

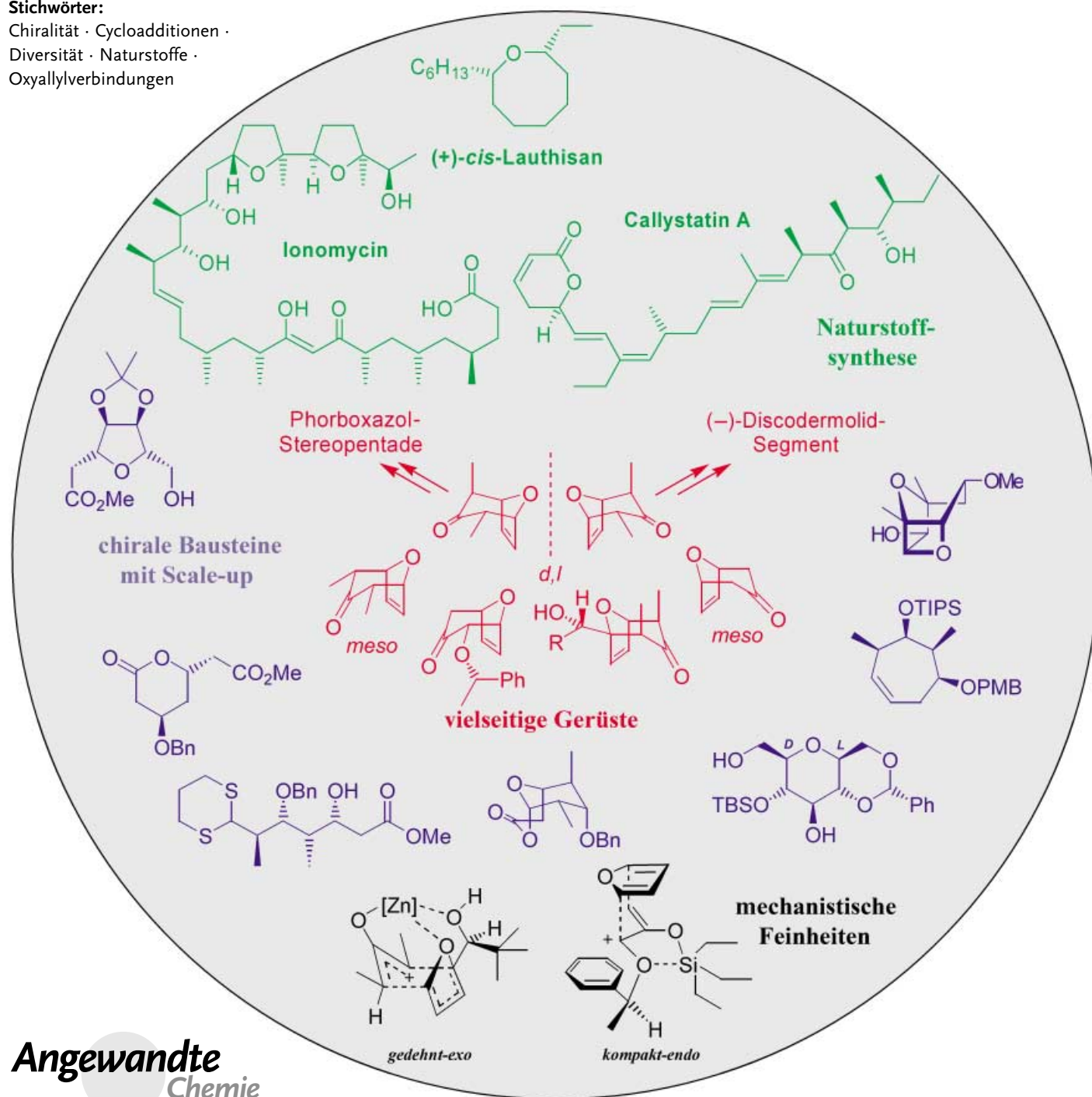
Naturstoffsynthesen

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one: Anwendungen in der asymmetrischen Synthese polyoxygener Bausteine

Ingo V. Hartung und H. Martin R. Hoffmann*

Stichwörter:

Chiralität · Cycloadditionen ·
Diversität · Naturstoffe ·
Oxyallylverbindungen



Die Entdeckung und das Design von zuverlässigen und effizienten Methoden zum Aufbau chiraler Bausteine spielt in der modernen Naturstoffsynthese eine entscheidende Rolle. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one sind leicht zugängliche Gerüste mit definierten stereochemischen Eigenschaften, die in Nicht-Aldolansätzen zur Herstellung chiraler Bausteine genutzt werden. Strategien zu ihrer enantioselektiven Synthese umfassen Methoden für asymmetrische Cycloadditionen, Desymmetrisierungsprotokolle und „Racemic-Switch-Operationen“. Die Ergebnisse dieser Arbeiten werden in diesem Aufsatz präsentiert und eingeschätzt.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1969
2. Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen	1969
3. Desymmetrisierung von meso-konfigurierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Derivaten	1974
4. Die Racemic-Switch-Operation	1980
5. Zusammenfassung	1981

1. Einleitung

Naturstoffe des Polyketidtyps sind attraktive Ziele von Totalsynthesen. Über ihre rein synthetische Bedeutung hinaus sind viele dieser Metabolite evolutionär optimierte Modulatoren biologischer Prozesse und somit potenzielle Leitstrukturen für die Entwicklung von Pharmazeutika. Die in ständig wachsender Zahl entwickelten asymmetrischen Synthesen von Polyketidnaturstoffen greifen auf leicht zugängliche chirale Bausteine zurück, die im Multigramm-Maßstab hergestellt werden können und anschließend zur konvergenten Verknüpfung der Fragmente funktionalisiert werden müssen. Prinzipiell können diese chiralen Bausteine ausgehend vom chiralen Pool (im „Chiron-Ansatz“)^[1] oder auf chemischem oder enzymatischem Wege aus achiralen oder racemischen Startmaterialien gewonnen werden. Für Polyketide sind biomimetisch inspirierte *iterative* Aldolprozesse sowohl zum Aufbau polyoxygener offenkettiger wie auch cyclischer (z.B. tetrahydropyranoider) Bausteine breit angewendet worden.^[2] Auch asymmetrische Allylierungen und Crotylierungen sind in der Polyacetat- und Polypropionat-Synthese weit verbreitet.^[3] Nichtkonventionelle Methoden wie Epoxidumlagerungen^[4] und dipolare Nitriloxidadditionen^[5] wurden ebenfalls erfolgreich angewendet.

Cycloadditionen können besonders nützlich sein, da sie in einem Schritt auf *nicht-iterativem* Wege den Aufbau multipler Stereozentren ermöglichen und dabei cyclische Verbindungen liefern, die aufgrund ihrer definierten Konfiguration und Konformation weitere stereokontrollierte Transformationen erlauben. In diesem Zusammenhang liefert die Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition, insbesondere seit der Entwicklung katalytischer asymmetrischer Varianten, einen effizienten Zugang zu Tetrahydropyran-Systemen in Totalsynthesen.^[6]

Im Unterschied dazu ist die [4+3]-Cycloaddition^[7] trotz vielfältiger Untersuchungen in den letzten 30 Jahren^[8] noch nicht auf breiter Basis in asymmetrischen Totalsynthesen eingesetzt worden. Ringöffnungen von Oxabicyclo[3.2.1]octanon unter Bildung racemischer Verbindungen mit mehreren Stereozentren sind mittlerweile allseits bekannt.^[9] Die letzten Jahre waren verstärkt der Aufgabe gewidmet, mithilfe der [4+3]-Cycloaddition cyclische und acyclische chirale Bausteine des Polyacetat- und Polypropionattyps zu synthetisieren.

Es wurden drei unterschiedliche Strategien verfolgt, um einen Zugang zu chiralen 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen und verwandten Strukturen zu erlangen: Der direkte Ansatz basiert auf der Entwicklung asymmetrischer Cycloadditionsprotokolle, die entweder auf die Bildung chiraler Allylkationen und ihres externen Abgangs durch Furan mit π -facialer Selektivität oder auf chirale Furanderivate in Cycloadditionen mit achiralen Oxyallylen zurückgreifen. Zweitens wurden meso-konfigurierte [4+3]-Cycloaddukte mit enzymatischen oder chemischen Methoden zu enantiomerenangereicherten bzw. enantiomerenreinen Verbindungen desymmetrisiert.^[10] Die dritte Strategie ist die von uns entwickelte Racemic-Switch-Operation, die auf racemische, nichtsymmetrische 8-Oxabicyclen angewendet wurde. Die daraus resultierenden diastereomeren oder konstitutionsisomeren Oxabicyclenpaare wurden getrennt und gezielt in enantiomerenreine polyoxygenierte Bausteine umgewandelt.

2. Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen

In einer der ersten Arbeiten wurde Pinofuran als chirale C₄-Komponente in diastereoselektiven [4+3]-Cycloadditionen eingesetzt.^[11] Alternativ dazu wendeten wir von Menthon und Carbomenthon abgeleitete Dibromketone als Vorstufe von Oxyallylkationen mit vollständiger Stereoinduktion an.^[12] Während die zugrundeliegenden Prinzipien bis heute Gültigkeit haben und chirale Cyclohexenylkationen auch weiterhin Verwendung finden (siehe Schema 8, Abschnitt 2), bestand Bedarf an einem generelleren Zugang zu chiralen Oxabicyclo[3.2.1]octenonen.

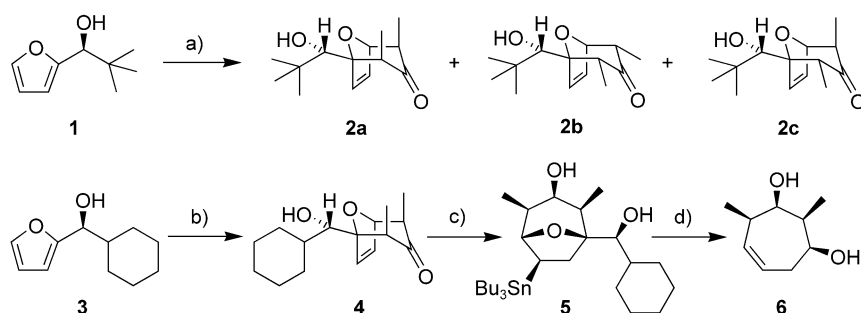
Zur Umsetzung dieser Aufgabe sind vielfältige Vorgaben zu erfüllen: Eine selbstorganisierende chirale Umgebung für das Cycloadditionsereignis muss geschaffen werden, was infolge der Bildung zweier C-C-Einfachbindungen mit einem Verlust an Entropie einhergeht. Ferner wird ein

[*] Dr. I. V. Hartung, Prof. H. M. R. Hoffmann
Institut für Organische Chemie
Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-mail: hoffmann@mbox.oci.uni-hannover.de

mildes chemoselektives Verfahren für die Erzeugung von (Oxy)allylkationen benötigt, das einen produktiven Umsatz und eine maximale Funktionsgruppentoleranz ermöglicht.

M. Lautens (1996)

Durch Anwendung einer chiralen Dienkomponente in [4+3]-Cycloadditionen entwickelten Lautens et al. eine Route zu enantiomerenangereicherten oxabicyclischen Verbindungen (Schema 1).^[13] Die Reaktion von Furylalkohol **1** mit 2,4-Dibrompentan-3-on unter reduktiven Debromierungsbedingungen ergibt in Gegenwart einer chelatisierenden Zinkbase das Cycloaddukt **2a** mit hoher Diastereoselektivität. Die Bildung des *syn*-diaxial substituierten Oxabicyclus **2a** kann auf eine W-konfigurierte Oxyallylkationzwischenstufe und einen gedehnten π -Übergangszustand zurückgeführt werden (Abbildung 1).



Scheme 1. a) 1. $n\text{PrZnI}$, THF, 0°C , 10 min; 2. Zn-Ag , 2,4-Dibrompentan-3-on, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 49% (**2a/2b/2c** = 94:3:3); b) 1. ZnEt_2 (2.0 Äquiv.), THF, 0°C ; 2. 2,4-Dibrompentan-3-on, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 60–80%, d.r. 95:5 (**4**: alle anderen Isomere); c) LiBH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. Bu_3SnH , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (kat.), THF, RT, 68% (2 Stufen); d) 1. $n\text{BuLi}$, THF, RT; 2. H_2O_2 , THF, H_2O ; 3. DIBALH, THF, -78°C , 66% (3 Stufen). DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid.

Im Unterschied zu Cycloadditionen niedriger Ordnung wie der Diels-Alder-Reaktion sind für eine eindeutige Zuordnung des Übergangszustandes in [4+3]-Cycloadditionen zwei Sätze von Deskriptoren notwendig, da ein sieben-gliedriger Ring konformativ flexibler ist. Die Orientierung des Oxyallylkations bezüglich des Furanrings wird als *kompakt* (wannenförmige π -Wechselwirkung) oder *gedehnt* (sesselförmige π -Wechselwirkung) bezeichnet, wohingegen die

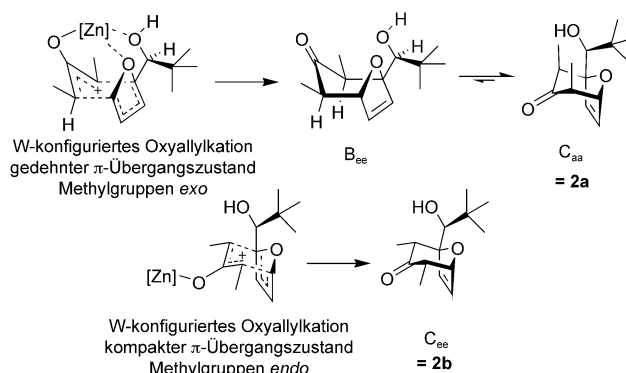


Abbildung 1. Übergangszustände bei der Bildung von **2a** und **2b**.

relative Position der terminalen Substituenten des Oxyallylkations analog zu den Deskriptoren bei der Diels-Alder-Cycloaddition mit *endo* oder *exo* beschrieben werden.^[8a,h] Im Falle des Furylalkohols **1** ist der gedehnte Übergangszustand durch eine Zinkkomplexierung an drei Sauerstoffatome stabilisiert, was zu einer effektiven Abschirmung einer Seite des Furanrings durch die *tert*-Butylgruppe führt. Notwendigerweise findet die eigentliche Cycloaddition dann intramolekular statt, sodass sich der Entropieverlust im Cycloadditionsschritt reduziert. Die anfangs gebildete Wannenkonformation (B_{ee})^[14] des Cycloaddukts **2a** geht einen spontanen Ringflip in die stabilere Sesselkonformation (C_{aa}) ein. Im Unterschied dazu resultiert das diastereomere Nebenprodukt **2b** (C_{ee} -Konformation) aus dem *kompakten* π -Übergangszustand mit *endo*-konfigurierten Methylsubstituenten.

