

Syntheseplanung**Strategien zur Erforschung neuer Reaktionen**

Teruaki Mukaiyama*

Stichwörter:

Aldolreaktionen · Glycosylierungen ·

Nucleophile Substitutionen ·

Oxidationen · Synthese-

methoden

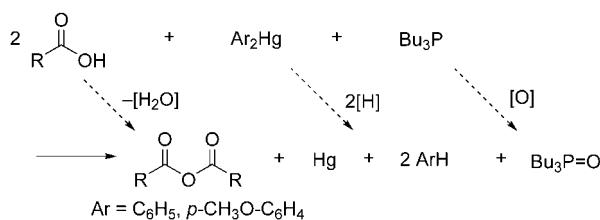
**oxidativ-reduktive
Kondensationen****Veresterungen
Oxidationen****Aldolreaktionen
Borenolate
Silylenolate****Lewis-Säuren
Lewis-Basen****Taxol****Glycosylierungen****Glycosylfluorid**

Dieser Aufsatz beschreibt anhand konkreter Beispiele die grundlegenden Konzepte, die sich in unserer Arbeitsgruppe über viele Jahre auf der Suche nach neuen chemischen Reaktionen bewährt haben. Unsere Strategie ist es, drei oder vier Themen gleichzeitig aufzugreifen, da wir es für wichtig erachten, möglichst viele Ergebnisse zu sammeln. Diese können zunächst ohne Bezug zueinander sein, sich aber später zu einer umfassenden Hypothese vereinigen. Drei Fallbeispiele aus unserer Forschung seien genannt: die 1960 entwickelte „oxidativ-reduktive Kondensation“, die 40 Jahre später zum Einsatz von Verbindungen vom Typ Ph_2POR als Reduktionsmittel führte; die „Aldolreaktion mit TiCl_4 “ von 1973, aus der die heutige basenvermittelte Aldolreaktion entwickelt wurde; die „Glycosylierung durch Fluorzucker“ von 1984, die seit kurzem für stereokontrollierte Glycosylierungen genutzt wird. Wie wir erkennen werden, vermittelt der kritische Rückblick auf geleistete Forschungen oft die Entwicklung neuer Ideen.

1. Oxidativ-reduktive Kondensationen

1.1. Einführung

Das grundlegende Konzept der oxidativ-reduktiven Kondensation besteht darin, mit einer Kombination aus schwachem Reduktionsmittel und schwachem Oxidationsmittel H_2O in Form von $2[\text{H}]$ und $[\text{O}]$ aus einem Substrat zu entfernen. Charakteristischerweise verlaufen diese Reaktionen unter milden und neutralen Bedingungen, ohne Zusatz von Säuren oder Basen. Über das erste Beispiel dieses Kondensationstyps hatten wir 1963 in Zusammenhang mit Acylierungsreaktionen berichtet.^[1] Die Umsetzung von Diphenyl- oder Bis(*p*-methoxyphenyl)quecksilber mit Tri-*n*-butylphosphoran mit 2 Äquivalenten einer Carbonsäure führt in hoher Ausbeute zu den entsprechenden Säureanhydriden, daneben entstehen Quecksilber und Tri-*n*-butylphosphinoxid (Schema 1).^[1] Unter Einwirkung eines Wasserstoffacceptors



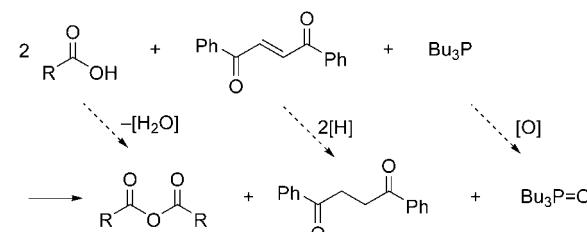
Schema 1. Prinzip der oxidativ-reduktiven Kondensation von Carbonsäuren zu Carbonsäureanhydriden in Gegenwart von Diarylquecksilber und Tri-*n*-butylphosphoran.

(Diarylquecksilber) und eines Sauerstoffacceptors (Tri-*n*-butylphosphoran) kondensieren in dieser Reaktion zwei Carbonsäuremoleküle zum Anhydrid. Eine ähnliche dehydratisierende Kondensation von Säuren gelang, wenn Tributylphosphoran und eine konjugierte Dicarbonylverbindung wie *trans*-1,2-Dibenzoylethen als Acceptoren eingesetzt wurden (Schema 2).^[2]

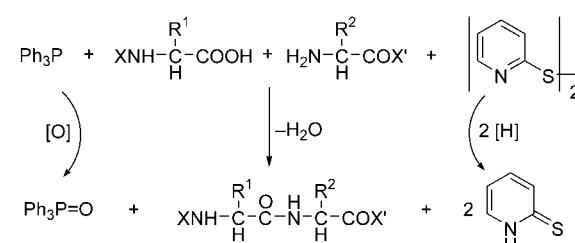
Aus dem Inhalt

1. Oxidativ-reduktive Kondensationen	5709
2. Gekreuzte Aldolreaktionen mit Bor- und Silylenolat-Zwischenstufen	5716
3. Stereoselektive Glycosylierung mit Glycosylfluoriden	5725
4. Abschließende Bemerkungen	5729

