar = 3,5-Dimethylphenyl) gegenüber **60** (Ar = 3,5-Bis(trifluormethylphenyl) oder Ar = 3,5-Dichlorphenyl) ist ein überzeugender experimenteller Hinweis darauf, dass die Arylgruppe als benachbarter π -elektronenreicher Substituent die Enantioselektivität erhöht und darüber hinaus im Übergangszustand eine stabilisierende und sterisch abschirmende Funktion hat. Eine überzeugende Darstellung der Anordnung im frühen Übergangszustand für den enantioselektiven Verlauf im Narasaka-System ist in Abbildung 8 wiedergegeben.^[37]

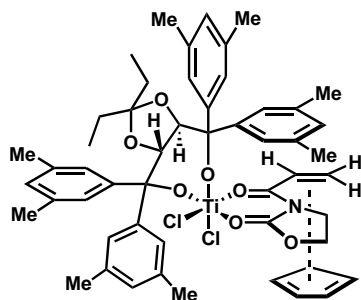


Abbildung 8. Mögliche Anordnung im frühen Übergangszustand für die $[(RO)_2TiCl_2]$ -katalysierte Diels-Alder-Reaktion im Narasaka-System.

Ein anderer effektiver Katalysator, der für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-Acryloyloxazolidinonen als Dienophilen entwickelt wurde, basiert auf den leicht zugänglichen chiralen Bisoxazolidinen **61** und **62** (Abbildung 9).^[38, 39] Die Metallkomplexe dieser starren Liganden ergeben Katalysatoren mit gut definierter Molekülkonfiguration, die für

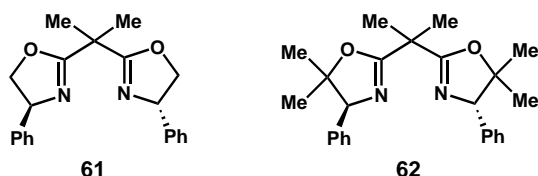
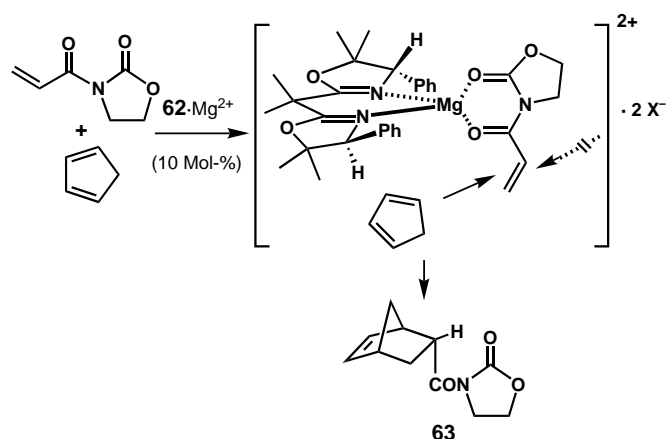


Abbildung 9. Chirale Bisoxazolidinliganden für die enantioselektive Metallkatalyse.

eine Reihe von wichtigen Reaktionen sehr vielversprechend sind. Der Komplex aus **62** mit Magnesiumiodid oder Magnesiumteträphenylborat katalysiert die Reaktion von Cyclopentadien mit *N*-Acryloyloxazolidinon in CH_2Cl_2 bei $-50^\circ C$ zum Addukt **63** (Schema 17) mit einer Enantioselektivität von 95.5:4.5 und einer *endo/exo*-Selektivität von 98:2 (84% Ausbeute).^[39] Die absolute Stereochemie dieser Reaktion ist in Einklang mit der erwarteten begünstigten Anordnung im frühen Übergangszustand (Schema 17), in der das tetraedrische Magnesium das zweizählige Dienophil bindet und aktiviert und die Abschirmung durch den Phenylring für die seitenselektive Addition an die *s-cis*-Form des Dienophils sorgt.^[39] Der Cu^{II} -Komplex von **62** katalysiert die analoge Reaktion selektiv zum Enantiomer von **63**, wie nach dem Verlauf über den quadratisch-planaren Komplex von **61**· Cu^{II} mit dem Dienophil zu erwarten ist.^[40] Auch der Komplex von