Geringfügig höhere Ausbeuten und ähnliche Diastereoselektivitäten wurden durch Einsatz von Diethylzink zur Erzeugung des Oxyallylkations erreicht.^[15] Nach Öffnen der Etherbrücke wurde der chirale Induktor durch Glycolspaltung entfernt (Schema 1). Ausgehend von Cycloaddukt **4**, das schon die gesamte stereochemische Information enthält, wurde das Cycloheptenol **6** mit vier benachbarten Stereozentren in fünf Stufen synthetisiert.

Cycloheptene wie **6** (Schema 1) sind Polypropionatäquivalente, weil sie durch oxidative Spaltung der Ringdoppel-

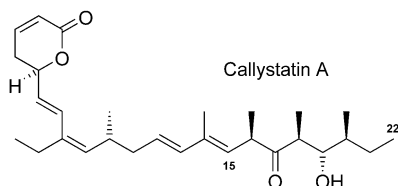


Ingo V. Hartung wurde 1974 in Hannover geboren. Sein Chemiestudium an der Universität Hannover, einschließlich eines einjährigen Studienaufenthaltes in der Arbeitsgruppe von Paul A. Wender in Stanford, schloss er 1999 mit dem Diplom ab (De-novo-Synthese von Didesoxy-C-glycosiden). Er promovierte 2002 an der Universität Hannover unter der Anleitung von Prof. H. M. R. Hoffmann mit einer Arbeit zur Totalsynthese des antimittotischen Naturstoffs Disorazol A₁. Zurzeit beschäftigt er sich als Postdoc in der Arbeitsgruppe von Prof. C. Khosla in Stanford mit der Chemobiosynthese von neuartigen Ansamycin-Antibiotika.

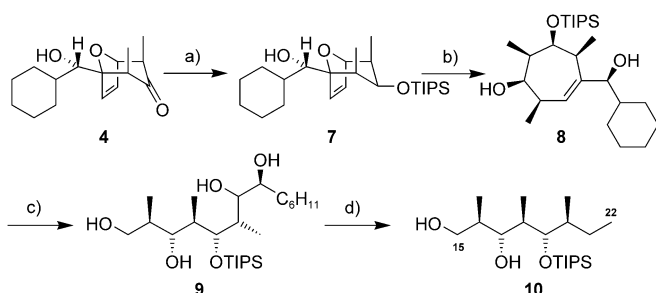


H. Martin R. Hoffmann, geboren in Ludwigshafen, studierte in Braunschweig und Darmstadt Chemie. Er promovierte am University College London unter der Anleitung von Sir Christopher Ingold und Edward David Hughes. Als Postdoc war er an der University of California at Los Angeles bei Don Cram und Saul Winstein sowie an der Harvard University bei Robert Woodward. 1976 nahm er einen Ruf auf eine Professur an der Universität Hannover an. Nach Anfängen in der Physikalisch-organischen Chemie richteten sich seine Arbeiten auf neuartige Synthesemethoden, En-Chemie und Naturstoffsynthesen.

bindung in acyclische Verbindungen umgewandelt werden können.^[16] In diesem Zusammenhang nutzten Lautens et al. ihre [4+3]-Cycloaddition zur asymmetrischen Synthese von Callystatin A,^[17] einem Mitglied der Familie der Leptomycin-



Naturstoffe: Ausgehend vom enantiomerenreinen Cycloaddukt **4** wurde mithilfe einer substratkontrollierten Reduktion das Stereozentrum an C19 etabliert (Schema 2). Die diaste-

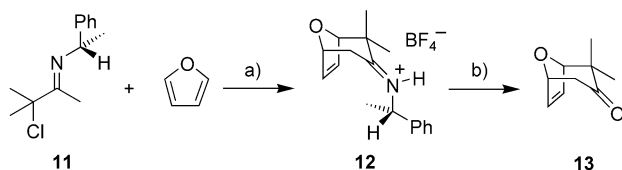


Schema 2. a) 1. LiBH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 90%; b) MeLi, CeCl_3 , THF/ Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, 85%; c) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, -78°C ; NaBH_4 , RT, 91%; d) 1. PMPCH(OMe)₂, CSA (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 52%; 2. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Benzol/ MeOH , 0°C , 97%; 3. Ph_3PCH_2 , THF, $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 95%; 4. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , $i\text{PrOH}$, RT, 97%. TIPS = Triisopropylsilyl, OTf = Triflat (Trifluormethansulfonat), PMP = *para*-Methoxyphenyl, CSA = Camphersulfonsäure.

reoselektive $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Öffnung^[18] der Etherbrücke mit Methyllithium in Gegenwart von CeCl_3 ergab das einheitlich *cis*-substituierte Cycloheptenol **8** mit fünf benachbarten Stereozentren. Ozonolytische Ringöffnung, regioselektive Acetalbildung, Glycolspaltung, Wittig-Homologisierung und schließlich Hydrogenolyse lieferten das C15-C22-Segment **10** von Callystatin A, das vier der sechs Stereozentren des Naturstoffs enthält.

A. S. Kende (1997)

Ein ansprechendes Konzept für asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen wurde 1997 von Kende und Huang vorgestellt (Schema 3).^[19] Chirale 2-Aminoalkylkationen, die sich

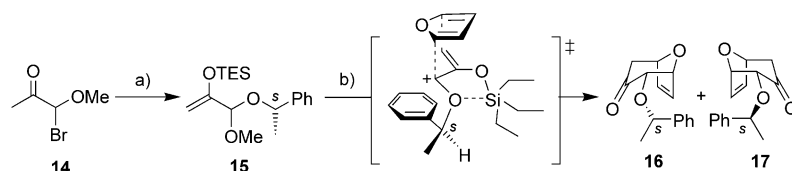


Schema 3. a) AgBF_4 (1.0 Äquiv.), Furan/ CH_2Cl_2 , RT; b) 2 N HCl, Aceton, Rückfluss, 37% (60% ee).

durch Umsetzung mit AgBF_4 aus chiralen α -Chlorimininen (z. B. **11**) erzeugen lassen, wurden mit Furan unter Bildung bicyclischer Iminiumsalze (z. B. **12**) abgefangen. Die entsprechenden oxabicyclischen Ketone konnten dann direkt durch saure Aufarbeitung freigesetzt werden. Die höchsten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse wurden mit Iminen erreicht, die sich von 1-Phenylethylamin als chiraalem Induktor ableiten, obgleich die erzielten chemischen und optischen Ausbeuten insgesamt als gering einzustufen sind. Die Diastereoselektivität im Cycloadditionsschritt konnte durch π -Abschirmung erklärt werden.

H. M. R. Hoffmann (1998)

Gemischte chirale Acetale^[20] wurden von uns als Vorstufen für chirale Oxyallylkationen genutzt (Schema 4).^[21] Als chirale Quelle wurde 1-Phenylethanol gewählt, dessen beide Enantiomere enzymatisch zugänglich sind. Um einer Racemisierung und Homoetherbildung vorzubeugen, wurde die Synthese des gemischten Acetals **15** durch Zugabe von (*S*)-1-Phenylethanol zu 1-Brom-1-methoxypropan-2-on (**14**) unter basischen Bedingungen ausgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass TMSOTf den einfachen und weniger gehinderten Methoxysubstituenten von **15** chemoselektiv entfernt. Die so durchgeführte Ionisierung des TES-Enolethers **15** mithilfe einer Lewis-Säure erzeugt ein planares Allylkation in einer chiralen Umgebung. Der TES-Enolether erwies sich gegenüber den entsprechenden TMS- und TIPS-Enolethern sowohl hinsichtlich Ausbeute wie auch facialer Selektivität als überlegen.^[22] Eine Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen gab Dichlormethan als Lösungsmittel den Vorzug vor stärkeren Donorsolventen wie Et_2O oder THF. Die Absenkung der Reaktionstemperatur von -78°C auf -95°C war zudem entscheidend.



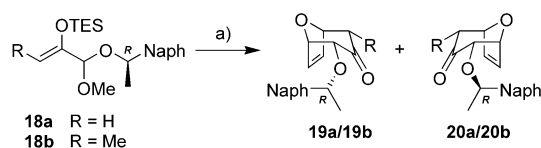
Schema 4. a) 1. (*S*)-(-)-1-Phenylethanol, $n\text{BuLi}$, Et_2O , -20°C ; **14**, -78°C , 92%; 2. LDA, TESCl, THF, -78°C , 85%; b) Furan (1.0 Äquiv.), TMSOTf (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -95°C , 67% (**16/17** = 7.5:1.0). LDA = Lithiumdiisopropylamid, TES = Triethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

Die Cycloaddition an Furan lieferte in 67% Ausbeute ein 7.5:1-Gemisch der Oxabicyclen **16** und **17**, wobei das Hauptdiastereomer **16** chromatographisch leicht in diastereomerenreiner Form abgetrennt werden konnte. Die Enantiomerenreinheit des chiralen Auxiliars wurde vollständig auf das Cycloadditionsprodukt übertragen. Die beobachtete Diastereoselektivität kann durch π - π -Stapelwechselwirkungen im Übergangszustand sowie dessen Fixierung durch intramolekulare Koordination des Enolethersiliciums mit dem α -Ethersauerstoff erklärt werden. Die Addition des Furans von der Oberseite an das Oxyallylkation führt nach Durchlaufen eines kompakten Übergangszustands zur Bildung des

Hauptproduktes.^[23] Nach dem Cycloadditionsereignis dient das chirale Auxiliar als benzylartige Schutzgruppe. Dieses neuartige Cycloadditionsverfahren ermöglicht die Synthese des enantiomerenreinen Oxabicyclus **16** im Multigramm-Maßstab (bis zu 17 g pro Ansatz) ohne Verlust an Diastereoselektivität.^[24]

Zusätzliche Methylsubstituenten am Acetalkohlenstoff oder am Silylenoletherterminus werden toleriert und führen zu Furancycloaddukten in 42 % (81 % d.e.) bzw. 53 % Ausbeute (87 % d.e.).^[24] Im letzten Fall werden vier Stereozentren in einem Schritt aufgebaut. Durch unser Stereoinduktionsmodell (Schema 4),^[21] nach dem sich die Methylgruppe des Auxiliars in der am wenigsten gehinderten Position befindet, wird die absolute Konfiguration in allen untersuchten Reaktionen korrekt vorhergesagt. Alle Cycloadditionsprodukte dieses Typs enthalten drei zusätzliche prostereogene sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome, die einem weiteren stereokontrollierten Aufbau zur Verfügung stehen.

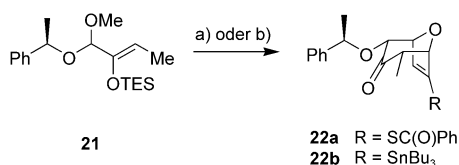
Der Ersatz von 1-Phenylethanol durch 1-(2-Naphthyl)ethanol lieferte das Cycloaddukt **19a** mit perfekter Stereokontrolle in 50 % Ausbeute (Schema 5). Aus dem entspre-



Schema 5. a) Furan (1.0 Äquiv.), TMSOTf (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-95^\circ C$; für R = H: 50 % (einziges Diastereomer), für R = Me: 91 % (**19b/20b** = 10.2:1).

chenden methylsubstituierten Silylenolether **18b** wurden die Cycloaddukte **19b** und **20b** als trennbares 10.2:1-Gemisch in 91 % Gesamtausbeute gebildet. Die chromatographische Trennung der Cycloaddukte (z.B. Schemata 4–6) scheint aufgrund der Proximitätsregel vereinfacht. Das stereogene Zentrum des chiralen Auxiliars ist, bezogen auf die beiden neugebildeten Stereozentren an C1 und C2, lediglich durch drei bzw. zwei σ -Bindungen getrennt.

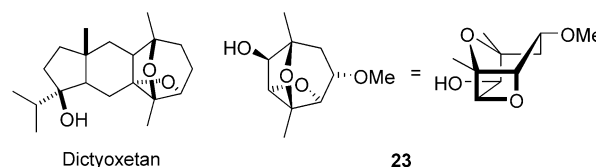
2,5-Dimethylfuran lieferte mit den Silylenolethern **15** und **18a** nahezu ein 1:1-Diastereomergemisch der Cycloaddukte.^[25] Im Unterschied dazu wurden hohe Regio- und Diastereoselektivitäten in Cycloadditionen mit C3-substituierten Furanen erzielt (Schema 6). Die [4+3]-Cycloaddition des Silylenolethers **21** mit 3-Thiobenzoylfuran beispielsweise ergab das Cycloaddukt **22a** in 67 % Ausbeute mit einer Regioselektivität von 17:1 und einer Diastereoselektivität



Schema 6. a) 3-Thiobenzoylfuran (1.0 Äquiv.), TMSOTf (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-95^\circ C$, 67 % für **22a** (+ 8 % für drei Nebendiastereomere); b) 3-(Tributylstannyl)furan (1.0 Äquiv.), TMSOTf (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-95^\circ C$, 51 % für **22b** (einzig isoliertes Cycloaddukt).

von ebenfalls 17:1! Selbst das an C3 mit einem Stannan substituierte Furan wurde erfolgreich in das Cycloaddukt **22b** überführt, das eine Vinylstannanfunktionalität enthält. Der „naheliegende“ Ersatz von Zinn durch Angriff eines Elektrophils und *ipso*-Substitution wurde unter den milden Bedingungen der Cycloaddition nicht beobachtet.

