

BuLi und Bu<sub>3</sub>SnCl zum Eninstannan sowie anschließende Hydrozirconierung synthetisiert (nicht gezeigt). Danach wurde die Phosphatschutzgruppe entfernt. Bei der Behandlung des Phosphorsäuretriesters **22** mit einem Überschuss Triethylamin wurden beide Fluorenylmethylgruppen in einer  $\beta$ -Eliminierung abgespalten, und **1** wurde in 85 % Aubeute isoliert.

Synthetisches **1** zeigt einen spezifischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +50$  ( $c = 0.114$  in [D<sub>4</sub>]MeOH). Leider kann dieser Wert nicht zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs herangezogen werden, da Ishizuka et al. keine Angaben zum spezifischem Drehwert ihrer isolierten Verbindung machten.<sup>[7e]</sup>

Die PP2A-inhibierende Wirkung von synthetischem **1** wurde mit *p*-Nitrophenylphosphat als Substrat untersucht.<sup>[7a]</sup> Der IC<sub>50</sub>-Wert für **1** beträgt 33 nM. Dieser Wert ist um eine Größenordnung niedriger als der des Naturstoffs. Unsere Annahme hinsichtlich der absoluten Konfiguration des Naturstoffs sollte demnach zumindest für die meisten Stereozentren zutreffend sein.

Wir haben eine asymmetrische Synthese des (4*S*,5*S*,6*S*,10*S*,11*S*,12*S*)-Isomers des PP2A-Inhibitors Cytostatin entwickelt. Die Synthese nutzt ausschließlich reagenskontrollierte Reaktionen und ist damit stereochemisch flexibel. Sie ermöglicht den zuverlässigen und effizienten Zugang zu jedem gewünschten Cytostatin-Isomer. Die erfolgreich etablierte Synthese eröffnet Möglichkeiten für weitergehende biologische Untersuchungen und neue Anti-Tumorstoffe.

Eingegangen am 31. Januar 2002 [Z18620]

- [1] T. Hunter, *Cell* **2000**, *100*, 113–127.
- [2] Übersichtsartikel: A. J. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541–2572.
- [3] Z.-Y. Zhang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 416–423.
- [4] Siehe zum Beispiel: J. S. Lazo, D. C. Aslan, E. C. Southwick, K. A. Cooley, A. P. Ducruet, B. Joo, A. Vogt, P. Wipf, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4042–4049; R. A. Urbanek, S. J. Suchard, G. B. Steelman, K. S. Knappenberger, L. A. Sygowski, C. A. Veale, M. J. Chapdelaine, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1777–1793.
- [5] a) K. Hinterding, D. Alonzo-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716–780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 668–749; b) J. E. Sheppeck II, C.-M. Gauss, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1739–1750.
- [6] a) D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 319–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307–311; b) J. L. Blanchard, D. M. Epstein, M. D. Boisclair, J. Rudolph, K. Pal, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2537–2538; c) M. Takahashi, K. Dodo, Y. Sugimoto, Y. Aoyagi, Y. Yamada, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2571–2574.
- [7] a) M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1452*, 209–217; b) M. Amemiya, M. Ueno, M. Osono, T. Masuda, N. Kinoshita, C. Nishida, M. Hamada, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 536–540; c) T. Masuda, S.-I. Watanabe, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 528–529; d) M. Kawada, M. Amemiya, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *Jpn. J. Cancer Res.* **1999**, *90*, 219–225; e) M. Amemiya, T. Someno, R. Sawa, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 541–544.
- [8] a) Strukturaufklärung: G. C. Hokanson, J. C. French, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 462–466; D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748–1753; b) Synthese: D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161–4167; D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3779–3782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667–3670.