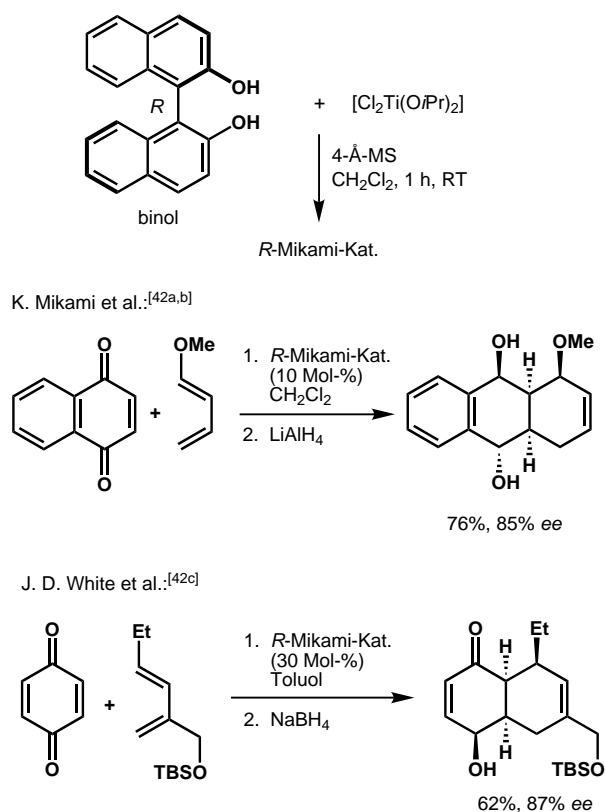
Schema 17. Eine durch den kationischen Magnesiumkomplex von **62** katalysierte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion.^[39]

61 mit Eisen(III)-iodid ist ein wirksamer Katalysator für die Synthese von **63**, die vermutlich über den kationischen Oktaederkomplex $[61 \cdot FeI_2 \cdot N\text{-Acryloyloxazolidinon}]^+$ verläuft.^[38] Ein interessantes Merkmal dieser drei Katalysatorsysteme ist, dass eine kationische Form des Metallkomplexes benötigt wird, um die Reaktion zu beschleunigen. Neutrale Verbindungen sind wegen der Elektronendonoreigenschaft des zweizähligen Bisoxazolidinliganden offenbar nicht ausreichend Lewis-acid. Diese Ergebnisse unterstreichen den bedeutenden Einfluss von Ligand und Ladung auf die katalytische Effizienz.

8. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen mit Chinonmonoketalen

Mehr als sechs Jahrzehnte diente die Diels-Alder-Reaktion als leistungsfähige Methode zum Aufbau von funktionalisierten *cis*-Decalinen aus Chinonen als Dienophilen. Es sind viele Synthesen komplexer Naturstoffe beschrieben, in denen die Chinon-Diels-Alder-Reaktion eingesetzt wird, um eine erste Anordnung von Ringen und Stereozentren festzulegen, die jeweils Ausgangspunkt für die Umformung zur angestrebten Endverbindung durch eine Reihe nachfolgender selektiver Reaktionen ist. Beispiele hierfür umfassen einige der bemerkenswertesten Leistungen der präparativen Chemie wie die Synthese von Steroiden, Reserpin, Ibogamin, Dendrobin, Gibberellinsäure, Trichodermol und Euonyminol.^[41]

In all diesen Fällen entstand durch die anfängliche Diels-Alder-Reaktion ein racemisches Addukt, aus dem die Synthese des chiralen Naturstoffs nur über eine zwischengeschaltete Racemattrennung mit damit verbundenem Substanzverlust (>50%) möglich war. Über viele Jahre gab es keine Methode, die Chinon-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt dieser Synthesen so auszuführen, dass sie enantioselektiv zu chiralen Addukten führt. Diese methodische Lücke beginnt sich nun zu schließen.^[42, 43] Einige Entwicklungen im Zusammenhang mit dem Mikami-Katalysator, einem roten Ti^{IV} -binol-Komplex unbekannter Struktur, sind in Schema 18 zusammengefasst.^[42] Der Mikami-Katalysator scheint chloridfrei zu sein und μ -Oxobrücken zwischen mindestens zwei



Schema 18. Herstellung des Mikami-Katalysators und Anwendung in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Ti-Einheiten zu enthalten. Als Minimalstruktur käme der μ_2 -verbrückte Komplex binol-Ti($\mu_2\text{O}_4\mu_2\text{O}$)Ti-binol infrage.