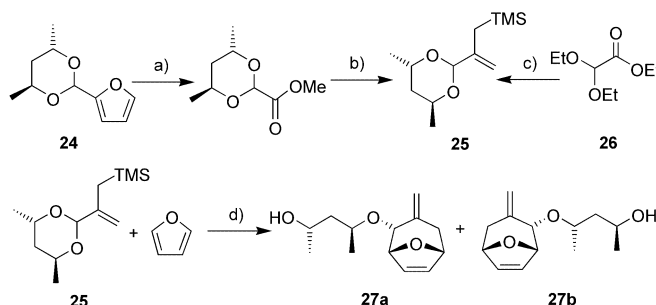
Diese neuartige Cycloadditionsmethode war der Ausgangspunkt für eine asymmetrische Synthese des C-Ring-Fragments des potenten Proteinkinase-C-Modulators Bryostatins.^[26,27] Des Weiteren fand dieser schnelle Zugang zu enantiomerenreinen Oxabicyclo[3.2.1]octenonen Anwendung in der Synthese von sieben stereochemisch differenzierten C-Glycosiden (siehe Abschnitt 3.2.1, Schema 20). Auch für den Aufbau des hochgradig oxygenierten Tricyclus



23, des 2,7-Dioxatricyclo[4.2.1.0.3.8]nonan-Grundgerüsts des marinen Sekundärmetaboliten Dictyoxetan, wurden Strategien entwickelt, die auf chiralen [4+3]-Cycloaddukten basieren.^[28]

M. Harmata (1999)

Diastereoselektive [4+3]-Cycloadditionen des cyclischen chiralen Acetals **25**,^[29] die auf einer Lewis-Säure-vermittelten In-situ-Bildung eines chiralen Vinylalkoxycarbeniumions und dessen intermolekularem Abfang beruhen, wurden von Harmata et al. beschrieben (Schema 7).^[30] Die Synthese der C_3 -Komponente **25** begann entweder beim chiralen Furfuryl-aldehydacetal **24** und verlief über einen oxidativen Abbau des Furanrings, eine sich anschließende doppelte Grignard-Addition und eine baseninduzierte Peterson-Olefinierung. Alternativ wurde **25** ausgehend von Ethyldiethoxyacetat (**26**) durch doppelte Grignard-Addition, gefolgt von einer Umacetalisierung und einhergehender Peterson-Eliminierung synthetisiert. Die $TiCl_4$ -vermittelte [4+3]-Cycloaddition mit Furan ermöglichte mit hoher facialer Selektivität (**27a/**

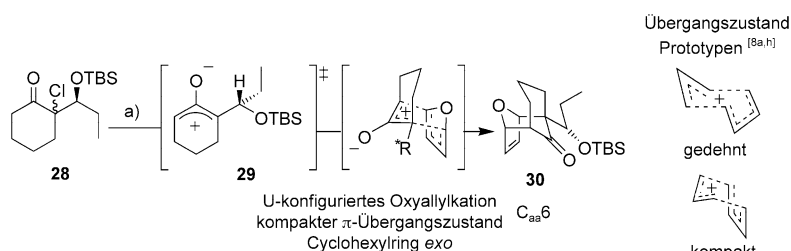


Schema 7. a) 1. $RuCl_3$, $NaIO_4$; 2. CH_2N_2 , 75 % (2 Stufen); b) 1. $TMSCH_2MgCl$, $CeCl_3$; 2. NaH , 66 % (2 Stufen); c) 1. $TMSCH_2MgCl$, $CeCl_3$, 98 %; 2. (2S,4S)-2,4-Pentandiol, $TsOH$, C_6H_6 , Rückfluss, 79 %; d) $TiCl_4$ (1.1 Äquiv.), $EtNO_2$ (0.2 M), $-78^\circ C$, 78 % (**27a/27b** = 15.8:1).

27b = 15.8:1.0) die Erzeugung der Cycloaddukte **27a** und **27b**, die beide von einem kompakten Übergangszustand herrühren.^[31] Versuche, 2,5-Dimethylfuran als Dienkomponente zu verwenden, scheiterten, und methylierte Derivate von **25** sind bisher noch nicht untersucht worden. Zum Entfernen des Auxiliars wurde eine zweistufige Sequenz benötigt, in der selektiv die exocyclische Etherbindung in Gegenwart der Etherbrücke gespalten wurde: Der Dess-Martin-Oxidation zum Aldolderivat folgte eine baseninduzierte Eliminierung zur Freisetzung des von **27a** abgeleiteten Alkohols in 65 % Ausbeute.

J. K. Cha (1999)

Cha et al. beschrieben die diastereoselektive Cycloaddition eines chiralen α -substituierten α -Chlorcyclohexanons an Furan (Schema 8).^[32] Die Cycloaddition des Chlorketons **28**



Schema 8. a) Furan, Et₃N, TFA, 77 %, > 90 % *ee*. TFA = Trifluoressigsäure.

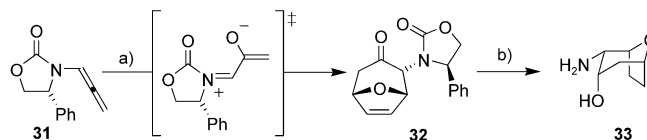
mit Furan lieferte unter Dehydrohalogenierungsbedingungen 11-Oxatricyclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-3-en-10-on (**30**) in 77 % Ausbeute und über 90 % *ee*.

Die beobachtete Diastereoselektivität ist im Einklang mit der von sterischen Einflüssen diktierten Annäherung des Furans von der Oberseite der elektrostatisch bevorzugten Konformation des Oxyallylkations **29**. Das Oxyallylkation wird durch den sechsgliedrigen Ring ($n=6$) in eine U-Konfiguration gezwungen, wohingegen Oxyallylkationen, die sich von größeren Ringen ($n=12, 13$) ableiten, ausschließlich die W-Konfiguration einnehmen.^[14] Im Falle von Cyclohexyl (Schema 8) findet die Cycloaddition über den obligatorischen kompakten *exo*-Übergangszustand statt, der zum Cycloaddukt **30** führt, das die eingefrorene C_{aa}6-Konformation einnimmt. Demgegenüber reagieren die cyclischen W-konfigurierten Oxyallylkationen ($n=12, 13$) mit Furan über einen kompakten Übergangszustand und führen zu einem Gleichgewicht von C_{ee}*n*- und B_{aa}*n*-Atropisomeren ($n=12-13$; Aktivierungsenergie $\Delta G^\ddagger = 16.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ für $n=12$ in CCl₄).^[14]

Durch Freisetzen des Alkohols in der Seitenkette wurde die faciale Selektivität bei der Cycloaddition invertiert, da sich nun eine Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe und dem Enolatsauerstoffatom ausbilden kann. Es konnte anhand von racemischen Verbindungen gezeigt werden, dass diese Reaktionsbedingungen auch auf Cycloadditionen von α -Chlorcyclohexanon mit 2-Methylfuran und Cyclopentadien als Dienkomponente angewendet werden können.

R. P. Hsung (2001)

Von Hsung et al. wurde ein Ansatz zu asymmetrischen [4+3]-Cycloadditionen präsentiert (Schema 9).^[33] Das chirale Allenamid **31** wurde durch Epoxidierung mit Dimethyldioxiran (DMDO) in ein chirales stickstoffs-substituiertes Oxyallylkation überführt. Dessen Abfang mit einem Überschuss an

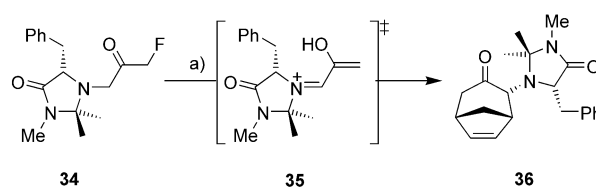


Schema 9. a) DMDO (2–3 Äquiv.), Furan (10.0 Äquiv.), ZnCl₂ (2.0 Äquiv.), THF/Aceton, –78 °C, 80 %; b) 1. H₂, Pd/C, EtOAc; 2. DIBAL, CH₂Cl₂; 3. Na, NH₃, THF, *t*BuOH, 71 % (3 Stufen).

Furan in Gegenwart des chelatisierenden ZnCl₂ ergab das Cycloaddukt **32** als einziges Diastereomer.

Die Zugabe des Zinksalzes verstärkt die konformative Fixierung des intermediären Oxyallylkations durch Chelatisierung zwischen den Oxyallyl- und Oxazolidinonsauerstoffatomen. In Anlehnung an das Evans-Aldolmotiv wird die faciale Selektivität vom Oxazolidinonsubstituenten diktiert, der eine Seite des Oxyallylkations abschirmt. Die Cycloaddition über einen kompakten Übergangszustand lieferte das Cycloaddukt **32**, das seinerseits in drei Stufen in den 1,2-Aminoalkohol **33** umgewandelt werden konnte. Später berichteten Hsung et al. von der Umsetzung von Enamiden auf Oxazolidinonbasis zu chiralen α -Keto-halbaminallen, die als Vorstufen für chirale stickstoffs-substituierte Oxyallylkationen dienen.^[34] Seither wurden nur vereinzelte Beispiele beschrieben, deren Ausbeuten mäßig waren. Die Anwendbarkeit dieser Methode muss daher erst noch auf einer breiteren Basis unter Beweis gestellt werden.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Myers und Barbay wurde in einem stark ionisierenden Medium aus dem α -Amino- α' -fluorketon **34** ein ähnliches stickstoffs-substituiertes chirales Oxyallylintermediat **35**^[35] erzeugt und mit Cyclopentadien abgefangen. Ein Diastereomergemisch von [4+3]-Cycloaddukten wurde erhalten, dessen *endo*-Diastereomer, **36**, in 65 % Ausbeute isoliert wurde (Schema 10).^[36] Unklar ist, ob die Cycloaddition an Furan unter diesen Bedingungen ausführbar ist oder ob eine einfache elektrophile Substitution zu erwarten wäre. In der Regel liefert ein zu stark elektrophiles Allylkation ohne einen entsprechenden

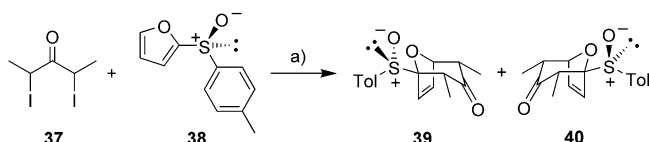


Schema 10. a) (CF₃)₂CHOH, Et₃N, Cyclopentadien, RT, 65 %.

Donor (als Terminatorgruppe) am zentralen Kohlenstoffatom eine einfache elektrophile Substitution (Klasse-C-Reaktion), besonders in Cycloadditionen mit Furan.^[8c]

A. M. Montaña (2002)

Dreizehn chirale C2-substituierte Furane wurden von Montaña und Grima eingesetzt, um die Stereoinduktion in [4+3]-Cycloadditionen zu untersuchen (Schema 11).^[37]

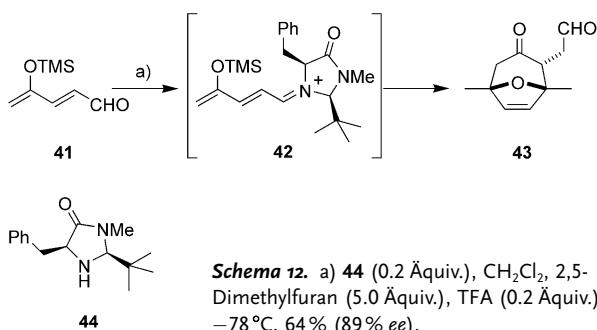


Schema 11. a) Zn, Ultraschall, RT, 47% (39/40 = 3:1).

In Anlehnung an die Abstandsregel für die asymmetrische Induktion wurde die beobachtete π -faciale Selektivität durch Verringerung der Distanz zwischen dem Stereozentrum der Seitenkette und dem prochiralen Kohlenstoffatom des Furans verbessert. Die höchste Diastereoselektivität wurde mit dem chiralen Furylsulfoxid **38**^[38] erreicht, das ein 3:1-Gemisch der Oxabicyclen **39** und **40** lieferte, die beide aus einem kompakten Übergangszustand resultieren.

M. Harmata (2003)

Erst kürzlich veröffentlichten Harmata et al. ein Beispiel für eine asymmetrische Organokatalyse in [4+3]-Cycloadditionen mit Furanen (Schema 12).^[39] Das in situ gebildete chirale Iminium **42**, ein vinyloges Silylenoletheranalogon zu Myers' Iminium-Intermediat **35** (siehe Schema 10), fungiert als stabilisiertes Oxyallylkation.



Schema 12. a) **44** (0.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 2,5-Dimethylfuran (5.0 Äquiv.), TFA (0.2 Äquiv.), -78 °C, 64% (89% ee).

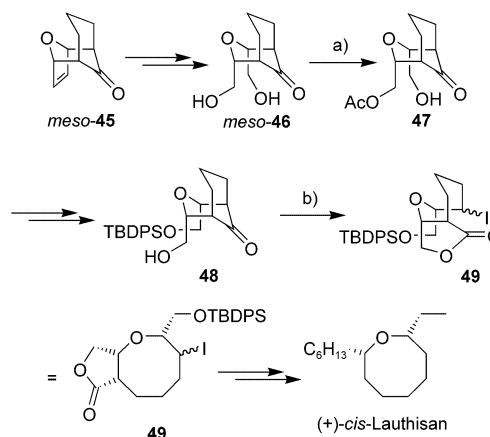
Nach Addition an das elektronenreiche 2,5-Dimethylfuran wird das chirale sekundäre Amin **44** durch säurekatalysierte Hydrolyse freigesetzt und kann erneut in den Reaktionszyklus eintreten. Auf diese Weise reicht eine katalytische Menge des chiralen Amins **44** aus, um die Bildung des Ketoaldehyds **43** in 64% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 89% zu bewirken. Die relative Konfiguration des Cycloadditionsproduktes **43** ist in Einklang mit einem kompakten Übergangszustand, wohingegen die absolute

Konfiguration von **43** bisher nicht geklärt ist. Als Einschränkung dieser neuartigen übergangsmetallfreien Methode ist zu nennen, dass lediglich 2,5-disubstituierte Furane [4+3]-Cycloaddukte in akzeptablen Ausbeuten und Enantioselektivitäten ergaben. Beispielsweise führte die Reaktion mit 2-Methylfuran zu einem komplexen Produktgemisch einschließlich Alkylierungsprodukten. In einer wahrscheinlich asynchronen Cycloaddition wird die Bedeutung einer passenden Kombination von hinreichend elektrophiler C₃-Komponente und eingebauter nucleophiler Terminatorgruppe unterstrichen.