- [9] Strukturaufklärung: T. Kohama, T. Nakamura, T. Kinoshita, I. Kaneko, A. Shiraishi, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1512–1519; T. Shibata, S. Kurihara, K. Yoda, H. Haruyama, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11999–12012.
- [10] M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th Ed.* 1952–, Vol. E21b, **1995**, S. 1612–1712.
- [11] a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867–869; b) P. V. Ramachandran, A. V. Teodorovic, M. V. Rangaishenvi, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2379–2386; c) K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214–3217; d) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; e) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021–9025; f) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [12] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813–817.
- [13] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [14] D. A. Evans, J. A. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [15] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.
- [16] T. D. Penning, S. D. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Myashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307–312.
- [17] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [18] A. S.-Y. Lee, Y.-J. Hu, S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121–2126.
- [19] Y. Watanabe, T. Nakamura, H. Mitsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7407–7410.
- [20] Siehe z. B.: J.-M. Duffault, J. Einhorn, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3701–3704.

## Ein effizienter nucleophiler Carben-Katalysator für die asymmetrische Benzoinkondensation\*\*

Dieter Enders\* und Ulrike Kallfass

Seit den frühen Arbeiten von Ugai et al.<sup>[1]</sup> und Breslow et al.<sup>[2]</sup> ist bekannt, dass Thiazoliumsalze wie 3-Ethylthiazoliumbromid oder das natürliche Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) die Kondensation von Benzaldehyd zu Benzoin unter basischen Bedingungen katalysieren. Die ersten Untersuchungen einer asymmetrischen Variante der Benzoinkondensation gehen auf Sheehan et al.<sup>[3,4]</sup> im Jahr 1966 zurück, die mit (*S*)-4-Methyl-3-(1-naphthyl)-ethylthiazoliumbromid<sup>[4]</sup> als Präkatalysator einen damals beachtlichen Enantiomerenüberschuss von 52 % erzielten. In der Folgezeit wurde eine Vielzahl an unterschiedlich substituierten chiralen Thiazoliumsalzen synthetisiert und in der asymmetrischen Benzoinkondensation getestet.<sup>[5–10]</sup> Die Enantiomerenüberschüsse (1–57 %) konnten dabei jedoch kaum gesteigert werden.

Ein entscheidender Durchbruch gelang mit der Verwendung von 1,2,4-Triazoliumsalzen,<sup>[11–12]</sup> die 1995 von uns in

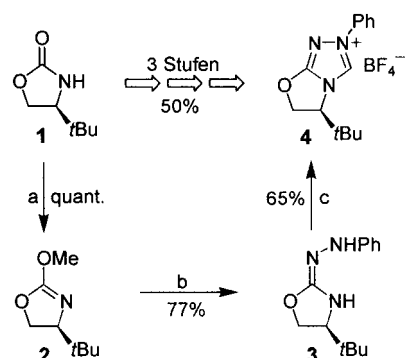
[\*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. U. Kallfass  
Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen  
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
Fax: (+49) 241-8092-127  
E-mail: enders@rwth-aachen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen Degussa, BASF und Bayer für Chemikalienspenden.

Zusammenarbeit mit Teles et al. (BASF) beschrieben wurden.<sup>[13]</sup> Das erste leistungsfähige chirale System dieser Verbindungsklasse war das von uns<sup>[11]</sup> 1996 beschriebene (4*S*,5*S*)-4-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)-1-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-iumperchlorat (Ausbeute Benzoin 66 %, 75 % *ee*, 1.25 Mol-% Kat.). Mit diesem System konnte die enantioselective Benzoinkondensation erstmalig auch auf unterschiedlich substituierte aromatische Aldehyde ausgeweitet werden (Ausbeute 22–72 %, 20–86 % *ee*). Ähnliche Enantioselectivitäten wurden später mit den von Knight und Leeper<sup>[12]</sup> entwickelten chiralen bicyclischen Triazoliumsalzen erzielt (20–82.5 % *ee*).

Wir berichten hier über die Herstellung eines neuartigen enantiomerenreinen bicyclischen Triazoliumsalzes **4** und dessen Anwendung als effizienter chiraler Katalysator in Form des entsprechenden Wanzlick-Carbens in der asymmetrischen Variante der Benzoinkondensation.