Jüngere Untersuchungen bei uns in Harvard konzentrierten sich auf die Verwendung von 1,4-Chinonmonoketalen (die im Wesentlichen 1,4-Chinonäquivalente sind) anstelle der entsprechenden Chinone, und zwar aus den folgenden Gründen: 1) Die Monoketale sollten Lewis-basischer sein. 2) Die Addukte der Monoketale dürften nicht so leicht aromatisieren wie die 1,4-Chinonaddukte, die aus diesem Grund schwierig zu handhaben sind (wenn nicht mindestens einer der Substituenten an den 6,6-Anellierungspositionen eine abgewinkelte Nichtwasserstoffgruppe ist). 3) Die Monoketale führen zu Addukten, in denen eine der beiden Carbonylgruppen des 1,4-Chinons bereits geschützt ist, wodurch nachfolgende selektive Umwandlungen erleichtert werden. 4) Die Monoketale sind synthetisch entweder durch oxidative *p*-Ketalisierung von Phenolen oder aus 4,4-Dimethoxy-2,5-cyclohexadienonen durch Transketalisierung zugänglich.^[44] Die 4,4-Dimethoxy-2,5-cyclohexadienone selbst eignen sich nicht als Dienophile. Deutlich besserer Ergebnisse wurden mit Ethylen- (z.B. **64**; Tabelle 4) oder Neopentylmonoketalen (z.B. **65**; Tabelle 5) erzielt. Der Katalysator wurde durch einstündiges Rühren äquimolarer Mengen von (*S*)-binol und $[\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2]$ in CH_2Cl_2 bei 23 °C in Gegenwart von Molekularsieb hergestellt. Nach Zugabe des Diens und des Dienophils erfolgte die Umsetzung in 16 h bei 23 °C, und es wurden sehr gute Ausbeuten, Enantioselektivitäten und *endo/exo*-Selektivitäten erhalten.^[45] Die Verwendung von

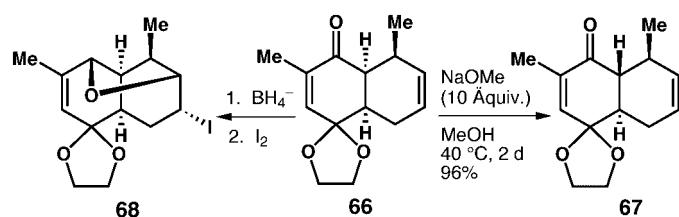
Tabelle 4. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen des Chinonmonoketals **64** mit Dienen, katalysiert durch (*S*)-binol-Ti^{IV}/4-Å-Molekularsieb.

Dien	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
		97	98
		91	81
		88	84
		91	84, 72 ^[c]

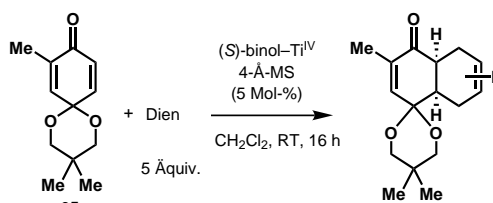
[a] *endo:exo* > 98:2. [b] Umsetzung 72 h bei –20 °C. [c] Regioisomerenmisch (53:47).

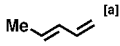
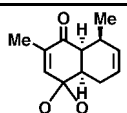
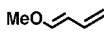
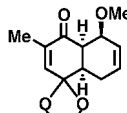

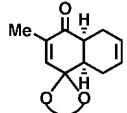

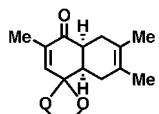

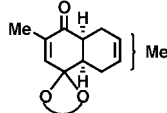
wasserhaltigem 4-Å-Molekularsieb war entsprechend früherer Ergebnisse bei katalytischen En-Reaktionen entscheidend.^[42, 46, 47] Ohne oder mit getrocknetem Molekularsieb verliefen die Umsetzungen langsamer und weniger effizient. Die Ergebnisse für die Reaktion des Ethylenketals **64** mit dem *S*-Mikami-Katalysator (5 Mol-%) in CH_2Cl_2 bei 23 °C sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Enantioselektivitäten (81–84 % ee) waren mit Butadien und 2,3-Dimethylbutadien etwas niedriger als mit (*E*)-1,3-Pentadien (98 %). Mit dem Neopentylmonoketal **65** wurden noch bessere Ergebnisse als mit dem Ethylenketal **64** erhalten (Tabelle 5).