3. Desymmetrisierung von meso-konfigurierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Derivaten

3.1. Enzymatische Desymmetrisierung

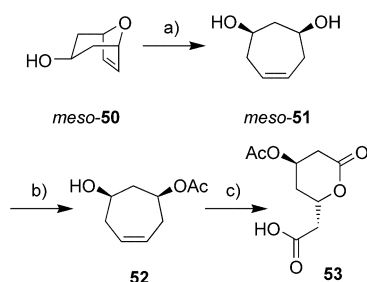
Cha et al. berichteten 1995 über die enzymatische Desymmetrisierung eines oxabicyclischen meso-konfigurierten Diols (Schema 13).^[40] Hierzu wurde das tricyclische Keton



Schema 13. a) Amano-PS-30-Lipase, Isopropenylacetat, 76% (85% ee); b) PhI(OAc)₂, I₂, Benzol, Rückfluss, 80–85%. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

meso-**45** (C_{aa}-6-Konformation^[14]), das in Multigramm-Mengen durch [4+3]-Cycloaddition von 3-Chlor-2-pyrrolidincyclohexan mit Furan hergestellt werden kann,^[41] durch oxidative Spaltung der olefinischen Brücke in das *meso*-konfigurierte Diol **46** umgewandelt. Die enzymatische Desymmetrisierung gelang mit Amano-PS-30-Lipase und lieferte das Monoacetat **47** in 76% Ausbeute und 85% ee. Die regioselective Spaltung der Ketobrücke wurde durch Suárez-Oxidation mit Iodosobenzoldiacetat und Iod unter Lichteinstrahlung bewirkt und lieferte das Oxocan **49**, das anschließend in (+)-*cis*-Lauthisan umgewandelt wurde.

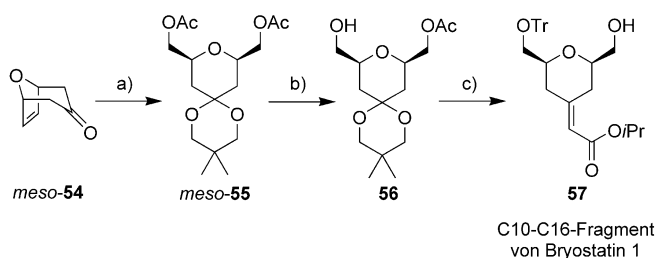
Die Desymmetrisierung des *meso*-Diols **51**, das ausgehend vom bicyclischen Alkohol **50** durch eine nickeltkatalysierte reduktive Etherspaltung synthetisiert wurde (siehe Abschnitt 3.2.3), gelang durch enzymatische Veresterung (Schema 14).^[42] Die Lipase *Candida cylindracea* (CCL) wie auch die Amano-Lipase AY-30 lieferten das Monoacetat **52** in



Scheme 14. a) DIBAH (2.5 Äquiv.), [Ni(cod)₂] (0.11 Äquiv.), DIBAL, RT→60°C, 85%; b) CCL, Isopropenylacetat, RT, 80% (94% ee); c) 1. TBSCl, Imid., DMF, 96%; 2. RuCl₃·xH₂O, NaIO₄; 3. HF, CH₃CN, 57% (2 Stufen). cod = Cyclooctadien.

80% Ausbeute und 94–95% ee. Eine enzymatische Hydrolyse des vom Diol **51** abgeleiteten Bisacetats war weniger effizient und führte zum Monoacetat **52** in nur 54% Ausbeute.^[43] Das monogeschützte Diol **52** wurde in drei einfachen Stufen in das Lacton **53** umgewandelt, das der Lactoneinheit von Lovastatin und Compactin, zwei potenten Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (siehe auch Schema 24 für eine nicht-enzymatische Route), entspricht.

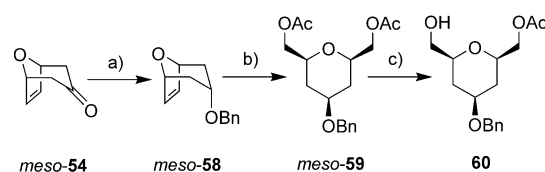
Die Desymmetrisierung des *meso*-Diacetats **55**, das seinerseits durch ozonolytische Spaltung aus dem oxabicyclischen Stammketon **54**^[44] erhältlich ist, gelang mit PS-Lipase (Schema 15).^[45] Das auf diese Weise hergestellte Monoacetat



Scheme 15. a) 1. 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan, *p*-TsOH (kat.), RT, 75%; 2. O₃, MeOH/CH₂Cl₂, −78°C→−20°C; NaBH₄, 0°C, 98%; 3. Ac₂O, DMAP (kat.), Py, RT, 91%; b) Amano-PS-Lipase, Toluol/Phosphatpuffer 1:4, pH 7, RT, 38 h, 96% (98% ee); c) 1. [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (kat.), Aceton, RT, 93%; 2. TrCl, Et₃N, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 84%; 3. K₂CO₃, H₂O/MeOH, 0°C, 99%; 4. NaH, Toluol (0.02 M), (iPrO)₂-P(O)CH₂CO₂iPr, 99% (E/Z=98:2). Tr = Trityl (Triphenylmethyl).

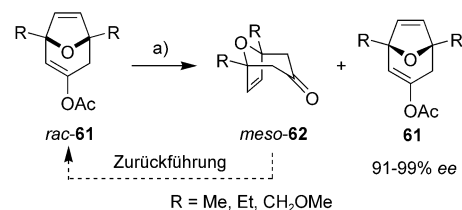
56 wurde in nahezu quantitativer Ausbeute und perfekter Stereoselektion erhalten. Anschließende Bearbeitung der maskierten Ketonfunktionalität des Ketals **56** lieferte das C10-C16-Fragment von Bryostatin 1 in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50% ausgehend vom *meso*-konfigurierten Keton **54**.^[46] Durch Anwendung der optimierten Bedingungen wurde der *meso*-konfigurierte Benzylether **58** zum Bisacetat **59** umgesetzt und enzymatisch desymmetrisiert, sodass das enantiomerenreine Tetrahydropyran **60** mit drei stereogenen Zentren in 60% Gesamtausbeute vom Cycloaddukt *meso*-**54** ausgehend erhalten wurde (Schema 16).

Weniger effizient als enzymatische Desymmetrisierungen von *meso*-konfigurierten Bausteinen sind enzymatische kinetische Racematspaltungen,^[47] die nur eine maximale Ausbeute von 50% des gewünschten Enantiomers zulassen.



Scheme 16. a) 1. L-Selectride, THF, −78°C→0°C; 2. BnBr, NaH, THF, Rückfluss, 71% (2 Stufen); b) 1. O₃, MeOH/CH₂Cl₂, −78°C→−20°C; NaBH₄, 0°C, 100%; 2. Ac₂O, DMAP (kat.), Py, RT, 95%; c) Amano-PS-Lipase, Toluol/Phosphatpuffer 1:4, pH 7, RT, 22 h, 88% (>98% ee).

Dieser Nachteil kann umgangen werden, wenn ein Enantiomer der anfänglichen racemischen Mischung in ein *meso*-konfiguriertes Produkt umgewandelt wird, sodass weitere Racematspaltungszyklen ermöglicht werden. Carnell et al. haben diesen „*meso*-Trick“ bei der zweistufigen Desymmetrisierung oxabicyclischer Ketone angewendet (Schema 17).^[48] Die Präsenz der Brückenkopfs substituenten und der olefinischen Brücke war entscheidend für den Erfolg der enzymatischen Spaltung mit einer Lipase von *Humicola sp.* Nach einem Zyklus wurden die Enolacetate **61** in 30–40% mit einer hohen Enantiomerenreinheit (91–99% ee) isoliert.



Scheme 17. a) Lipase von *Humicola sp.* (auf SiO₂), *n*BuOH, Hexan.

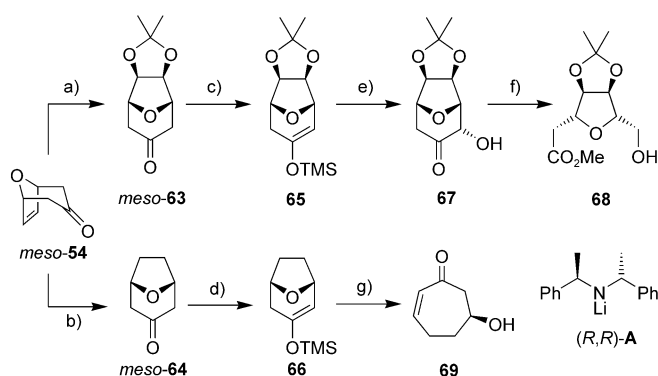
3.2. Nichtenzymatische Desymmetrisierung

3.2.1. Asymmetrische Deprotonierung

Sehr effiziente Verfahren zur Desymmetrisierung von Oxabicyclo[3.2.1]octanonon mit homochiralen Lithiumamidbasen (HCLAs) wurden von Simpkins et al. beschrieben und lieferten enantiomerenangereicherte TMS-Enolether oder – nach anschließender Oxidation – α -Hydroxyketone (Schema 18).^[49]

Der höchste Grad an Enantioselektion wurde anfangs bei −94°C unter Internal-quench-Bedingungen (In-situ-Quenching) (**63**→**65**) erreicht, wohingegen External-quench-Bedingungen zu drastisch niedrigeren Enantioselektivitäten führten, sofern nicht eine katalytische Menge an LiCl zugesetzt wurde (**64**→**66**). Dieser schon aus Enolisierungsreaktionen bekannte LiCl-Effekt^[50] wurde Modifikationen an der reaktiven Lithiumamidspezies zugeschrieben. Es wurde angenommen, dass die LiCl-Zugabe die Umwandlung der wenig selektiven Lithiumamid-Dimer-Monomer-Mischung in ein enantioselektiveres gemischtes Aggregat noch unbekannter Zusammensetzung herbeiführt.

Die Oxidation des gebildeten Silylenolethers gelang mit Iodosobenzol und ermöglichte den Zugang zu Keton **67** mit einer äquatorialen α -Hydroxygruppe. Das stereochemische Ergebnis dieser Umsetzung wurde durch eine anfängliche *exo*-faciale Iodierung des Silylenolethers, gefolgt von S_N2-Substitution des Iodids erklärt. Im Unterschied dazu lieferte



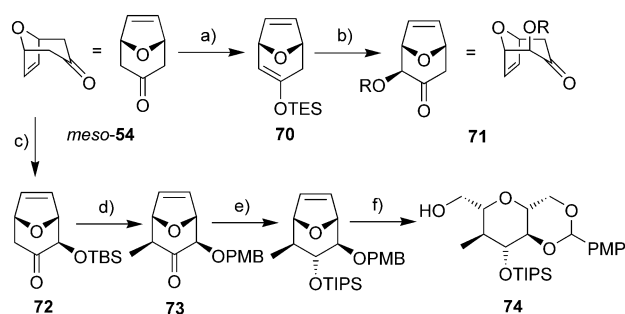
Schema 18. a) OsO_4 , $t\text{BuOH}$, Et_2O , H_2O_2 , Aceton; b) H_2 , Pd/C , EtOH ; c) $(R,R)\text{-A}$ (2.0 Äquiv.), TMSCl (5.0 Äquiv., In-situ-Quenching), -94°C , 88 % (85 % *ee*); d) $(R,R)\text{-A}$ (1.5 Äquiv.), LiCl (0.1 Äquiv.), TMSCl (5.0 Äquiv., externes Quenching), -78°C , 75 % (84 % *ee*); e) PhIO , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, H_2O , 67 %; f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MeOH ; $\text{NaCN}\cdot\text{BH}_3$, 93 %; g) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 76 %.

die direkte Oxidation des Silylenolethers **65** mit DMDO das entsprechende α -Hydroxyketon mit einer axialen Hydroxygruppe. Einfacher und sauberer gelang die Oxidation zum axialen α -Hydroxyketon mit mCPBA in wasserhaltigem THF.^[54] Weitere Transformationen, die die Bandbreite dieser Methode unterstreichen, umfassen die oxidative Spaltung des α -Hydroxyketons (**67**→**68**) und das Öffnen der Etherbrücke (**66**→**69**).^[51] Ähnlich dem schon beschriebenen LiCl -Effekt ermöglichte die Zugabe von 0.1–0.5 Äquivalenten ZnCl_2 die Desymmetrisierung des Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ons *meso*-**64** unter External-quench-Bedingungen mit hoher Enantioselektivität.^[52] Das in situ gebildete chirale Enolat wurde effizient mit Benzaldehyd abgefangen und führte zum enantiomerenangereicherten gekreuzten Aldolprodukt (**70**–**74** % *ee*).