Weiterhin wurde gezeigt, dass Bz-L-Leu-OH (Bz = Benzoyl) mit H-Gly-OEt in Gegenwart von Triphenylphosphoran (Reduktionsmittel) und Di(2-pyridyl)disulfid (Oxidationsmittel) in hoher Ausbeute in Bz-L-Leu-Gly-OEt überführt wird (Schema 3).^[3] Corey et al. entwickelten eine effiziente Methode zur Synthese von makrocyclischen Lactonen, bei der Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart von Triphenylphosphoran und Di(2-pyridyl)disulfid umgesetzt werden [Gl. (1); THP = Tetrahydropyran-2-yl, py = Pyridyl].^[3b] Diese Methode eignet sich besonders zum Aufbau von mittleren bis großen Ringen



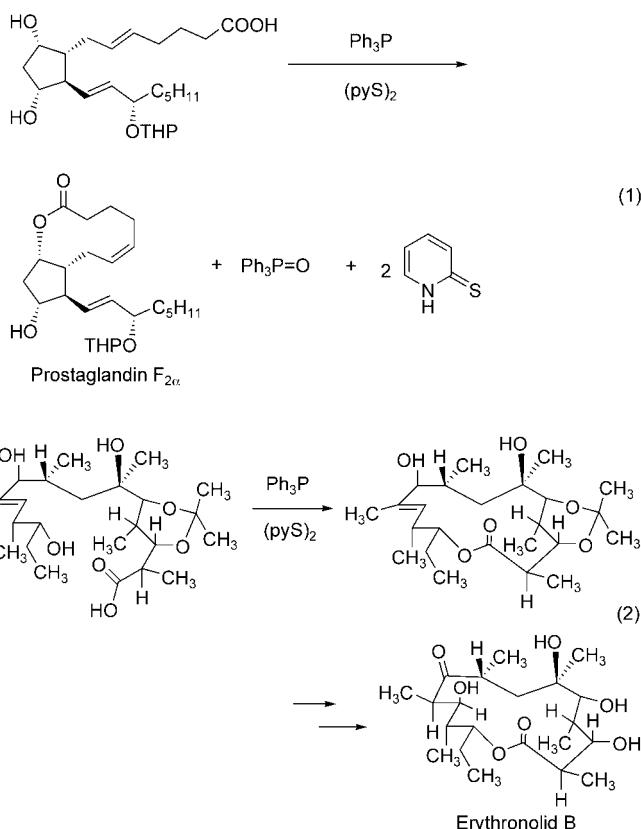
Schema 2. Oxidativ-reduktive Kondensation in Gegenwart einer konjugierten Dicarbonylverbindung als Oxidationsmittel.



Schema 3. Oxidativ-reduktive Kondensation zweier Aminosäurederivate in Gegenwart eines Disulfids als Oxidationsmittel.

[*] Prof. T. Mukaiyama
Center for Basic Research
The Kitasato Institute
6-15-5 (TCI), Toshima, Kita-ku, Tokyo 114-0003 (Japan)
Fax: (+81) 3-3911-3111
E-mail: mukaiyam@abeam.ocn.ne.jp

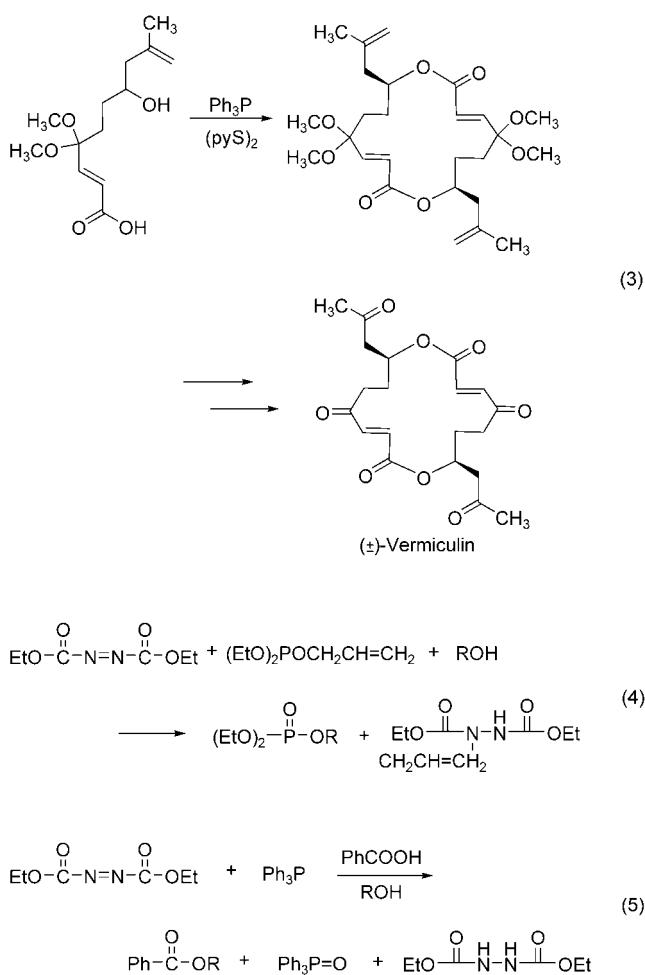
(7–16,^[3c] 12–21^[3d]) und ist bei der Synthese mehrerer bedeutender makrocyclischer Zielverbindungen einschließlich Monensin,^[3b] Erythronolid B [Gl. (2)],^[3e] (±)-11-Hydroxy-*trans*-8-dodecensäurelacton,^[3f] (±)-Vermiculin [Gl. (3)],^[3g] Entrobactin^[3h] und Prostaglandinen angewendet worden.^[3b,i]