Die Diels-Alder-Addukte von Chinonmonoketalen sind von größerem synthetischen Nutzen als die entsprechenden Chinonaddukte, weil sie stabiler sind und zwischen den beiden Carbonylgruppen wegen der bereits vorliegenden Monoketal-Schutzgruppe unterschieden werden kann. Das Addukt **66** kann daher leicht und selektiv in das *trans*-verknüpfte Isomer **67** und in den verbrückten Iodether **68** überführt werden – Umsetzungen, die mit dem entsprechenden Chinonaddukt nicht möglich sind (Schema 19).^[44] Die hier beschriebenen Fortschritte bei enantioselektiven Diels-



Schema 19. Umwandlungen des chiralen Chinonmonoketaladdukts **66**.

Tabelle 5. Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen des Chinonmonoketals **65** mit Dienen, katalysiert durch (*S*)-binol-Ti^{IV}/4-Å-Molekularsieb.


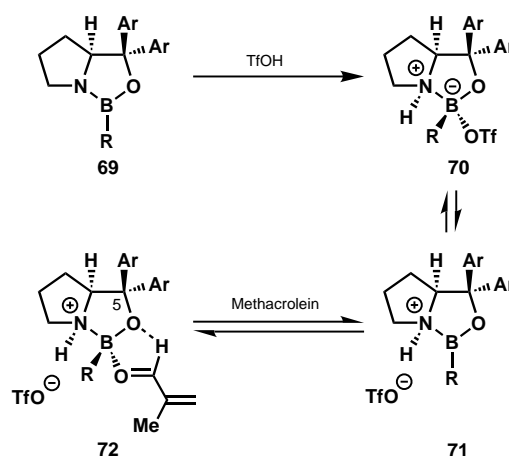
Dien	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
		90	99
		90	99
		95	95
		95	90
		91	96, 91 ^[c]

[a] *endo:exo* > 99:1. [b] Reaktion 72 h bei -20°C . [c] Regioisomerenmisch (56:44).

Alder-Reaktionen von Dienen mit Chinonmonoketalen mit dem Mikami-Katalysator sind ein großer Ansporn für die Entwicklung anderer Katalysatoren für diese und ähnliche Systeme, z.B. einfache α,β -Enone, die eine einzigartige, ständige Herausforderung sind.

9. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen, katalysiert durch $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -aktivierte chirale Oxazaborolidine

Die chiralen Oxazaborolidine **69** (Schema 20) sind sehr nützliche Katalysatoren (z.B. mit $\text{R} = \text{H}$, Me, *n*Bu oder Ar) für die enantioselektive Reduktion von Ketonen mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oder Catecholboran als stöchiometrischem Reduktionsmittel. Diese Reaktion, die wegen ihrer großen Anwendungsbreite und des ungewöhnlichen Vorhersagevermögens des zugrunde liegenden Mechanismus interessant ist,^[20, 48] veranlasste uns kürzlich, einen neuen Typ einer katalytischen enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion zu entwickeln, der ein Oxazaborolidin **69** (erhalten aus Prolin) als Präkatalysator beinhaltet, aus dem mit Trifluormethansulfonsäure als Aktivator eine starke kationische Lewis-Säure gebildet wird.^[49] Im Wesentlichen wird dabei mit einer sehr starken Protonen-

Schema 20. Umsetzung des chiralen Oxazaborolidins **69** zur chiralen kationischen Lewis-Säure **71**.

säure eine sehr starke Lewis-Säure hergestellt; der umgekehrte Vorgang ist die Bildung einer Protonensupersäure aus einer Lewis-Säure (z. B. $\text{HF} + \text{BF}_3 \rightarrow \text{H}^+\text{BF}_4^-$).