Ein modifiziertes Simpkins-Protokoll wurde in unserer Arbeitsgruppe zur Desymmetrisierung des ungesättigten Stammoxabicyclus *meso*-**54** angewendet (Schema 19).^[53] Unter Anwendung der External-quench-Bedingungen mit LiCl als Additiv und nachfolgender Oxidation mit DMDO wurde das α -Hydroxyketon **71** in 72 % Gesamtausbeute und 91 % Enantiomerenüberschuss hergestellt. Der enantiomerenangereicherte Bicyclus **71** enthält noch immer drei zusätzliche pro-stereogene Kohlenstoffatome in Form der olefinischen Brücke und des Ketons, die weiteren diastereoselektiven Funktionalisierungen zur Verfügung stehen. In analoger Weise wurde das α -Siloxyketon **72** unter Verwendung von (+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]amin zur enantioselektiven Deprotonierung, nachfolgenden Rubottom-Oxidation des Silylenolethers und Silylierung erhalten. Eine diastereoselektive Methylierung (**72**→**73**) und Ketonreduktion, gefolgt von einer ozonolytischen Spaltung des Olefins führte zu dem hochfunktionalisierten THP-Fragment **74**, das fünf benachbarte Stereozentren enthält (zehn Stufen, 32 % Gesamtausbeute von *meso*-**54**) und dem C38–C44-Segment von Spongistatin A entspricht.

Die Desymmetrisierung von *meso*-konfigurierten [4+3]-Cycloaddukten durch asymmetrische Deprotonierung und die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition wurde in unserer Arbeitsgruppe zur De-novo-Synthese eines Satzes aus sieben

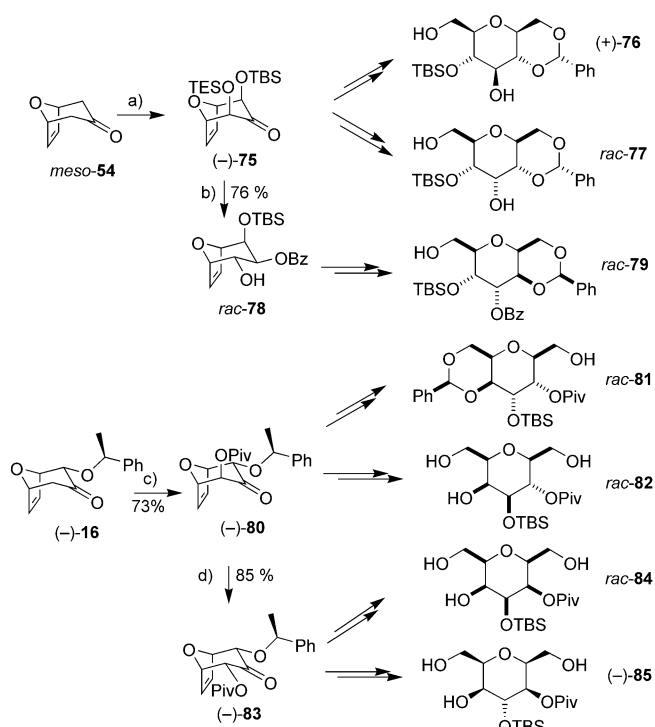
C-Glycosiden mit diverser und voll aufgelöster Stereochemie des C₇-Rückgrats verwendet (Schema 20).^[54] Zur Einstellung des Oxygenierungsmusters wurde entweder eine stufenweise α,α' -Dioxygenierung der *meso*-konfigurierten Ausgangsverbindung (*meso*-**54**→**75**) oder eine regioselektive α -Oxygenierung des enantiomerenreinen Cycloaddukts (**16**→**80**) durchgeführt. Des Weiteren wurden substratkontrollierte Reduktionsverfahren in Verbindung mit einer Epimerisierung zur Einrichtung der Konfigurationen aller Hydroxygruppen tragender Stereozentren angewendet,^[55] bevor die C-glycosidischen Zielverbindungen durch Ozonolyse aus ihren bicyclischen Vorstufen freigesetzt wurden. Vollständige anomere Kontrolle und multiple stereochemische Koaleszenz vereinfachen die gestellte Aufgabe. Im Prinzip sind alle 16 stereoisomeren C-Glycoside dieser Reihe zugänglich.



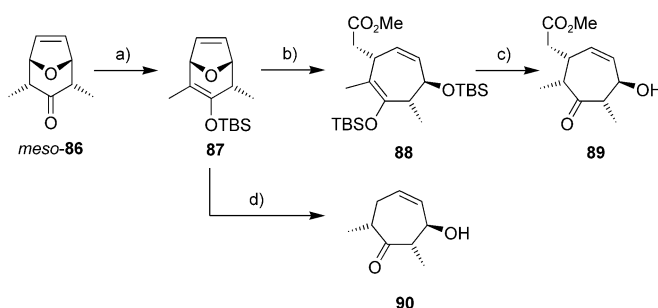
Schema 19. a) $(S,S)\text{-A}$, LiCl , THF , -100°C ; TESCl , Et_3N , 77 % (91 % *ee*); b) DMDO, Aceton, 94 % ($\text{R}=\text{H}$, TES); c) 1. $(R,R)\text{-A}$, LiCl , THF , -115°C ; TESCl , Et_3N , -78°C , 95 % (83 % *ee*); 2. mCPBA, CH_2Cl_2 , -35°C → -25°C ; TFA, 71 %; 3. TBSCl , Imid. , DMF , 96 %; d) 1. LDA, TMEDA, MeI , THF , -78°C , 91 %; 2. 2 *N* HCl , EtOH , RT; 3. PMB Trichloracetimidat, CSA, CH_2Cl_2 , 84 %; e) 1. L-Selectride, THF , -78°C , 87 %; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -40°C , 97 %; f) 1. O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, -95°C ; NaBH_4 , RT, 94 %; 2. DDQ, CH_2Cl_2 , -60°C → 0°C , 82 %. PMB = *para*-Methoxybenzyl, DDQ = 2,3-Dichlor-4,5-dicyanbenzochinon.

Die Umwandlung des bismethylierten Oxabicyclus *meso*-**86**^[56] in den entsprechenden TBS-Enolether wurde von Grieco et al. untersucht (Schema 21).^[57] Im Unterschied zu Simpkins' und unseren Resultaten scheint der Gebrauch von HMPA als Cosolvens und der Ausschluss von LiCl unerlässlich für die Herstellung des gewünschten Produktes. Die Zugabe von HMPA wird häufig bei der TBS-Enolether-Bildung empfohlen, um konkurrierende C-Silylierungen zu unterdrücken. Interessanterweise ist die beobachtete asymmetrische Induktion im Widerspruch zu allen bisherigen Studien (siehe Schema 18–20).

Der enantiomerenangereicherte Silylenolether **87** wurde in Ringöffnungsreaktionen eingesetzt. Die Spaltung des Ethers wurde in Gegenwart eines Silylketenacetals oder mit DIBAH in 4–5 *M* Lösungen von Lithiumperchlorat in Diethylether^[58] ausgeführt und ergab die Cycloheptenole **89** oder **90**. Die Präsenz der Silylenoletherfunktionalität ermöglichte eine direkte Etherspaltung, wohingegen beim Stammoxabicyclus *meso*-**86** $\text{S}_\text{N}2'$ -Reaktionen bevorzugt sind (siehe Abschnitt 3.2.3 und Schema 25). Die Cycloheptenone **89** und **90** sind nützliche Bausteine für die Synthese von Polypropionatfragmenten von Scytophycin C und Rifamycin S.



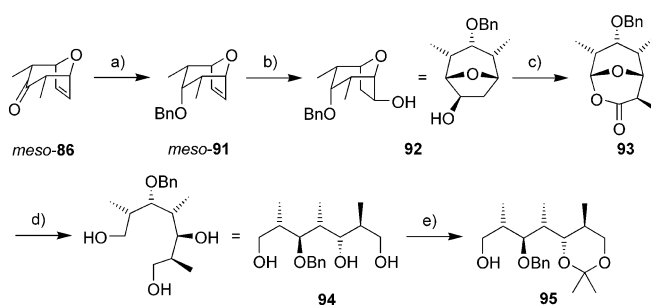
Scheme 20. a) 1. (*R,R*)-**A**, TESCl/Et₃N (In-situ-Quenching), THF, 88%; 2. mCPBA, THF/H₂O, 83%; 3. TBSCl, Imid., CH₂Cl₂, 99%; 4. LDA, TESCl/Et₃N (In-situ-Quenching), THF, 94%; 5. mCPBA, THF/H₂O; 6. TESCl/Imid., CH₂Cl₂, 91% (2 Stufen); b) 1. NaBH₄, MgBr₂, MeOH, 99%; 2. BzCl, Py, DMAP, 86%; 3. TFA, THF/H₂O, 89%; 4. Tf₂O, Py, DMAP, CH₂Cl₂, 80%; 5. Bu₄NONO, DMF, 69%; c) 1. LDA, TESCl/Et₃N (In-situ-Quenching), THF, 98%; 2. mCPBA, THF/H₂O, 78%; 3. PivCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 95%; d) DBU, CH₃CN, Ultraschall, 85%. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.



Scheme 21. a) (*R,R*)-**A**, THF/HMPA, TBSCl, -78°C, 97% (75% ee); b) 1-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methoxyethylen (2.0 Äquiv.), 4.0 M LiClO₄/Et₂O, 0°C, 83% (+17% diastereomeres Produkt); c) TBAF, HOAc, THF, 100%; d) DIBAH (2.0 Äquiv.), 5.0 M LiClO₄/Et₂O, 0°C→RT, 65%.

3.2.2. Asymmetrische Hydroborierung und Dihydroxylierung

In einer frühen Arbeit zur asymmetrischen Synthese des C19-C27-Fragments des Ansamycin-Antibiotikums Rifamycin S verwendeten Yadav et al. eine asymmetrische Hydroborierung zur Desymmetrisierung, gefolgt von einer oxidativen Öffnung des 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons (Schema 22).^[59] Die

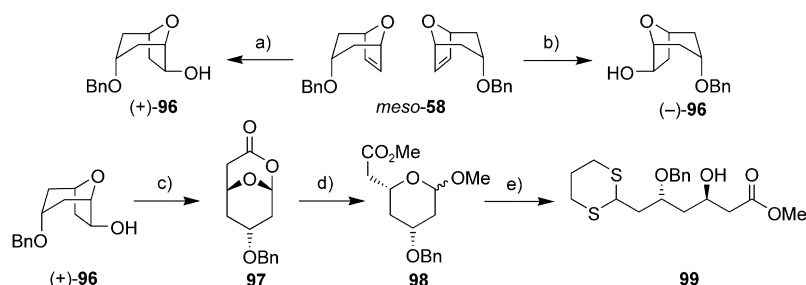


Scheme 22. a) 1. DIBAH, CH₂Cl₂, -10°C; 2. NaH, BnBr, THF, 65°C; b) (+)-Ipc₂BH, -20°C, 24 h, 96% (>99% ee); c) 1. PCC, CH₂Cl₂, RT, 95%; 2. H₂O₂, SeO₂, *t*BuOH, Rückfluss, 40%; 3. LDA, Mel, THF, -78°C; d) LiAlH₄, THF, 0°C; e) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH, Aceton, RT. Ipc = Isopinocampheyl, PCC = Pyridiniumchlorochromat.

asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers *meso*-**91**, der in zwei Stufen aus dem Cycloaddukt **86** gewonnen wurde, führte mit (+)-Ipc₂BH in hoher Ausbeute zum enantiomerenreinen Alkohol **92**. Eine PCC-Oxidation, gefolgt von einer Baeyer-Villiger-Oxidation und einer diastereoselektiven α -Methylierung erzeugte das bicyclische Lacton **93**, das anschließend durch erschöpfende Reduktion geöffnet wurde. Nach regioselektiver Acetalisierung ist die vollkommen differenzierte Stereopentade **95**, die der C19-C25-Polypropionateinheit der Rifamycine entspricht, in nur sieben Stufen ausgehend vom achiralen Keton *meso*-**86** zugänglich.^[56] Damit hatte der oxabicyclische Baustein *meso*-**86** einmal mehr seinen Status als Arbeitspferd bei der Entwicklung innovativer Chemie unter Beweis gestellt.

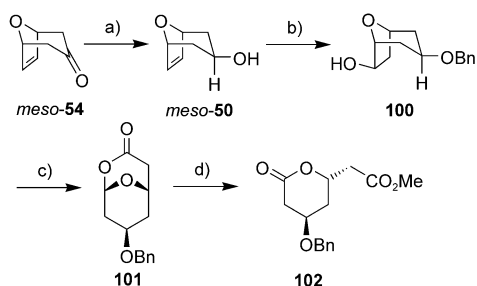
In unserer Arbeitsgruppe wurde das Ipc₂BH-Protokoll zur Desymmetrisierung des [4+3]-Stammcycloaddukts **58** angewendet (Schema 23).^[60] Die chiralen Alkohole (+)-**96** oder (-)-**96** wurden in hohen chemischen und optischen Ausbeuten durch Gebrauch von entweder (+)-Ipc₂BH oder (-)-Ipc₂BH hergestellt. Die Transformation in das Methylacetal **98** gelang mithilfe von PCC, einer anschließenden Baeyer-Villiger-Oxidation unter gepufferten Bedingungen und schließlich einer säurekatalysierten Lactonspaltung. Die Öffnung des THP-Rings mit einhergehender Dithianbildung lieferte das Polyacetatfragment **99**.

Die breite Anwendbarkeit dieser Methode wurde anhand der enantioselektiven Synthese verschiedener δ -Valerolactone und Polyacetatsegmente belegt.^[61] Beispielsweise wurde



Scheme 23. a) (+)-Ipc₂BH, THF, -15°C→-10°C, 48 h, 80% (97% ee); b) (-)-Ipc₂BH, THF, -15°C→-10°C, 48 h, 70% (96% ee); c) 1. PCC, CH₂Cl₂, RT, 92%; 2. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 88%; d) MeOH, H₂SO₄ (kat.), RT, 98% (α/β = 7.5:1); e) BF₃·OEt₂, 1,3-Propandithiol, CH₂Cl₂, 0°C→RT, 89%.

der mit einer äquatorialen Hydroxygruppe ausgestattete *meso*-konfigurierte Alkohol **50**, der durch Reduktion des bicyclischen Stammketons **54** unter SET-Bedingungen (SET=single-electron transfer) hergestellt wurde, zum sekundären Alkohol **100** desymmetrisiert (Schema 24).^[62]



Schema 24. a) 1. Sml₂, *i*PrOH, THF, Rückfluss, 78%; b) 1. NaH, BnBr, Bu₄NI (kat.), THF, Rückfluss, 88%; 2. (–)-Ipc₂BH, THF, –25 °C → –10 °C, 92% (98% ee); c) 1. PCC/SiO₂, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 92%; 2. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 95%; d) 1. MeOH, H₂SO₄ (kat.), RT, 92%; 2. CH₃CO₂H, H₂O, THF, 50 °C, 82%; 3. TPAP (kat.), NMO, 3 Å MS, CH₂Cl₂, RT, 95%. TPAP=Tetrapropylammoniumperhuthenat, NMO=4-Methylmorpholin-*N*-oxid.