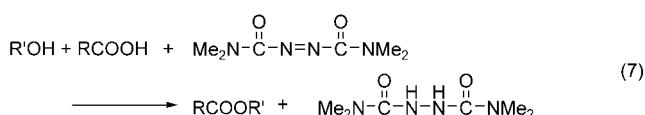
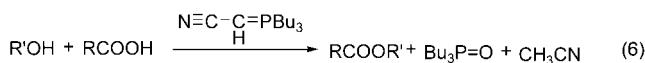
Ähnlich gelang es 1967, Phosphorsäureester durch Verwendung von Allyldiethylphosphit und Diethylazodicarboxylat (DEAD) in Gegenwart von Alkoholen herzustellen [Gl. (4)].^[4] Mitsunobu, ein ehemaliger Student meiner Arbeitsgruppe, entwickelte später dieses Konzept durch Verwendung einer Kombination von Triphenylphosphan und DEAD zu einer leistungsfähigen Alkylierungsmethode (Mitsunobu-Reaktion) [Gl. (5)].^[5] Shi et al. verwendeten diese Methode zur stereospezifischen Synthese chiraler ter-



Teruaki Mukaiyama, geboren 1927, erlangte 1948 den B.Sc. am Tokyo Institute of Technology (TIT) und promovierte 1957 an der University of Tokyo. Ab 1953 war er Assistent Professor zunächst an der Gakushuin University und ab 1958 am TIT, 1963 wurde er zum Full Professor am TIT ernannt. 1974 wechselte er an die University of Tokyo und 1987 an die Science University of Tokyo. Seit 2002 ist er Professor am Kitasato Institute, außerdem ist er Emeritus an der University of Tokyo, dem TIT und an der Science University of Tokyo. Er erhielt zahlreiche bedeutende Auszeichnungen und ist Mitglied der Japan Academy sowie der wissenschaftlichen Akademien von Frankreich und Polen.

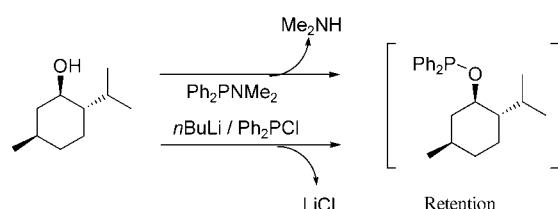


tiärer Alkylarylether. Die Reaktionen verlaufen unter vollständiger Inversion der Konfiguration und mit etwa 50% chemischer Ausbeute.^[6] Tsunoda et al. berichteten über eine Alkylierung, in der Alkohole und Cyanmethylentributylphosphoran [Gl. (6)]^[7] oder das ähnlich wirkende *N,N,N',N'*-Tetramethylazodicarboxamid (TMAD) eingesetzt werden [Gl. (7)].^[7]



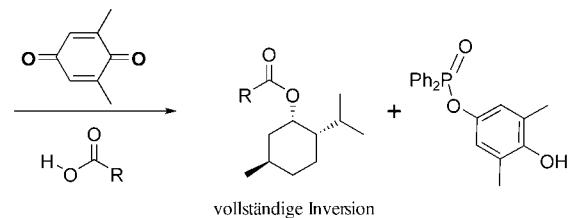
Seit der erstmaligen Beschreibung der Reaktion gilt unser Interesse der Suche nach neuen Kombinationen aus schwachem Reduktions- und Oxidationsmittel für diese oxidativ-reduktive Kondensation. Lange versuchten wir, Chinonverbindungen als wirksame Oxidationsmittel einzusetzen, jedoch waren diese Experimente bis heute nicht erfolgreich. Wir nahmen dann an, dass eine Kombination von Alkoxydiphenylphosphan mit milden Oxidationsmitteln wie Chinon das

Phosphoniumsalz als Schlüsselintermediat leichter liefern sollte als Triphenylphosphan, da Alkoxydiphenylphosphan stärker reduzierend wirkt. Das vorab durch Einführung einer Alkoxygruppe in eine dreiwertige Phosphorverbindung gebildete Alkoxydiphenylphosphan erwies sich tatsächlich als wirksamer bei der Bildung des Alkoxyphosphoniumsalzes.

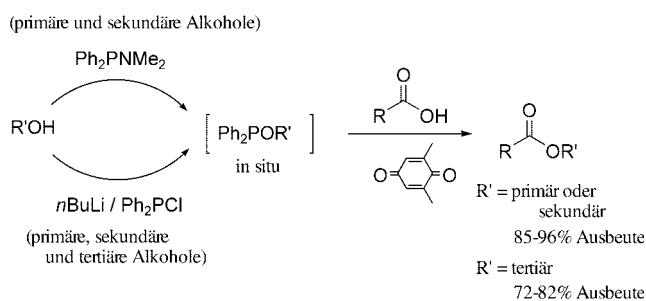


1.2. *tert*-Alkylcarboxylate aus chiralen *tert*-Alkoholen unter Inversion der Konfiguration

Durch oxidativ-reduktive Kondensation in Gegenwart von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon und Alkoxydiphenylphosphanen, die *in situ* aus Alkoholen und Chlordiphenylphosphan entstehen, können Alkylcarboxylate aus den entsprechenden Alkoholen und Carbonsäuren in hohen Ausbeuten in einem Eintopfverfahren unter neutralen und milden Bedingungen synthetisiert werden (Schema 4).^[8] Ähnlich verläuft die Ver-



Schema 5. Veresterung von Carbonsäuren mit sekundären Alkoholen am Beispiel von L-Menthol.

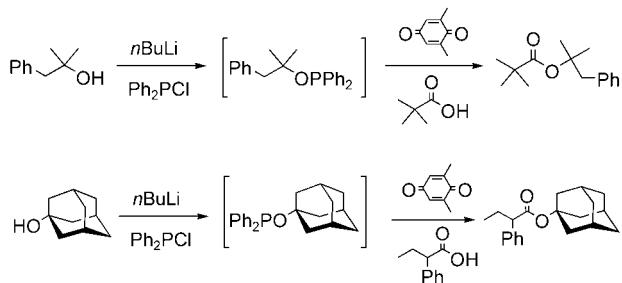


Schema 4. Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen durch oxidativ-reduktive Kondensation.