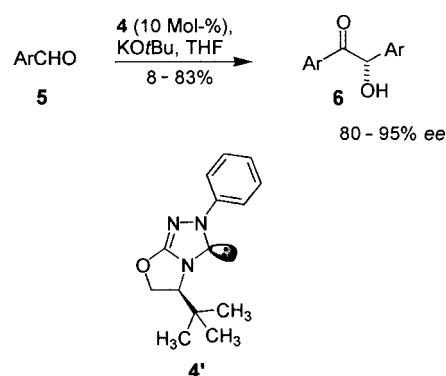
Ausgehend von Oxazolidin-2-on<sup>[14]</sup> **1** wurde das Triazoliumsalz **4** in einer modifizierten dreistufigen Synthese nach Knight und Leeper<sup>[12]</sup> als kristalliner Feststoff erhalten (Schema 1). Die Gesamtausbeute nach Methylierung von **1** mit Meerwein-Reagens zum Iminoether **2**, Umsetzung zum Phenylhydrazon **3** und abschließender Cyclisierung mit Orthoameisensäuretrimethylester betrug 50 %. Die Struktur von **4** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



Schema 1. Synthese des Triazoliumsalzes **4**: a) 1.2 Äquiv. Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15 h; b) 1 Äquiv. PhNHNH<sub>2</sub>, 1 Äquiv. NEt<sub>3</sub>, THF, 80 °C, 7 d; c) 1 Äquiv. HBF<sub>4</sub> in Ether, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; 20 Äquiv. HC(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, 80 °C, 12 h.

Bei Verwendung des bicyclischen chiralen Triazoliumsalzes **4** als Präkatalysator in der asymmetrischen Benzoinkondensation wurde Benzoin in sehr guten Ausbeuten und mit den besten bislang veröffentlichten Enantioselectivitäten erhalten (Ausbeute 83 %, 90 % *ee*, 10 Mol-% **4**). Die Kondensation unterschiedlich substituerter aromatischer Aldehyde **5** lieferte die entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketone **6** in moderaten bis guten Ausbeuten mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95 % (Schema 2).

Die katalytisch aktive Spezies, das nucleophile Wanzlick-Carben **4'**, wird in situ durch Deprotonierung von **4** mit KOtBu in Gegenwart des Aldehyds **5** erzeugt. **4'** tritt dann in den von Breslow bereits vor über 40 Jahren postulierten Katalysezyklus der Triazolium-katalysierten Acyloinkondensation ein.<sup>[2, 13]</sup> Nach wässriger Aufarbeitung und säulen-



Schema 2. Die asymmetrische Variante der Benzoinkondensation, katalysiert durch das Triazol-5-yliden **4'**.

chromatographischer Reinigung können so die Acyloine **6a–j** in Ausbeuten von 6–100 % und mit Enantiomerenüberschüssen von 53–95 % isoliert werden (Tabelle 1 und 2). Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, führte die Erhöhung der Katalysatormenge zu einer höheren Ausbeute. Daraus resultiert wegen der damit verbundenen höheren Konzentration der Base oder des ebenfalls als Base wirkenden intermediär gebildeten **4'** eine partielle Racemisierung (Tabelle 2).

Tabelle 1. Acyloine **6a–j** (jeweils (*S*)-Konfiguration<sup>[a]</sup>), hergestellt durch asymmetrische Benzoinkondensation mit dem Präkatalysator **4**.<sup>[b]</sup>

<b>6</b>	Ar	<i>T</i> [°C]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ <sup>[d]</sup>
<b>a</b>	Ph	18	83	90	+146.5
<b>b</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	81	83	
<b>b'</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	61	91	+117.5
<b>c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	80	64	
<b>c'</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	44	89	+39.5
<b>d</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	82	53	
<b>d'</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	59	91	+9.6
<b>e</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	92	62	
<b>e'</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	85	86	+62.2
<b>f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	16	93	+129.8
<b>g</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	70	86	
<b>g'</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	36	91	+138.1
<b>h</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	8	95	+70.0
<b>i</b>	2-Furyl <sup>[e]</sup>	0	100	64	
<b>i'</b>	2-Furyl	–78	41	88	+57.4
<b>j</b>	2-Naphthyl	18	69	80	–42.9

[a] Polarimetrisch bestimmt;<sup>[15]</sup> da man von einem einheitlichen Reaktionsmechanismus ausgehen kann, weisen alle Produkte **6** die (*S*)-Konfiguration auf. [b] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 10 mmol Aldehyd, 10 Mol-% **4**, 10 Mol-% KOtBu, 11 mL wasserfreies THF, 16 h. [c] Bestimmt durch HPLC unter Verwendung chiraler stationärer Phasen (Daicel AD 2, Daicel OD 3, (*S,S*)-Whelk-01). [d] *c* = 1 in MeOH. [e] Reaktionszeit 45 min.