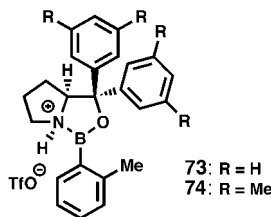
Durch Umsetzung des Oxazaborolidins **69** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$) mit einer äquimolaren Menge wasserfreier Trifluormethansulfonsäure in CH_2Cl_2 (oder CD_2Cl_2) entsteht ein Gleichgewicht der beiden N-protonierten Spezies **70** und **71** (Schema 20), wie die Tieftemperatur- ^1H -NMR-Spektren (-80°C) belegen. Diese 1:1-Gemische aus **69** und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ scheinen keinen nennenswerten Anteil an freier Trifluormethansulfonsäure zu enthalten. Das Verhältnis **70/71** beträgt in CD_2Cl_2 bei -80°C annähernd 1.5:1. Die Umwandlung $\text{70} \rightleftharpoons \text{71}$ ist langsam auf der ^1H -NMR-Zeitskala, wird aber bei der Koaleszenztemperatur von 0°C schnell.

Für die Lewis-Säure **71** wurde eine hohe Lewis-Acidität erwartet, zum einen wegen des Kationencharakters,^[35] zum anderen weil ihre Bildung die sehr starke Trifluormethansulfonsäure erfordert (Methansulfonsäure bewirkt bei **69** nur relativ schwache katalytische Aktivität). Diese Erkenntnisse platzieren **71** und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ auf der effektiven Aciditätsskala dicht nebeneinander. Tatsächlich belegen unsere Ergebnisse zur Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen, dass Trifluormethansulfonsäure und **71** bei -94°C zu ähnlichen Reaktionsgeschwindigkeiten führen.

Das Grundprinzip für die Anwendung von **71** in der enantioselektiven Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen α,β -ungesättigter Aldehyde entstammt den Forschungen zu Lewis-Supersäuren und katalytischen enantioselektiven Reaktionsverläufen.^[30, 35] Es wurde davon ausgegangen, dass die Koordination des α,β -Enals an **71** zu dem organisierten Formyl-C-H...O-Wasserstoffbrückenkomplex **72** führt (Schema 20).^[30, 35] In diesem Komplex kann die elektronenarme α,β -Enaluntereinheit die *cis*-Arylgruppe an C5 des Oxazaborolidinrings durch eine π - π -Donor-Acceptor-Wechselwirkung anziehen (siehe unten). Diese anziehende Wechselwirkung bleibt im Diels-Alder-Übergangszustand bestehen, da das Formylkohlenstoffatom seine hohe positive Ladung über den gesamten Reaktionsverlauf beibehält.

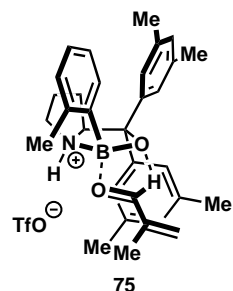
Untersuchungen zur Strukturoptimierung des Katalysators **71** ergaben für $\text{R} = o$ -Tolyl und $\text{Ar} = \text{Phenyl}$ (**73**) oder $\text{Ar} = 3,5$ -Dimethylphenyl (**74**) die besten Resultate (Tabelle 6). Die

Tabelle 6. Diels-Alder-Reaktionen von 1,3-Dienen mit 2-Methacrolein oder 2-Bromacrolein in CH_2Cl_2 , katalysiert durch die chiralen Lewis-Säuren **73** oder **74**.



Dien	Produkt	Kat. (Mol-%)	T [°C], t [h]	Ausb. [%] (exo:endo)	ee [%]
		73 (6)	–95, 1	99 (91:9)	91
		74 (6)	–95, 1	97 (91:9)	96
		73 (6)	–95, 1	99 (91:9)	92
		74 (6)	–95, 1	97 (91:9)	96
		74 (6)	–78, 13	96	97
		73 (6)	–95, 1	98	97
		74 (6)	–95, 1	98	97
		74 (20)	–78, 24	85	94
		73 (6)	–95, 2	95	96
		74 (6)	–95, 2	97	96
		73 (20)	–78, 24	91 (5:95)	92
		74 (20)	–78, 24	58 (6:94)	92
		73 (6)	–95, 2	81 (6:94)	92
		74 (6)	–95, 2	85 (7:93)	92