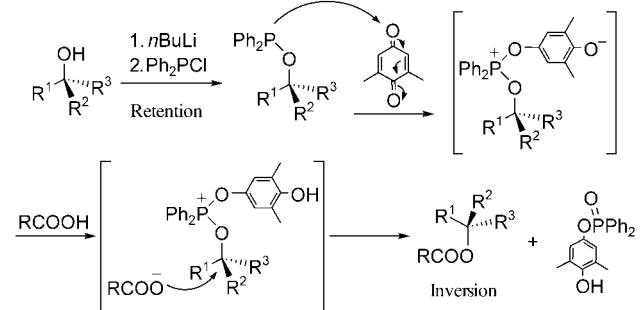
esterung von sekundären Alkoholen in hoher Ausbeute unter vollständiger Inversion der Konfiguration am OH-Kohlenstoffatom. Beispielsweise lieferten Benzoesäure und L-Menthol das entsprechende Alkylcarboxylat in 86 % Ausbeute mit vollständiger Inversion der Konfiguration (Schema 5).^[8]

Es wurde gefunden, dass mehrere Carbonsäuren mit *in situ* erzeugten *tertiären* Alkoxydiphenylphosphanen sehr bereitwillig reagieren; zum Beispiel ergaben 2,2-Dimethyl-propionsäure und 2-Methyl-1-phenylpropan-2-ol oder 2-Phenylbuttersäure und Adamantan-1-ol die entsprechenden *tert*-Alkylcarboxylate in 85 bis 96 % Ausbeute (Schema 6).^[8] Der stereochemische Verlauf dieser oxidativ-reduktiven Veresterrungen wurde untersucht, und es wurde nachgewiesen, dass die Reaktionen unter nahezu vollständiger Inversion der Konfiguration verlaufen (Schema 7).^[9] Bei dieser Synthese wird zunächst der Alkohol in den Diphenylphosphinitester überführt, der anschließend mit 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon und einer Carbonsäure umgesetzt wird.

Die Kondensationen von Carbonsäuren mit chiralen *tertiären* Alkoholen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Veresterungen der Carbonsäuren verliefen glatt bei Raumtemperatur in Dichlormethan und lieferten die entsprechenden *tert*-Alkylcarboxylate in guten Ausbeuten mit fast voll-

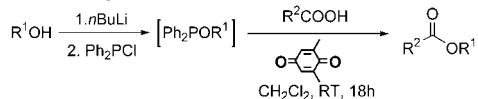


Schema 6. Veresterung von sperrigen sekundären oder *tertiären* Carbonsäuren mit sperrigen *tertiären* Alkoholen.



Schema 7. Synthese von *tert*-Alkylcarboxylaten aus chiralen *tertiären* Alkoholen unter Inversion der Konfiguration durch oxidativ-reduktive Kondensation unter Verwendung von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon.

ständiger Inversion der Konfiguration. Dagegen wurde aus Adamantan-1-ol und Benzoesäure in Dichlormethan nach 15 Stunden unter Rückfluss der entsprechende Ester in 83 % Ausbeute unter Retention der Konfiguration erhalten. Mit Benzoesäure oder *p*-Methoxybenzoesäure, die eine elektro-nenschiebende Gruppe enthält, führten die Veresterungen von chiralen *tertiären* Alkoholen innerhalb von 18 h bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten (81–90 %) unter fast vollständiger Inversion der Konfiguration (98 bis > 99 %) zu

Tabelle 1: Veresterung von Carbonsäuren mit chiralen tertiären Alkoholen.


Nr.	R ¹ OH ^[c]	R/S ^[d]	R ²	Ausb. [%]	R/S ^[e]	Inversion [%]
1 ^[a]		—	Ph	83	—	—
2 ^[a]		86:14	Ph	78	16:84	98
3 ^[a]		86:14	PhCH ₂ CH ₂	76	66:34	40
4		—	Ph	85	7:93	98
5		95:5	p-MeOC ₆ H ₄	86	5:95	>99
6		—	p-ClC ₆ H ₄	83	20:80	84
7		—	PhCH ₂ CH ₂	76	24:76	80
8		2:98	Ph	90	98:2	>99
9		—	p-MeOC ₆ H ₄	88	98:2	>99
10		—	p-ClC ₆ H ₄	86	70:30	71
11		—	PhCH ₂ CH ₂	86	69:31	70
12		1:99	Ph	86	99:1	>99
13		91:9	Ph	83	9:91	>99
14		22:78	Ph	81	77:23	99
15 ^[b]		—	Ph	n.b.		