Tabelle 2. Einfluss der Reaktionsbedingungen auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss bei der Synthese von **6a** (Ar = Ph).<sup>[a]</sup>

Mol-% <b>4</b>	Mol-% KOtBu	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>
2.5	2.5	33	99
5.0	5.0	46	93
10.0	10.0	83	90

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 10 mmol Aldehyd, 11 mL wasserfreies THF, 18 °C, 16 h. [b] Bestimmt durch HPLC unter Verwendung chiraler stationärer Phasen (Daicel AD 2, Daicel OD 3, (*S,S*)-Whelk-01).

Prinzipiell lieferten elektronenreiche aromatische Aldehyde bei Raumtemperatur deutlich bessere asymmetrische Induktionen (**6f–h**) als elektronenarme (und damit aktivierte) aromatische Aldehyde (**6b–e**). Allerdings führten die +I/+M-Substituenten in *para*-Stellung zu einer deutlichen Abnahme der „total turnover number“ des Katalysators **4'** (**6f, h**). Zur Steigerung der asymmetrischen Induktionen bei aktivierten Aldehyden wurden diese ebenfalls bei 0 °C zur Reaktion gebracht (**6b'–e'**). Beim Einsatz des sehr reaktiven Furfurals wurde die Reaktionstemperatur auf –78 °C gesenkt, wobei das Furoin **6i'** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 88 % isoliert werden konnte.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC unter Verwendung chiraler stationärer Phasen ermittelt. Durch Vergleich des Vorzeichens des Drehwertes von Benzoin mit Literaturdaten<sup>[15]</sup> wurde die absolute Konfiguration zu *S* bestimmt. Da man von einem einheitlichen Reaktionsmechanismus ausgehen kann, sollten alle beschriebenen Produkte **6** die (*S*)-Konfiguration aufweisen.

Die absolute Konfiguration der erhaltenen Benzoinen lässt sich mit der in Abbildung 1 gezeigten relativen Topizität erklären. Die *Si*-Seite des während des Katalysezyklus gebildeten Breslow-Intermediats wird durch die *tert*-Butylgruppe sterisch abgeschirmt.<sup>[2]</sup> Das zweite Aldehydmolekül greift

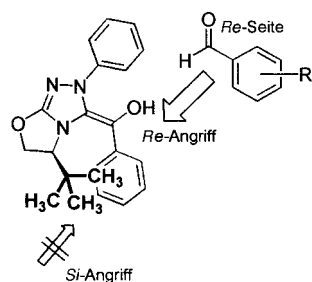


Abbildung 1. Postulierter Übergangszustand (Breslow-Intermediat) zur Erklärung der facialen Selektivität bei der asymmetrischen Benzoinkondensation unter Verwendung des Präkatalysators **4**.

demzufolge an der weniger gehinderten *Re*-Seite an. Der Phenylsubstituent am N-Atom bewirkt das Weiteren eine Vororientierung des angreifenden Aldehyds, der sich bevorzugt mit der *Re*-Seite dem Breslow-Intermediat nähert, wodurch sich am neu gebildeten Stereozentrum eine (*S*)-Konfiguration ergibt.

Das Triazoliumsals **4** ist der bislang effizienteste Präkatalysator für die asymmetrische Variante der Benzoinkondensation. Die Acyloine werden durchweg in moderaten bis guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten.

Maßgeblich für die hohen asymmetrischen Induktionen ist die konformative Rigidität des bicyclischen nucleophilen Carben-Katalysators und die Abschirmung des Breslow-Intermediats durch die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylgruppe.