meisten Diels-Alder-Reaktionen verliefen in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel mit 6 Mol-% Katalysator und 2-Methyl- oder 2-Bromacrolein als Testdienophilen auch bei -95°C schnell. Mit den Katalysatoren **73** und **74** konnten bei 14 Umsetzungen sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden, und auch reaktionsträge Diene wie 1,3-Butadien und 1,3-Cyclohexadien lieferten zufrieden stellende Ergebnisse (Tabelle 6).



Der absolute stereochemische Verlauf dieser Diels-Alder-Reaktionen lässt sich anhand der Art des Katalysator-Aldehyd-Komplexes **73** und der Anordnung im frühen Übergangszustand **75** verstehen. In **75** liegt das Formylkohlenstoffatom über dem C2-Atom der benachbarten 3,5-Dimethylphenylgruppe, die die Rückseite des komplexierten *s-trans*- α,β -Enals vor dem Angriff durch die Dienkomponente wirkungsvoll abschirmt. Die Addition des Diens an die *re*(Vorder)-Seite der α,β -Doppelbindung führt zu den in Tabelle 6 aufgeführten Enantiomeren.

10. Schlussfolgerungen

In den vergangenen Jahren wurde die Leistungsfähigkeit der Diels-Alder-Reaktion durch die Entwicklung der hier beschriebenen katalytischen enantioselektiven Varianten erheblich gesteigert. Dennoch gibt es im Hinblick auf neue Katalysatoren, weitere Anwendungen auf viele andere Diels-Alder-Reaktionspartner und die Aufklärung mechanistischer Details dieser hochkomplizierten Vorgänge wohl noch viel zu lernen. Das schließlich letzte Ziel ist zweifellos die Steuerung der Enantioselektivität einer beliebigen Diels-Alder-Reaktion, die ein chirales Produkt aus achiralen Dien- und Dienophilvorstufen bildet. Die Realisierung all dieser Ziele wäre eine gewaltige Errungenschaft und beredtes Zeugnis für das intellektuelle Können von Synthesechemikern.

Es ist mir eine große Freude, den vielen wunderbaren Mitarbeitern zu danken, die mich auf der hier nachgezeichneten wissenschaftlichen Reise begleitet haben. Ihre Namen sind in den Literaturziten genannt. Besondere Erwähnung verdienen aber die folgenden Unentwegten aus der Corey-Forschungsfamilie: Harry Ensley, Yi Bin Xiang, Stanislas Pikul, Sephar Sarshar, Michael Letavic, Teck-Peng Loh, Angel Guzman-Perez, Mihai Azimioara, Jeffrey Rohde, Yujiro Hayashi, Nobuyuki Imai, Thomas Lee, Matthius Bruening und Takanori Shibata. Ich danke auch der Pfizer Inc. für die langjährige und großzügige finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 30. Januar 2002 [A 513]
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237–254; O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 460, 98–122.
- [2] K. Alder in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Interscience, New York, **1948**.
- [3] N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan, *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco, **1970**.
- [4] W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**.
- [5] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [6] Spezielle Übersichten über enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen: a) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840–864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 876–889; b) H. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007–1019; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 488–501; d) L. C. Diaz, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289–332; e) D. A. Evans, J. S. Johnson in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobson, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1177–1235.
- [7] E. J. Corey, N. M. Weinschenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675–5677.
- [8] E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinschenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397–398.
- [9] E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1971**, 180, 24–37.
- [10] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6908–6909.
- [11] E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 380–381.
- [12] Die Seite, mit der das Dien **8** an **7**· AlCl_3 addiert, ist eindeutig die sterisch weniger abgeschirmte, der Benzyloxymethylgruppe gegenüberliegende Seite.
- [13] Zu einem früheren Beispiel für die Anwendung benachbarter Benzoidgruppen auf sonst schwierige Fälle der Stereokontrolle siehe E. J. Corey, K. B. Becker, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8616–8617.