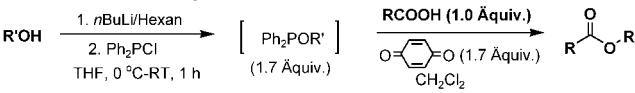
[a] Das Reaktionsgemisch wurde 15 h zum Rückfluss erhitzt. [b] Es wurde das entsprechende Olefin in 81% Ausbeute erhalten. [c] Nr. 2–7: (–)-Terpinen-4-ol und (–)-Linalool wurden von Acros bzw. Fluka bezogen; Nr. 8–15: die chiralen Alkohole wurden nach dem Verfahren von Walsh hergestellt. [d] Das Enantiomerenverhältnis der tertiären Alkohole wurde nach Veresterung mit den Carbonsäurechloriden bestimmt.

den Alkylcarboxylaten (Tabelle 1, Nr. 4–5, 8–9 und 12–14). Mit aliphatischen Carbonsäuren oder *p*-Chlorbenzoësäure, die eine elektronenziehende Gruppe enthält, entstehen die Ester hingegen in nur 76–86 % Ausbeute mit 70–84 % Inversion (Tabelle 1, Nr. 6–7 und 10–11). Erhitzen einer Lösung von (–)-Terpinen-4-ol und Benzoesäure oder 3-Phenylpropionsäure in Dichlormethan unter Rückfluss lieferte nach 15 h die entsprechenden Ester in 78 % Ausbeute bei 98 % Inversion bzw. 76 % Ausbeute bei 40 % Inversion (Tabelle 1, Nr. 2 und 3). 2-(4-Methoxyphenyl)butan-2-ol reagierte in 81 % Ausbeute zum Olefin, wobei der gewünschte Ester nicht nachzuweisen war (Tabelle 1, Nr. 15).

Demnach ist die oxidativ-reduktive Kondensation unter Verwendung von in situ hergestellten Alkoxydiphenylphosphanen (d.h. Diphenylphosphinitestern) mit 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon und Carbonsäuren eine neue und effiziente Methode zur Herstellung von *tert*-Alkylcarboxylaten aus chiralen tertiären Alkoholen unter Inversion der Konfiguration am asymmetrischen OH-Kohlenstoffatom.

1.3. Primäre, sekundäre und tertiäre Alkylcarboxylate aus Alkoholen und Carbonsäuren

Um eine praktische und zweckmäßige Synthese einzuführen, wurde die Kondensation mit dem leicht erhältlichen 1,4-Benzochinon anstelle des oben erwähnten 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinons untersucht. Die gewünschten Alkylcarboxylate wurden in guten bis hohen Ausbeuten durch die kombinierte Anwendung von 1.7 Äquivalenten Alkoxydiphenylphosphanen (mit primären oder mit sperrigen sekundären oder tertiären Alkoxygruppen), 1.7 Äquivalenten 1,4-Benzochinon und einer Carbonsäure erhalten.^[10] Außerdem bildeten sich im Fall der chiralen sekundären oder tertiären Alkohole die entsprechenden Carboxylate unter Inversion der Konfiguration in hoher optischer Reinheit und chemischer Ausbeute. Veresterungen von in situ gebildeten Alkoxydiphenylphosphanen mit diversen Carbonsäuren wurden unter den in Tabelle 2 genannten Bedingungen untersucht. Die Benzylierungen von Benzoesäure-Derivaten, die elektronenliefernde oder elektronenziehende Gruppen tragen,

Tabelle 2: Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen.


Nr.	R'OH	RCOOH	t [h]	Ausb. [%]	Ausb. [%] ^[a]
1	BnOH	PhCOOH	1	98	98
2	—	p-MeO-C ₆ H ₄ COOH	1	95	95
3	—	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ COOH	1	96	95
4	—	PhCH ₂ CH ₂ COOH	1	92	93
5	—	PhCH=CHCOOH	1	98	92
6	—	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	1	90	93
7	p-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ OH	PhCOOH	1	93	91
8	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	PhCOOH	1	90	88
9		PhCOOH	3	90	94
10 ^[b]		PhCOOH	3	91 (>99.9%)	86 (>99.9%)
11 ^[b]		p-NO ₂ -C ₆ H ₄ COOH	3	96 (>99.9%)	95 (>99.9%)
12		PhCOOH	15	75	69
13			15	95	96
14			15	95	96
15 ^[b]		PhCOOH	15	95 (>99%)	96 (>99.9%)

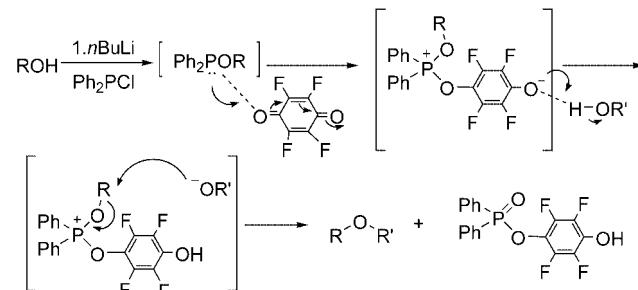
[a] Siehe Lit. [5d]: Veresterungen von Carbonsäuren mit Alkoholen unter Verwendung von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon. (Alkohole: 1.1–1.2 Äquiv., Carbonsäuren: 1.0 Äquiv., 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon: 1.0 Äquiv.). [b] In Klammern: Ausbeute bezüglich Inversion.

sowie von gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Carbonsäuren verließen unter milden Bedingungen glatt in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Benzylcarboxylaten (Tabelle 2, Nr. 1–6). Mit einem primären Alkohol wie *n*-Butanol, einem aromatischen Alkohol mit elektronenlieferndem Substituenten wie *p*-Methoxybenzylalkohol oder einem sekundären Alkohol wie Diphenylmethanol wurden mit Benzoesäure nach 1–3 h die entsprechenden Ester in hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 2, Nr. 7–9). Ähnlich führte die Reaktion von *tert*-Butylalkohol mit Benzoesäure unter den gleichen Bedingungen in 75 % Ausbeute zum gewünschten Ester (Tabelle 2, Nr. 12). Die Kondensationen von tertiären Alkoholen mit Carbonsäuren, z. B. von Adamantan-1-ol mit 2-Phenylbuttersäure und 1-Methylcyclopentanol mit Triphenylessigsäure, verließen ebenfalls glatt und ergaben die entsprechenden Carboxylate in ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 2, Nr. 13 und 14). Zudem war zu beobachten, dass die entsprechenden Alkylcarboxylate in sehr guten Ausbeuten unter vollständiger Inversion der Konfiguration erhalten wurden, wenn ein chiraler sekundärer Alkohol wie L-Menthol verwendet wurde (Tabelle 2, Nr. 10 und 11). Bei einem chiralen tertiären Alkohol wie (*S*)-2-Phenylbutan-2-ol wurde der entsprechende Ester mit 95 % Ausbeute und 99 % Inversion erhalten.