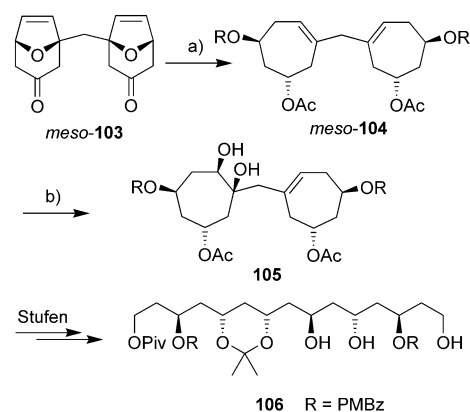
Nachfolgende stufenweise Oxidation führte zum bicyclischen [3.3.1]Lactonacetal **101**, das in das Lactonfragment **102** von Lovastatin umgewandelt wurde. Auf diese Weise wurde die Synthese des Lactons **102** ausgehend von *meso*-**50** durch chemische Desymmetrisierung in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 51% realisiert, während die enzymatische Route über fünf Stufen ein ähnliches Fragment (siehe Abschnitt 3.1, Schema 14), jedoch in einer niedrigeren Gesamtausbeute lieferte (37% von *meso*-**50**).

Bicyclische Lactonacetale wie **101** (Schema 24) und Methyldeoxypyranoside wie **98** (Schema 23), die durch chemische Desymmetrisierung aus [4+3]-Cycloaddukten hergestellt wurden, sind vielseitige Substrate in Ringöffnungsreaktionen vom S_N1-Typ und liefern enantiomerenreine 2,4-Didesoxy-C-glycoside.^[63]

Mithilfe der asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless führten Vogel und Schwenter die Desymmetrisierung des *meso*-konfigurierten Dimers **104** aus.^[64] Das Dicyclohepten *meso*-**103** erhältlich (Schema 25), das seinerseits durch doppelte [4+3]-Cycloaddition unter Verwendung von 2,2'-Methylenfuran als Bis(dien) zugänglich ist. Die Dihydroxylierung von *meso*-**104** mit AD-mix-β lieferte ein 4:1-Gemisch zweier Diastereomere, aus dem das Diol **105** als reine Verbindung in 72% Ausbeute und 98% Enantiomerenreinheit abgetrennt wurde. Die Kombination von stufenweisen Ringöffnungen beider siebengliedriger Ringe mit substratkontrollierten Reduktionen führte zu teilweise differenzierten Polyacetatketten mit bis zu sechs Stereozentren (z. B. Triol **106**).

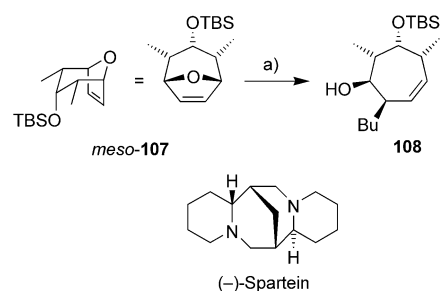
3.2.3. Asymmetrische Ringöffnungen

Lautens et al. berichteten über die Desymmetrisierung des Oxabicyclus *meso*-**107** durch Spaltung der Etherbrücke



Schema 25. a) 1. K-Selectride, THF, 100%; 2. Ac₂O, Et₃N, DMAP, 95%; 3. BCl₃, CH₂Cl₂, 96%; 4. PMBzCl, Py, 99%; 5. Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 80 °C, 84%; b) AD-mix-β, *t*BuOH/H₂O/MeCN, CH₃SO₂NH₂, 98% (d.r. 4:1). PMBz = *para*-Methoxybenzoyl, AIBN = Azobis(isobutyronitril).

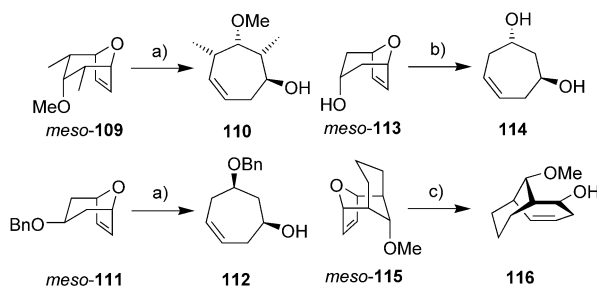
durch S_N2'-Angriff von *n*-Butyllithium in Gegenwart des chiralen Diamins (–)-Sparteine (Schema 26).^[65] Da in Abwesenheit von Sparteine bei –40 °C keine Ringöffnung zu beobachten war, wurde die Desymmetrisierung mit einer katalytischen Menge des chiralen Diamins ausgeführt (0.15–0.2 Äquiv.). Unabhängig von der verwendeten Menge von Sparteine wurden nur mäßige Enantiomerenüberschüsse erzielt.



Schema 26. a) (–)-Sparteine (0.2 Äquiv.), *n*BuLi (5.0 Äquiv.), Pentan/Hexan, –40 °C, 63% (50% ee).

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde ein effizientes enantioselektives Verfahren für reduktive Ringöffnungen von [3.2.1]Oxabicycloalkenen entwickelt.^[66] Die reduktive Ringöffnung wurde mit DIBAH als Hydriddonor in Gegenwart eines Nickel(0)-Katalysators und (*R*)- oder (*S*)-binap als chiraalem Liganden herbeigeführt (Schema 27). Die Ringöffnung der *meso*-konfigurierten bicyclischen Ether **109** und **111** in Gegenwart von 14 Mol-% [Ni(cod)₂] und 24 Mol-% binap führte zu den chiralen Cycloheptenolen **110** bzw. **112**. Die Katalysator- und Ligandenmenge konnte zudem ohne Beeinträchtigung des Enantiomerenüberschusses reduziert werden, wenn die DIBAH-Zugabe langsamer erfolgte (siehe **113** → **114**).

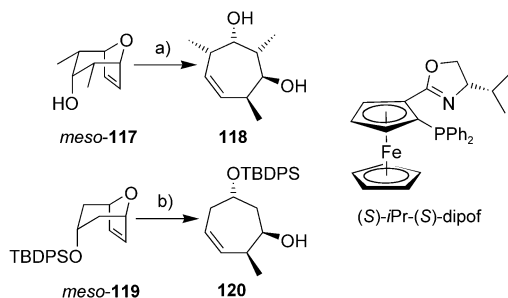
Es wird angenommen, dass bei dieser Reaktion eine enantioselektive Hydronickelierung (nach oxidativer Addition von Nickel(0) an DIBAH), gefolgt von einer β-Eliminierung des Brückenkopfsauerstoffatoms durchlaufen wird.



Schema 27. a) [Ni(cod)₂] (14 Mol-%), (R)-binap (24 Mol-%), DIBAH (1.1 Äquiv., Zugabe binnen 4 h), Toluol, 60 °C; **110**: 83–95 % (97 % ee), **112**: 88 % (95 % ee); b) [Ni(cod)₂] (3 Mol-%), (R)-binap (5.4 Mol-%), DIBAH (2.1 Äquiv., Zugabe binnen 12 h), Toluol, 65 °C, 99 % (99.5 % ee); c) [Ni(cod)₂] (14 Mol-%), (R)-binap (24 Mol-%), DIBAH (1.1 Äquiv., Zugabe binnen 4 h), Benzol, 80 °C, 74 % (97 % ee).

Interessanterweise war eine höhere Reaktionstemperatur notwendig, um zufriedenstellende Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu erhalten. Beispielsweise lieferte die Desymmetrisierung des Oxatricyclus **meso-115** bei 80 °C den methylenverbrückten neungliedrigen Ring **116** in 74 % Ausbeute und 97 % ee, wohingegen **116** bei Raumtemperatur lediglich in 20 % Ausbeute (56 % ee) gebildet wurde.

Enantioselektive methylierende Ringöffnungsreaktionen oxabicyclischer [3.2.1]-Systeme sind durch Anwendung eines Zinknucleophils in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und eines chiralen Liganden durchführbar (Schema 28).^[67]

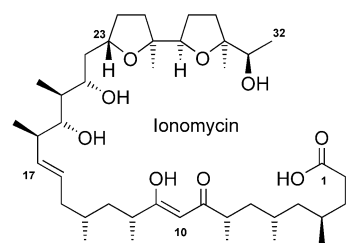


Schema 28. a) Me₂Zn (2.5 Äquiv.), [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (0.05 Äquiv.), (S)-iPr-(S)-dipof (0.05 Äquiv.), ClCH₂CH₂Cl, Rückfluss, 84 % (95 % ee); b) Me₂Zn (2.5 Äquiv.), [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (0.05 Äquiv.), (S)-iPr-(S)-dipof (0.05 Äquiv.), Zn(OTf)₂ (0.1 Äquiv.), ClCH₂CH₂Cl, Rückfluss, 92 % (88 % ee).

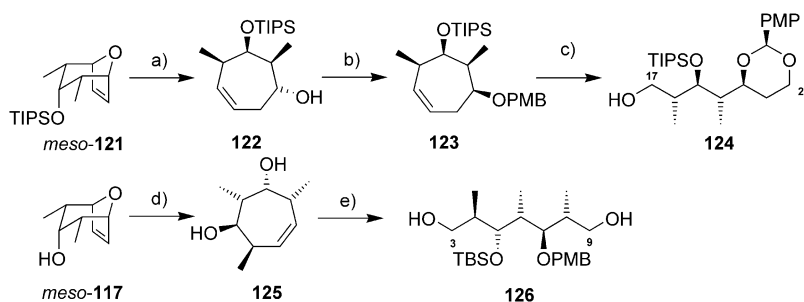
Die Verwendung von Dimethylzink ist entscheidend, um hohe Enantioselektivitäten zu erhalten, da dieses Nucleophil in Abwesenheit des Katalysators nur langsam reagiert. Die methylierende Ringöffnung des Alkohols **meso-117** wie auch des TBDPS-Ethers **meso-119** führten zu den jeweiligen Cycloheptenolen **118** und **120** in hohen chemischen und optischen Ausbeuten. Bei der Umsetzung von **meso-119** wirkte sich die Zugabe einer katalytischen Menge Zinktriflat günstig auf den Umsatz aus. Das von Ferrocen abgeleitete dipof (Schema 28) erwies sich als Ligand der Wahl, um gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu erzielen.

Die Inversion der planaren Chiralität des Liganden hatte keinen Einfluss auf die Enantioselektivität im Desymmetrisierungsschritt, sodass die Enantioselektivität anscheinend hauptsächlich durch die chirale Information der asymmetrischen Oxazolineinheit gesteuert wird. Detaillierte mechanistische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die alkylierende palladiumkatalysierte Ringöffnung der Oxabicyclen mit einem Transmetallierungsschritt zwischen dem Palladiumkatalysator und dem Zinknucleophil unter Bildung einer Alkylpalladiumspezies beginnt.^[68] Das Lewis-saure Zinkreagens wandelt daraufhin das neutrale Alkylpalladiumintermediat in eine reaktivere kationische Palladiumspezies um. Daher scheint die Desymmetrisierung durch enantioselektive Carbopalladierung, gefolgt von einer Ringöffnung durch direkte β -Sauerstoff-Eliminierung, oder nach Transmetallierung mit Zink zu erfolgen.

Dass enantioselektive Ringöffnungsverfahren zur Synthese komplexer polyoxygener Verbindungen anwendbar sind, wurde mit der Totalsynthese des Calcium chelatisierenden Polyethers Ionomycin belegt.^[69] Die durch das Ni⁰/(S)-



binap-Paar katalysierte reduktive Ringöffnung des Oxabicyclus **meso-121** und anschließende Inversion der Konfiguration an der freien Hydroxygruppe führten zum *all-syn*-Cyclohepten **123** (Schema 29). Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und oxidative PMP-Acetalbildung lieferte die C17-C23-Vorstufe **124** von Ionomycin ausgehend von **meso-121** in 62 % Gesamtausbeute. Das C3-C9-Fragment **126** wurde seinerseits, beginnend beim *meso*-konfigurierten Alkohol **117**, durch methylierende Ringöffnung, nachfolgende regioselektive Schutzgruppenoperationen und ozonolytische Cycloheptenspaltung synthetisiert.



Schema 29. a) [Ni(cod)₂] (5 Mol-%), (S)-binap (10 Mol-%), DIBAH (1.1 Äquiv., Zugabe binnen 20 h), Toluol, 65 °C, 95 % (93–95 % ee); b) 1. DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, –78 °C; 2. DIBAH, Toluol, –78 °C; 3. PMBCl, KHMDS, THF, 82 % (3 Stufen); c) 1. O₃, MeOH/CH₂Cl₂, –78 °C; NaBH₄, RT, 2. DDQ, CH₂Cl₂, 4-Å-MS, RT, 79 % (2 Stufen); d) Me₂Zn (2.5 Äquiv.), [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (5 Mol-%), (R)-iPr-(R)-dipof (5 Mol-%), Zn(OTf)₂ (10 Mol-%), ClCH₂CH₂Cl, Rückfluss, 80 % (94 % ee); e) 1. TBSCl, Imid., DMF; 2. PMBBR, NaH, Bu₄NI (kat.), DMF; 3. O₃, MeOH/CH₂Cl₂, –78 °C; NaBH₄, RT, 78 % (3 Stufen).