### Experimentelles

**Synthese von 2:** In einem ausgeheizten und argongefüllten Schlenk-Kolben werden 1.2 Äquivalente Trimethyloxoniumtetrafluorborat in wasserfreiem Dichlormethan (3 mL mmol<sup>-1</sup>) suspendiert und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 1 Äquivalent **1** in wasserfreiem Dichlormethan (3 mL mmol<sup>-1</sup>) versetzt. Man lässt 15 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit Dichlormethan und wäscht dreimal mit einer gesättigten eiskühlten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL mmol<sup>-1</sup> Oxazolidinon). Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird **2** als farblose Flüssigkeit in

quantitativer Ausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**Synthese von 3:** In einem ausgeheizten argongefüllten Schlenk-Kolben mit Rückflusskühler wird der Iminoether **2** in wasserfreiem THF vorgelegt (1.5 mL mmol<sup>-1</sup>) und mit 1 Äquivalent Phenylhydrazin versetzt. Man gibt 1 Äquivalent Triethylamin tropfenweise zu und erhitzt 7 d auf 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch mehrmaliges Waschen mit Petrolether/Diethylether (4:1) gereinigt (5 mL mmol<sup>-1</sup>). Nach Trocknen im Hochvakuum wird **3** als rosa Feststoff in 77 % Ausbeute erhalten.

**Synthese von 4:** In einem ausgeheizten argongefüllten Schlenk-Kolben wird 1 Äquivalent **3** in wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt (10 mL mmol<sup>-1</sup>) und mit 1 Äquivalent Tetrafluorborosäure in wasserfreiem Diethylether (54 Gew.-%) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das stark hygroskopische Salz wird in 20 Äquivalenten Orthoameisensäure-trimethylester/Methanol-Gemisch (2:1) gelöst und unter Argon in ein Pyrexglas überführt; anschließend wird 12 h im Sandbad auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt 2 h im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol wird **4** in Form ockerfarbener Kristalle in 65 % Ausbeute erhalten.

**Synthese der Benzoinen 6** (allgemeine Arbeitsvorschrift): 10 mmol des aromatischen Aldehyds werden bei Raumtemperatur unter Argon zu einer Lösung von 331 mg (10 Mol.-%, 1 mmol) **4** in wasserfreiem THF (0.7 mL mmol<sup>-1</sup>) gegeben. Der Reaktionsansatz wird 5 min temperiert, dann werden 112 mg (10 Mol.-%, 1 mmol) KO<sup>t</sup>Bu, gelöst in wasserfreiem THF (0.4 mL mmol<sup>-1</sup>), langsam tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h gerührt, anschließend in Wasser gegossen, zweimal mit Dichlormethan extrahiert und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Kristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt, wobei die Benzoinen in Form farbloser Kristalle oder als hellgelbe Öle erhalten werden.

Eingegangen am 5. Dezember 2001 [Z18335]

- [1] T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 269–300 [*Chem. Abstr.* **1951**, 45, 5148e].
- [2] a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719–3726; b) R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 699–702.
- [3] J. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3666–3667.
- [4] J. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1196–1199.
- [5] W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 478–480.
- [6] C. Zhao, S. Chen, P. Wu, Z. Wen, *Huaxue Xuebao* **1988**, 46, 784–790.
- [7] J. Marti, J. Castells, F. López-Calahorra, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 521–524.
- [8] R. L. Knight, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3611–3614.
- [9] A. U. Gerhard, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3615–3618.
- [10] C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2925–2928.
- [11] a) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1217–1221; b) D. Enders, K. Breuer, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3, Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1093–1102.
- [12] R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891–1893.
- [13] a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021–1024; b) J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehr, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 61–83.
- [14] Zur Synthese aus L-*tert*-Leucin durch Reduktion (a) und Cyclisierung (b) siehe: a) D. A. Dickman, A. I. Meyers, G. A. Smith, R. E. Ganley, *Org. Synth.* **1990**, Coll. Vol. 7, 530–533; b) M. S. Newman, A. Kutner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4199–4204.
- [15] H. G. Rule, J. Crawford, *J. Chem. Soc.* **1937**, 138–145.