1.4. Symmetrische oder unsymmetrische Ether durch oxidativ-reduktive Kondensation

Die O-Alkylierung von 2.0 Äquivalenten 2-Phenylethanol in Dichlormethan mit 1.0 Äquivalent 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon und 1.0 Äquivalent Benzoyldiphenylphosphan (in situ aus *n*BuLi-behandeltem Benzylalkohol und Chlordiphenylphosphan gebildet) wurde untersucht, der gewünschte Ether wurde jedoch nicht erhalten (Schema 8). Es wurde angenommen, dass sich ein intermediäres Phosphoni-

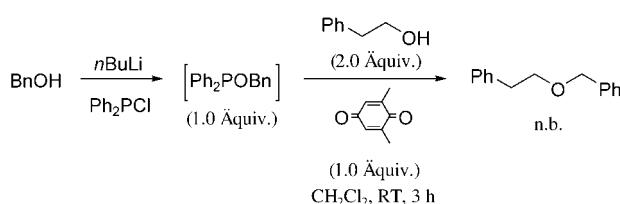
Betracht gezogen und dessen Reaktion mit Alkoholen und Alkoxydiphenylphosphanen (in situ aus *n*BuLi-behandelten Alkoholen und Chlordiphenylphosphanen gebildet) untersucht. Es zeigte sich, dass das intermediäre Phosphoniumsalz nach Abstraktion eines Protons von einem Alkoholmolekül tatsächlich leicht die erforderliche pentavalente Phosphorverbindung bildet. Die entsprechenden symmetrischen oder unsymmetrischen Ether sind so in guten bis sehr guten Ausbeuten ausgehend von zwei freien Alkoholen zugänglich (Schema 9).^[11] Beispielsweise entstehen die symmetrischen



Schema 9. Synthese symmetrischer oder unsymmetrischer Ether durch oxidativ-reduktive Kondensation unter Verwendung von Tetrafluor-1,4-benzochinon.

oder unsymmetrischen Ether in guten bis sehr guten Ausbeuten, wenn Benzylalkohole mit elektronenliefernden oder elektronenziehenden Gruppen und primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole eingesetzt werden (Tabelle 3, Nr. 1–5). Die Veretherung von sperrigen Alkoxydiphenylphosphanen, die in situ durch Behandlung von sekundären oder tertiären Alkoholen mit *n*BuLi erzeugt wurden, mit 2-Phenylethanol oder 1,1-Dimethyl-2-phenylpropanol gelang problemlos und ergab nach 3 h bei Raumtemperatur die entsprechenden unsymmetrischen Ether in hohen Ausbeuten (Tabelle 3, Nr. 6 und 7).

Bei der Umsetzung von Alkoxydiphenylphosphanen, die in situ aus *n*BuLi und *p*-Methoxybenzylalkohol erzeugt wurden, mit Alkoholen, die eine Hydroxygruppe in α -Position zu einer Esterfunktion tragen (z. B. (*R*)-(*–*)-Mandelsäuremethylester), entsteht der gewünschte Ether in 83 % Ausbeute ohne Racemisierung. Wurde zunächst der (*R*)-(*–*)-Mandelsäuremethylester in situ mit *n*BuLi zum Alkoxydiphenylphosphan umgesetzt und anschließend *p*-Methoxybenzylalkohol zugegeben, entstand unter den gleichen Bedingungen der Ether in 89 % Ausbeute und mit 95 % Inversion (Tabelle 3, Nr. 8 und 9). Damit standen brauchbare Methoden zur Veretherung chiraler Alkohole zur Verfügung, wobei der stereochemische Verlauf über die Wahl der Ausgangsverbindungen gesteuert werden kann: So führt die Umsetzung von chiralem Alkoxydiphenylphosphan mit achiralem Alkohol unter Inversion der Konfiguration zum Ether, während die Reaktion von achiralem Alkoxydiphenylphosphan mit chiralem Alkohol den Ether unter Retention der Konfiguration liefert.



Schema 8. Veretherung von 2-Phenylethanol mit BnOH.

umsalz gebildet hatte, da zuvor unter Verwendung von Oxidationsmitteln wie 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon eine Alkoxygruppe in ein Phosphan eingeführt wurde. Es schien jedoch, dass das intermediäre Phosphoniumsalz nach Abstraktion eines Protons von einem Alkoholmolekül nicht in die für den Reaktionsverlauf erforderliche pentavalente Phosphorverbindung umgewandelt wurde. Um den Anwendungsbereich der oxidativ-reduktiven Kondensation auf diese Etherbildung auszudehnen, wurde deshalb das stärkere Oxidationsmittel Fluoranol (Tetrafluor-1,4-benzochinon) in

Tabelle 3: Veretherung von Alkoholen mit Alkoxydiphenylphosphanen (in situ aus Alkoholen, Ph_2PCl und $n\text{BuLi}$ gebildet) unter Verwendung von Fluorani.