4. Die Racemic-Switch-Operation

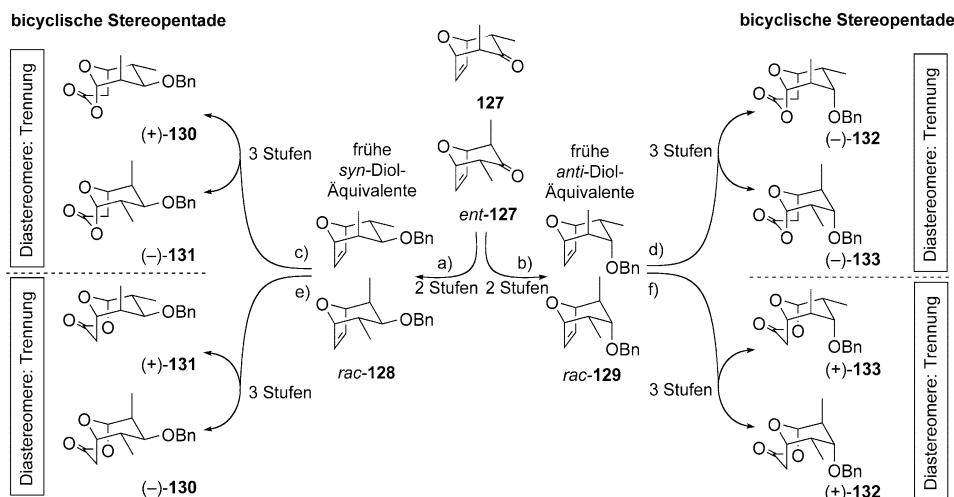
In Zeiten bevor Methoden zur asymmetrischen Induktion entwickelt worden waren, basierte die Naturstoffsynthese auf dem Gebrauch racemischer Verbindungen, die durch Derivatisierung mit chiralen Auxiliaren und nachfolgende klassische Trennung in enantiomerenreine Verbindungen umgewandelt wurden, sodass 50% des Startmaterials verloren gingen. Ein Racemat kann aber auch als ein Gemisch zweier einzelner isomerer Ausgangsverbindungen behandelt werden. Die racemische Mischung wird durch reagenkontrollierte stereochemische Induktion in ein Paar diastereomerer oder konstitutionsisomerer Verbindungen überführt, um so eine Trennung in enantiomerenreine Verbindungen zu ermöglichen. In einer „Racemic-Switch-Operation“ wird das racemische Startmaterial, das geeignete pro-stereogene Kohlenstoffzentren als Verzweigungspunkte enthält, in ein Diastereomerenpaar oder ein Paar von Konstitutionsisomeren transformiert und aufgetrennt, in kurzer synthetischer Ordnung.

Wir haben diese neuartige Operation für die Synthese einer Bibliothek bicyclischer [3.3.1]Lactonacetale, anomerer Acetale und acyclischer Stereotetraden entwickelt (Schema 30, 31).^[70] Ausgehend vom racemischen Gemisch der oxabicyclischen Ketone **127** und *ent*-**127**^[71] führte die stereoselektive Reduktion entweder unter SET-Bedingungen oder mit DIBAH, gefolgt von einer Benzylschützung zum racemischen äquatorialen Benzylether *rac*-**128** (als frühe *syn*-Diol-Äquivalente) bzw. zum racemischen axialen Benzylether *rac*-**129** (als frühe *trans*-Diol-Äquivalente). Die asymmetrische Hydroborierung unter Verwendung von (–)-Ipc₂BH oder (+)-Ipc₂BH und anschließende stufenweise Oxidation eröffnete einen Zugang zu jedem der vier diastereomeren Paare von [3.3.1]Lactonacetalen, (+)-**130**/(-)-**131**, (+)-**131**/(-)-**130**, (-)-**132**/(-)-**133** und (+)-**133**/(-)-**132**, die

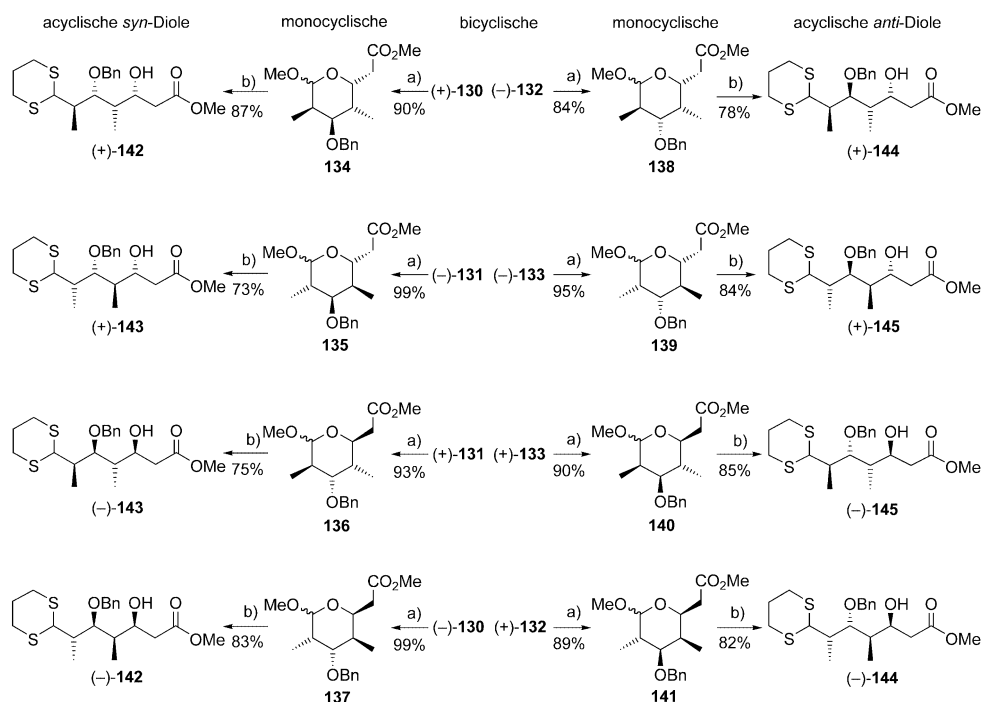
leicht chromatographisch unter Erhalt von acht enantiomerenangereicherten bicyclischen Bausteinen (89–96% *ee*) getrennt wurden. Die stufenweise und selektive Oxygenierung des oxabicyclischen Startmaterials entspricht einem „gezielten Metabolismus im Reagensglas“. Nachfolgende saure Methanolyse und ringöffnende Thioacetalisierung ergab acht monocyclische anomere Acetale (**134–141**) bzw. acht vollkommen differenzierte acyclische Stereotetraden (**142–145**) (Schema 31).

Insgesamt wurden so 8 + 8 + 8 = 24 enantiomerenangereicherte Bausteine in nur 32 Eintopf-Operationen durch den „racemic switch“ synthetisiert. Stereochemische Bibliotheken sind besonders nützlich, wenn die relativen oder absoluten Konfigurationen von Naturstoffen oder ihrer Abbauprodukte unbekannt sind und mithilfe der Synthese zugeordnet werden müssen, aber auch zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) bioaktiver Verbindungen. In diesem Zusammenhang kann die Racemic-Switch-Operation den Zugang zu stereochemisch diversen Bausteinen durch Verringerung der Stufenzahl, Reduzierung des Chemikalienverbrauchs und durch Zeitersparnis erleichtern.^[72] Alternativ kann ein einzelnes Diastereomer des „racemic switch“ als Ausgangspunkt einer zielgerichteten Naturstoffsynthese fungieren. Zum Beispiel enthält das bicyclische Gerüst des Lactonacetals (–)-**132** bereits die gesamte chirale Information zur Umwandlung in die zentrale C18-C27-Stereopentade des vielversprechenden Antitumorwirkstoffes Phorboxazol.^[73] Das diastereomere Lactonacetal (–)-**133**^[74] diente als Baustein für die C1-C7-Stereotetrad des Mikrotubuli stabilisierenden Wirkstoffes (–)-Discodermolid.^[75]

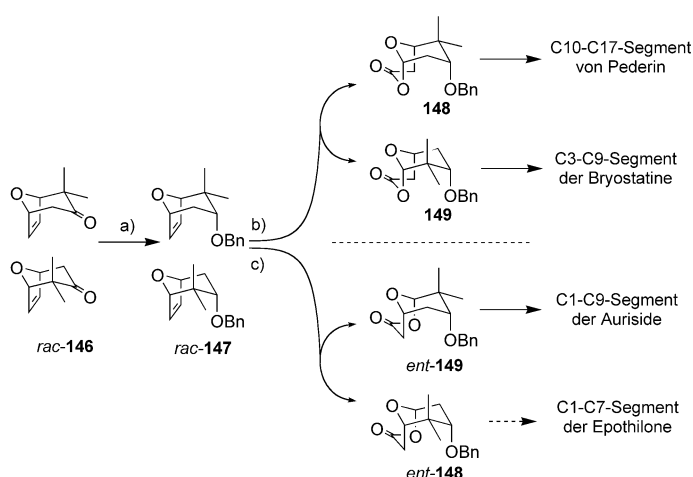
Gleichermaßen wurde das geminal dimethylierte oxabicyclische Keton *rac*-**146**^[76] (Schema 32) in jeweils zwei Paare von Konstitutionsisomeren (**148/149** und *ent*-**149/ent**-**148**) umgewandelt, die anschließend durch Chromatographie auf-



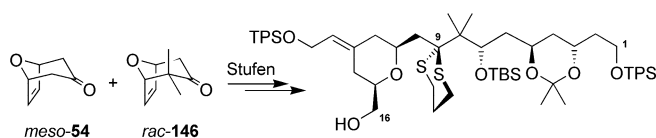
Schema 30. a) 1. Sml₂, *i*PrOH, THF, Rückfluss, 85%; 2. NaH, THF, BnBr, Rückfluss, 95%; b) 1. DIBAH, THF, –78 °C, 89%; 2. NaH, THF, BnBr, Rückfluss, 99%; c) 1. (–)-Ipc₂BH, THF, –25 → –10 °C, 7 d, 83%; 2. PCC, 4-Å-MS, NaOAc, CH₂Cl₂, RT, 97%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 83%; (+)-**130**: 39%, 96% *ee*; (–)-**131**: 44%, 89% *ee*; d) 1. (–)-Ipc₂BH, THF, –15 °C, 14 d, 98%; 2. PCC/SiO₂, CH₂Cl₂, RT, 96%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 85%; (–)-**132**: 47%, > 95% *ee*; (–)-**133**: 38%, 93% *ee*; e) 1. (+)-Ipc₂BH, THF, –25 → –10 °C, 7 d, 87%; 2. PCC, 4-Å-MS, NaOAc, CH₂Cl₂, RT, 98%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 83%; (+)-**131**: 47%, 91% *ee*; (–)-**130**: 40%, 94% *ee*; f) 1. (+)-Ipc₂BH, THF, –25 → –10 °C, 7 d, 82%; 2. PCC, 4-Å-MS, NaOAc, CH₂Cl₂, RT, 99%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 82%; (+)-**133**: 37%, 95% *ee*; (+)-**132**: 45%, 96% *ee*.



Scheme 31. a) MeOH, H₂SO₄, RT; b) 1,3-Propandithiol, TMSOTf, MeCN, -40 → -10 °C.



Scheme 32. a) 1. L-Selectride, THF, -78 °C, 98%; 2. BnBr, NaH, THF, Rückfluss, 98%; b) 1. (-)-Ipc₂BH, THF, -15 °C, 3 d, 92%; 2. PCC, CH₂Cl₂, RT, 96%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 87%; **148**: 47%, 96% ee; **149**: 40%, > 98% ee; c) 1. (+)-Ipc₂BH, Et₂O, -15 °C, 9 d, 87%; 2. PCC, CH₂Cl₂, RT, 84%; 3. mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 70%; **ent-149**: 24%, 96% ee; **ent-148**: 46%, 88% ee.



Scheme 33. Asymmetrische Synthese der C1-C16-Nordhälfte der Bryostatine.

getrennt wurden (Schema 32).^[77] Jede dieser vier charakteristischen Verbindungen ist ein wertvoller Baustein für die Naturstoffsynthese, was anhand enantioselektiver Synthesen von Segmenten des Pederins, der Auriside und (in Kombination mit dem Stambicyclus *meso*-**54**) der Bryostatine belegt wurde (Schema 33).^[46c]

Die Überführung racemischer monomethylierter [4+3]-Cycloadditionsprodukte in hoch enantiomerenangereicherte Bausteine wurde in der Synthese des C1-C16-Segments des antitumoralen Makrolids Lasonolid A,^[78] des C29-C37-Segments von Spongistatin 1^[79] und des C14-C24-Segments des in der G1-Phase arretierenden (-)-Ratjadons angewendet.^[80]

5. Zusammenfassung

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one haben sich als vielseitige chirale Bausteine bewährt, die nicht aus der Aldolchemie hervorgehen. Ihre stereochemischen Besonderheiten und ihre Vielseitigkeit wurden in der Synthese von Polyketiden, (Desoxy)-C-Glycosiden und anderen Naturstoffen genutzt. Enantioselektive [4+3]-Cycloadditionsmethoden und enantioselektive Desymmetrisierungsverfahren für *meso*-konfigurierte Oxabicyclen erweitern das Syntheserepertoire der Organischen Chemie. Zusätzlich wurde die Racemic-Switch-Operation zur Erzeugung stereochemischer Diversität und zur zielgerichteten Synthese individueller Stereoisomere entwickelt und angewendet. Syntheseeziele mit ständig zunehmender Komplexität sind in erreichbare Nähe gerückt. Cyclische Allylkationen mittlerer und großer Ringe bieten eine Route zu komplexen molekularen Gerüsten mit dynamisch-konformativen Wechseln.^[14] Weiterführende Studien

könnten asymmetrische Cycloadditionen unkonventioneller Allylkationen-Äquivalente umfassen, wie sie z. B. aus 3-Alkoxy-2-oxo-3-alkennitrilen^[81] durch Einsatz chiraler Lewis-Säuren gebildet werden könnten. Ebenfalls von Interesse wäre die Desymmetrisierung von *meso*-konfigurierten [4+3]-Cycloadditionsprodukten unter Verwendung chiraler Kreuzmetathesekatalysatoren.^[82]

Lohnend sind nicht nur die synthetischen Aspekte, sondern ebenso auch die Analyse der facettenreichen mechanistischen Details. Zentrale Aspekte in diesen Cycloadditionen höherer Ordnung betreffen die HOMO-LUMO-Anpassung, die Feinabstimmung der Elektrophilie und der versteckten Nucleophilie der Terminatorgruppe sowie die Selbstorganisation bei Mehrkomponentenübergangszuständen mit Entropieverlust.