- [14] S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1991**, 71, 22–38.
- [15] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493–5495.
- [16] E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7517–7520.
- [17] E. J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7938–7939.
- [18] E. J. Corey, S. Sarshar, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12089–12090.
- [19] E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9616–9617.
- [20] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [21] E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8966–8967.
- [22] E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2979–2982.
- [23] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3611–3612.
- [24] E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8290–8291.
- [25] A. W. Hanson, *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 559–568.
- [26] E. J. Corey, T.-P. Loh, S. Sarshar, M. Azimioara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6945–6948.
- [27] a) M. T. Reetz, M. Hullmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2405–2408; b) E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33–36. Zu anderen Varianten dieser Formyl-Wasserstoffbrücke siehe: c) E. P. Kündig, C. M. Saudan, G. Gernardinelli, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1298–1301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1220–1223; d) D. J. Parks, W. E. Piers, M. Parvez, R. Atencio, M. J. Zaworotko, *Organometallics* **1998**, 17, 1369–1377.
- [28] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441–451.
- [29] E. J. Corey, J. J. Rohde, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37–40.
- [30] Übersicht: E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 1321–1329.
- [31] E. J. Corey, J. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1038–1039.
- [32] E. J. Corey, J. E. Monroe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6129–6130.
- [33] E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8034–8036.
- [34] T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1872–1873.
- [35] Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5502–5503.
- [36] a) K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 387–391; b) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340–5345; c) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.* **1986**, 1967–1970.
- [37] E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6289–6292.
- [38] E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728–729.
- [39] E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807–6810.
- [40] E. J. Corey, *Abstracts of the 33rd National Organic Chemistry Symposium*, American Chemical Society, Juni **1993**, S. 30–46.
- [41] a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223–4225; b) R. B. Woodward, R. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1–52; c) S. I. Salley, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6762–6764; d) A. S. Kende, T. J. Bently, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4332–4334; e) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8031–8033; f) W. C. Still, M. Y. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3654–3655; g) J. D. White, N. S. Cutshall, T. S. Kim, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9780–9781.
- [42] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 643–646; b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; c) J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2373–2376.
- [43] a) T. A. Engler, M. A. Letavic, K. O. Lynch, Jr., F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1179–1183; b) T. A. Engler, M. A. Letavic, F. Takusagawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6731–6734.
- [44] M. Breuning, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1559–1562.
- [45] Die in den Tabellen 4 und 5 aufgeführten Diels-Alder-Reaktionen wurden nach der folgenden allgemeinen Vorschrift durchgeführt: Zu 4-Å-Molekularsieb (Aldrich, 5–6% H₂O) wurden bei Raumtemperatur eine 0.02 M Lösung von (S)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl in CH₂Cl₂ (500 µL, 2.9 mg, 10 µmol) und eine 0.30 M Lösung von [Cl₂Ti(OiPr)₂] in Toluol (33 µL, 10 µmol) gegeben. Das rötlich-braune Reaktionsgemisch wurde 1 h gerührt und danach mit einer 0.50 M Lösung des 1,4-Chinonmonoketals in CH₂Cl₂ (400 µL, 200 µmol) versetzt. Nach 10 min bei 23 °C wurde das Dien (5 Äquiv.) zugegeben und solange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch (mit NEt₃ desaktiviertes Kieselgel, Hexan/Et₂O 1:2) vollständige Umsetzung nachgewiesen wurde. Die säulenchromatographische Reinigung (durch 5% NEt₃ desaktiviertes Kieselgel, Hexan/Et₂O 5:1 → 1:2) lieferte die analysenreinen Diels-Alder-Addukte. Die Enantioselektivitäten wurden durch HPLC-Analyse an einer (R,R)-Whelk-O1-Säule mit Hexan/iPrOH (99:1) als Eluens bestimmt.
- [46] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Matsumoto, M. Tanaka, Y. Nakamura, *Microporous Mesoporous Mater.* **1998**, 21, 461–466; b) M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, *J. Mol. Catal. A* **1998**, 132, 165–169.
- [47] G. H. Posner, H. Dai, D. S. Bull, J.-K. Lee, F. Eydoux, Y. Ishihara, W. Welsh, N. Pryor, S. Petr, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 671–676.
- [48] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926.
- [49] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808–3809.