Nr.	ROH	R'OH	Produkt	Ausb. [%]
1				90
2				94
3				92
4				94
5				75
6				90
7				92
8 ^[a]				83
9 ^[b]				89

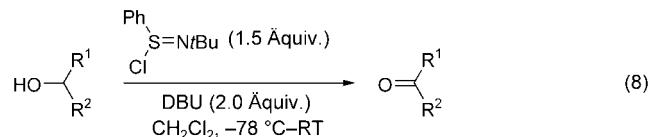
[a] 1.0 Äquivalent Fluorani wurde verwendet. Gemäß HPLC-Analyse (Daicel Chiralcel OD) war keine Racemisierung festzustellen. [b] Der Ether wurde mit 95 % Inversion erhalten.

1.5. Oxidationen mit Organoschwefelverbindungen

Zweiwertige Schwefelverbindungen treten in Form dreier relativ stabiler Spezies in unterschiedlichen Ladungszuständen auf (Thiolat RS^- , Sulfenylradikal RS^\cdot und Sulfenylkation RS^+). Gegenseitige Umwandlungen zwischen diesen Spezies finden verhältnismäßig leicht statt und sind voraussichtlich an Oxidations- und Reduktionsvorgängen beteiligt. Darauf aufbauend wurde 1970 eine Sulfenylierung von Carbonylverbindungen unter Verwendung von Sulfenamiden als Sulfenylierungsreagentien entwickelt.^[12] Später wurden dann Schwefel-Bor-Verbindungen in gekreuzten Aldolreaktionen (1971) eingesetzt. Dieses Konzept der kombinierten Verwendung zweier Element (eines davon Schwefel), wurde im Jahr 2000 zur Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Oxidation von Alkoholen angewendet.

1.5.1. Stöchiometrische Oxidation von Alkoholen durch Sulfinimidoylchlorid

Die Oxidation primärer und sekundärer Alkohole zu den entsprechenden Carbonylverbindungen ist eine der grundlegendsten und wichtigsten Umwandlungen in der organischen Synthese.^[13] Es existieren viele Methoden zur stöchiometrischen Oxidation von Alkoholen, unter anderem mit Chrom(vi)-Verbindungen,^[14] Mangandioxid,^[15] aktivierten Dimethylsulfoxiden^[16,17] und hypervalenten Iodverbindun-

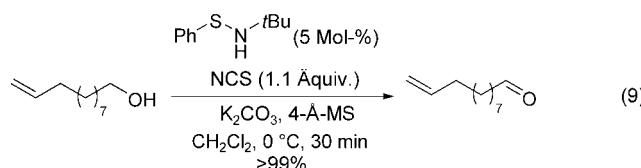


thermisch instabile Chlordimethylsulfoniumchlorid als Schlüsselzwischenstufe aus Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid herzustellen. Weiter ist anzumerken, dass Trimethylsiloxy-Bindungen während der durch Sulfinimidoylchlorid vermittelten Oxidation intakt bleiben, während diese unter den Bedingungen der Swern-Oxidation gespalten werden. Ein besonders geeignetes Reagens für die Oxidation von Alkoholen ist polymergebundenes Sulfinimidoylchlorid, weil die Oxidationsprodukte leicht isolierbar sind.^[22,23]

1.5.2. Katalytische Oxidation von Alkoholen durch Sulfenamide

Die Oxidation von Alkoholen mit einer stöchiometrischen Menge Sulfinimidoylchlorid ist zu einem verbesserten katalytischen Verfahren modifiziert worden. Mit einer stöchiometrischen Menge *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und einer katalytischen Menge *N*-tert-Butylbenzolsulfenamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat und 4-Å-Molekularsieb gelingt die Oxidation von Alkoholen [Gl. (9)].^[24,25] Das Schlüsselreagens, Sulfinimidoylchlorid, wird *in situ* durch Chlorierung

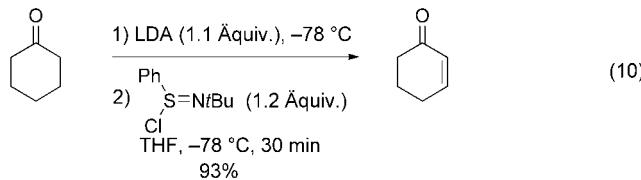
gen^[18,19] als Oxidationsmitteln. Im Verlauf unserer Totalsynthese von Taxol erkannten wir seinerzeit, dass ein weiterer Bedarf an zweckmäßigen und breit anwendbaren Oxidationsmethoden besteht. Aufgrund unserer Erfahrungen aus den Studien mit organischen Schwefel-Stickstoff-Verbindungen nahmen wir an, dass Sulfinimidoylchlorid ein Oxidationsmittel für Alkohole sein könnte. Tatsächlich werden primäre und sekundäre Alkohole durch *N*-tert-Butylbenzolsulfenimidoylchlorid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) unter milden Bedingungen effizient zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen oxidiert [Gl. (8)].^[20,21] Die durch Sulfinimidoylchlorid vermittelte Oxidation von Alkoholen läuft bei leicht kontrollierbaren Reaktionstemperaturen (-78°C bis RT) ab. Das Oxidationsmittel wird einfach zur Mischung des Alkohols und DBU hinzugefügt. Dagegen erfordert die Swern-Oxidation^[17b] eine streng kontrollierte Kühlung ($< -20^\circ\text{C}$), um das



des Sulfenamids mit NCS erzeugt; die Oxidation der Alkohole verläuft glatt zu den Carbonylverbindungen, und der Katalysator kann regeneriert werden. Die katalytische Oxidation toleriert viele Arten von funktionellen Gruppen in den Alkoholen, darunter Silylether, Benzylether, Epoxide, Urethane, Ester und Doppelbindungen. Ebenso effizient lassen sich labile oder stark epimerisierende Aldehyde durch diese katalytische Oxidation herstellen. Die Carbonylverbindungen sind in diesem Fall leichter isolierbar als bei Verwendung stöchiometrischer Mengen an Sulfenimidoylchlorid. Bei der Oxidation von Diolen mit einer primären und einer sekundären Hydroxygruppe wird selektiv die primäre Hydroxygruppe oxidiert. Diese katalytische Oxidation bewährte sich bei der Totalsynthese von Naturstoffen.^[26]