Der Korrespondenzautor dankt all seinen Mitarbeitern für ihre Forschungsbeiträge und ihren Enthusiasmus. Die Forschungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Science Research Council in England, dem von der American Chemical Society verwalteten Petroleum Research Fund, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Volkswagen Stiftung unterstützt.

Eingegangen am 5. August 2003 [A622]

Übersetzt von Dipl.-Chem. Martin Seidel, Hannover

- [1] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- [2] a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; b) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357–389; c) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- [3] A. Yanagisawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2000**, Kap. 27.
- [4] a) M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208–12209; b) M. E. Jung, B. Hoffmann, B. Rausch, J.-M. Contreras, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3159–3161.
- [5] J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2128–2131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082–2085.
- [6] a) K. A. Jørgensen in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Kap. 4, S. 151–185; b) K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3185–3187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059–3061.
- [7] Der Terminus „[4+3]-Cycloaddition“ wird als Kurzform für „[C₄(4π) + C₃(2π)]-Cycloaddition“ verwendet.
- [8] a) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877–894; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819–835; b) R. Noyori, Y. Hayakawa, *Org. React.* **1983**, *29*, 163–344; c) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29–48; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1–19; d) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611–4659; e) J. H. Rigby, F. C. Pigge, *Org. React.* **1997**, *51*, 351–478; f) A. El-Wareth, A. O. Sarhan, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 827–844; g) M. Harmata, P. Rashatasakhon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2371–2395; h) H. M. R. Hoffmann, D. R. Joy, *J. Chem. Soc. B* **1968**, 1182–1186.
- [9] a) M. Lautens, *Synlett* **1993**, 177–185; b) S. Woo, B. A. Keay, *Synthesis* **1996**, 669–686; c) P. Chiu, M. Lautens, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1–85.
- [10] Eine ausgezeichnete Übersicht zur enantioselektiven Desymmetrisierung: M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784; siehe auch: M. Anstiss, J. A. Holland, A. Nelson, J. R. Titchmarsh, *Synlett* **2003**, 1213–1220.
- [11] A. Köver, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831–6840.
- [12] H. M. R. Hoffmann, D. Wagner, R. Wartchow, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131–2139.
- [13] M. Lautens, R. Aspiotis, J. Colucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930–10931.
- [14] B_{cc} = wannenförmiger Oxacyclohexanring mit zwei äquatorialen Substituenten; C_{aa} = sesselförmiger Ring mit zwei axialen Substituenten. J. G. Vinter, H. M. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5466–5478; siehe auch: J. G. Vinter, H. M. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3051–3053.
- [15] Der Gebrauch von Diethylzink zur Erzeugung von Oxyallylkationen ausgehend von Polybromketonen wurde von Mann et al. eingeführt: a) J. Mann, L.-C. de Almeida Barbosa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 787–790; b) L.-C. de Almeida Barbosa, J. Mann, *Synthesis* **1996**, 31–33.
- [16] Ein ähnlicher Ansatz: E. Torres, Y. Chen, I. C. Kim, P. L. Fuchs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3232–3239; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3124–3131.
- [17] a) M. Lautens, T. A. Stammers, *Synlett* **2002**, 1993–2012; b) M. Lautens, O. de Frutos, T. A. Stammers, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8317–8321.
- [18] Bei S_N2'-Öffnungen von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen ist die Annäherung des eintretenden Nucleophils *syn* zur austretenden Etherbrücke sterisch und elektronisch begünstigt.
- [19] A. S. Kende, H. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353–3356.
- [20] Zu [4+3]-Cycloadditionen von Silylenolethern des 1,1-Dimethoxyacetons unter Einwirkung einer Lewis-Säure siehe: a) D. H. Murray, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109; b) S. Pierau, H. M. R. Hoffmann, *Synlett* **1999**, 213–215.
- [21] C. B. W. Stark, U. Eggert, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337–1339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1266–1268.
- [22] Experimente mit cyclischen C₂-symmetrischen Acetalen waren nicht erfolgreich, weil die Acetalspaltung drastischere Reaktionsbedingungen erfordert.
- [23] Im diastereomeren Übergangszustand, der zum Nebenprodukt **17** führt, zeigt der Methylsubstituent des chiralen Auxiliars in Richtung der Silylbrücke.
- [24] C. B. W. Stark, S. Pierau, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684–691.
- [25] H. Beck, C. B. W. Stark, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 883–886.
- [26] K. J. Hale, M. G. Hummersone, S. Manaviazar, M. Frigerio, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413–453.
- [27] C. B. W. Stark, Dissertation, Universität Hannover, **2000**.
- [28] S. Proemmel, Dissertation, Universität Hannover, **2001**. Zu früheren Ergebnissen unter Anwendung racemischer 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one siehe: a) J. Reinecke, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368–372; b) J. Wittenberg, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259–8262; c) S. Proemmel, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6199–6206.
- [29] Frühe Arbeiten zur Trialkylsilylmethylen-Terminatorgruppe in [4+3]-Cycloadditionen: a) H. M. R. Hoffmann, U. Eggert, U. Gibbels, K. Giesel, O. Koch, R. Lies, I. Rabe, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3899–3918; b) H. M. R. Hoffmann, R. Henning, O. R. Lalko, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 464–465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 442–443; c) H. M. R. Hoffmann, R. Henning, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2305–2308; d) H. M. R. Hoffmann, R. Henning, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 828–841; e) H. M. R. Hoffmann, A. Weber, R. J. Giguere, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3325–3329.

- [30] a) M. Harmata, D. E. Jones, M. Kahraman, U. Sharma, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1831–1834; b) M. Harmata, D. E. Jones, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1578–1579.
- [31] Ein mechanistisches Modell zur Erklärung der beobachteten facienalen Selektivität steht noch aus.
- [32] S. Y. Cho, J. C. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3394–3395; siehe auch Lit. [12].
- [33] a) H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7174–7175; b) C. Rameshkumar, H. Xiong, M. R. Tracey, C. R. Berry, L. J. Yao, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1339–1345.
- [34] H. Xiong, R. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4449–4453.
- [35] Das intermediäre Oxyvinyliminiumkation **35** ist mit der Iminiumspezies verwandt, die bei den von MacMillan et al. entwickelten organokatalytischen Diels-Alder- und 1,3-dipolaren Cycloadditionen auftritt: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–4244; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874–9875.
- [36] A. G. Myers, J. K. Barbay, *Org. Lett.* **2001**, 3, 425–428.
- [37] a) A. M. Montaña, P. M. Grima, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2017–2021; b) A. M. Montaña, P. M. Grima, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4769–4786.
- [38] Das chirale Sulfoxid **38** wurde ausgehend von Furan durch Metallierung an C2 mit *n*-Butyllithium, Transmetallierung mit MgBr₂ und anschließende Addition an (1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl-(S₃)-*p*-toluolsulfonat synthetisiert.
- [39] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058–2059.
- [40] H. Kim, C. Ziani-Cherif, J. Oh, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 792–793.
- [41] J. Oh, C. Ziani-Cherif, J.-R. Choi, J. K. Cha, *Org. Synth.* **2002**, 78, 212–219; siehe auch: H. M. R. Hoffmann in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 4591–4593.
- [42] M. Lautens, S. Ma, A. Yee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4185–4188.
- [43] Kaku et al. berichteten 1997, dass die enzymatische Desymmetrisierung des vom *meso*-konfigurierten Diol **51** abgeleiteten Bisacetats mithilfe der *Pseudomonas-fluorescence*-Lipase (PFL) ausführbar ist und das Monoacetat **52** in 72% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 96% liefert: H. Kaku, M. Tanaka, Y. Norimine, Y. Miyashita, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 195–201.
- [44] Die Synthese des oxabicyclischen Stammketons *meso*-**54** kann im 0.5-mol-Maßstab durch Umsetzung von 1,1,3,3-Tetrabromaceton mit Furan nach dem Triethylborat-Zn/Cu-Protokoll^[53c] ausgeführt werden und ergibt 31–35 g eines farblosen stabilen Feststoffs.
- [45] T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, U. T. Bornscheuer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2889–2900.
- [46] a) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695–7698; b) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Commun.* **1996**, 2637–2638; c) A. Vakalopoulos, T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 929–932.
- [47] Siehe z.B. die enzymatische kinetische Racematspaltung eines racemischen oxabicyclischen Dimers, hergestellt durch Bis-[4+3]-Cycloaddition mit 2,2-Methylenfuran unter Verwendung von *Candida-cyclindracea*-Lipase (CCL): a) A. G. Csáky, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4935–4944; b) S. Gerber-Lemaire, P. Vogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 6, 2959–2963.
- [48] A. J. Carnell, S. A. Swain, J. F. Bickley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8633–8636.
- [49] a) B. J. Bunn, P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1993**, 49, 207–218; b) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 533–534; c) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Synlett* **1991**, 321–323.
- [50] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654.
- [51] I. Stohrer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1992**, 48, 6021–6032.
- [52] a) P. Coggins, S. Gaur, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1545–1548; b) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, Z. Spavold, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3113–3116.
- [53] a) I. Rose, Dissertation, Universität Hannover, **1997**; b) M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001–1004; c) H. Kim, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2195–2201.
- [54] H. M. R. Hoffmann, R. Dunkel, M. Mentzel, H. Reuter, C. B. W. Stark, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4771–4789.
- [55] In den späteren Stufen der Synthese wurden racemische, aber diastereomerenreine Substrate genutzt.
- [56] Das oxabicyclische Keton **86** ist durch eine [4+3]-Cycloaddition von 2,4-Dibrom-3-propanon an Furan unter Verwendung von Cu/NaI als reduzierendem und aktivierendem Reagens zugänglich: M. R. Ashcroft, H. M. R. Hoffmann, *Org. Synth.* **1978**, 58, 17–24. Andere Syntheseprotokolle verwenden 2,4-Iod-3-propanon in Verbindung mit einem Zn/Cu-Paar unter Ultraschallbedingungen oder 2-Chlorpentan-3-on mit Et₃N in Wasser: a) A. M. Montaña, P. M. Grima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7809–7813; b) M. Lautens, G. Bouchain, *Org. Synth.* **2002**, 79, 251–256.
- [57] a) K. W. Hunt, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, 4, 245–248; b) K. W. Hunt, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2001**, 3, 481–484.
- [58] Grieco dokumentierte den beschleunigenden Effekt von LiClO₄/Et₂O-Lösungsmittelgemischen auf einige organische Reaktionen (z. B. Diels-Alder-Cycloadditionen): U. Schmid, H. Waldmann in *Organic Synthesis Highlights III* (Hrsg.: J. Mulzer, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 205.
- [59] J. S. Yadav, C. Srinivas Rao, S. Chandrasekhar, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717–7770; zur Synthese des racemischen C21-C27-Segments siehe: A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, V. Vidyasagar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 55–56.
- [60] T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Commun.* **1996**, 1931–1932; siehe auch: M. Lautens, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727–1730.
- [61] A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 177–180.
- [62] R. Dunkel, M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14929–14936.
- [63] a) O. Gaertzen, A. M. Misske, P. Wolbers, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6359–6363. b) O. Gaertzen, A. M. Misske, P. Wolbers, H. M. R. Hoffmann, *Synlett* **1999**, 1041–1044.
- [64] M.-E. Schwenter, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4091–4103.
- [65] M. Lautens, C. Gajda, P. Chiu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1193–1194.
- [66] M. Lautens, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11090–11091.
- [67] a) M. Lautens, S. Hiebert, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1971–1973; b) M. Lautens, J.-L. Renaud, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1804–1805.
- [68] M. Lautens, S. Hiebert, J.-L. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6834–6839.
- [69] M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1879–1882.
- [70] A. M. Misske, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3313–3320.
- [71] Siehe Lit. [74] zur Synthese von *rac*-**127**.

- [72] Erst kürzlich wurden Hodgkinsin und Hodgkinsin B, zwei Stereoisomere der Polypyrrolidinindolinalkaloide, ausgehend von einer racemischen Vorstufe durch stereoselektive, ligandenkontrollierte Heck-Cyclisierung synthetisiert: J. J. Kodanko, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2632–2635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2528–2531.
- [73] L. O. Haustedt, I. V. Hartung, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2815–2820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2711–2716.
- [74] A. M. Misske, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315–4324.
- [75] I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *6*, 2193–3308.
- [76] Das oxabicyclische Keton *rac*-**150** wird leicht in einem 40-g-Ansatz unter Anwendung des LiClO₄/Et₃N-Protokolls erhalten: R. Herter, B. Föhlisch, *Synthesis* **1982**, 976–979. Die enzymatische kinetische Racematspaltungen des vom Keton **150** abgeleiteten äquatorialen C3-Acetats ist mit der *Porcine-pancreas*-Lipase durchführbar: I. Stohrer, Dissertation, Universität Hannover, **1992**.
- [77] A. Vakalopoulos, R. Smits, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538–1545.
- [78] a) H. Beck, H. M. R. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991–2995; b) M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001–1004.
- [79] R. Dunkel, J. Treu, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1539–1549.
- [80] P. M. Schaefer, Dissertation, Universität Hannover, **2001**.
- [81] H. M. R. Hoffmann, K. Giesel, R. Lies, Z. M. Ismail, *Synthesis* **1986**, 548–550.
- [82] a) L. C. Usher, M. Estrella-Jimenez, I. Ghiviriga, D. L. Wright, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4742–4744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4560–4562; b) D. L. Wright, L. C. Usher, M. Estrella-Jimenez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4275–4277; c) H. Katayama, H. Urushima, T. Nishioka, C. Wada, M. Nagao, F. Ozawa, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4687–4689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4513–4515.