1.5.3. Dehydrierung gesättigter Ketone zu α,β -ungesättigten Ketonen

Ketone können direkt zu α,β -ungesättigten Ketonen dehydriert werden. Zunächst wird dabei das Keton mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in das entsprechende Lithiumenolat überführt. Dieses wird bei -78°C mit Sulfenimidoylchlorid umgesetzt, und die sofort eintretende Dehydrierung führt zum α,β -ungesättigten Keton [Gl. (10)].^[27] Bei der



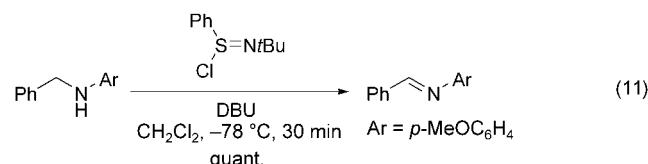
Dehydrierung unsymmetrischer Ketone wird die weniger gehinderte Position durch eine kinetisch kontrollierte De-protonierung der Ketone mit LDA selektiv oxidiert. Die hier beschriebene Methode nutzt weitaus tiefere Temperaturen (-78°C) als andere Methoden zur Dehydrierung gesättigter Ketone zu α,β -ungesättigten Ketonen.^[28-31] Sie wird darüber hinaus als Eintopfprozess geführt und wurde im Schlüsselschritt einer Totalsynthese angewendet.^[32]

1.5.4. Oxidation von Aminen zu Iminen und von Hydroxylaminen zu Nitronen

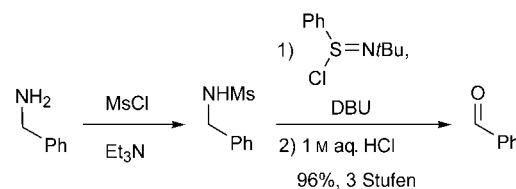
Bis heute wurde eine Vielzahl von Oxidationsmitteln zur Oxidation von sekundären Aminen zu den entsprechenden Iminen entwickelt.^[33] Beispiele sind hypervalente Iod-Reagentien,^[34] Phenylselsäureanhydrid,^[35] Mangandioxid^[36] unter andere mehr.^[37] Oxidationen von Aminen wurden auch mit katalytischen Mengen von Ruthenium-Katalysatoren,^[34c,38] eines Cobalt-Schiff-Base-Komplexes^[39] oder NiSO_4 ^[40] in Gegenwart eines Cooxidationsmittels durchge-

führt. Diese Methoden wurden hauptsächlich zur Oxidation benzylischer und allylischer Amine verwendet, die bei Raumtemperatur oder darüber konjugierte Imine liefern. Auch einige Oxidationen aliphatischer Amine zu nichtkonjugierten Iminen wurden beschrieben.

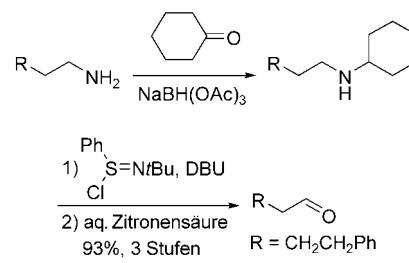
Ähnlich wie bei der Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen werden sekundäre Amine durch Sulfenimidoylchlorid und DBU unter sehr milden Bedingungen (bei -78°C) zu Iminen dehydriert [Gl. (11)].^[41] Bei unsymmetri-



schen sekundären Aminen tritt die Oxidation selektiv an den benzylischen oder den weniger gehinderten Positionen ein. Auch primäre Amine werden in einer Eintopfreaktion oxidativ zu den entsprechenden Carbonylverbindungen desaminiert.^[42] Hierzu werden lineare oder nichtlineare primäre Amine zunächst in ihre *N*-Cyclohexyl- oder *N*-Mesyl-Derivate umgewandelt. Diese werden durch Sulfenimidoylchlorid und DBU oxidiert und die gebildeten Iminen zu Carbonylverbindungen hydrolysiert (Schema 10 und 11).^[43] Sulfenimidoyl-

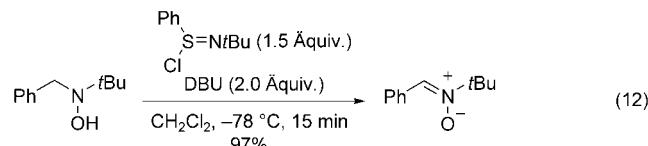


Schema 10. Umwandlung eines aromatischen primären Amins in einen Aldehyd in Gegenwart von Sulfenimidoylchlorid und DBU.



Schema 11. Umwandlung von primären Aminen in Aldehyde in Gegenwart von Sulfenimidoylchlorid und DBU.

chlorid und DBU oxidieren *N,N*-disubstituierte Hydroxylamine in Dichlormethan bei -78°C glatt zu den entsprechenden Nitronen [Gl. (12)].^[44,45]



2. Gekreuzte Aldolreaktionen mit Bor- und Silylenolat-Zwischenstufen

2.1. Einführung

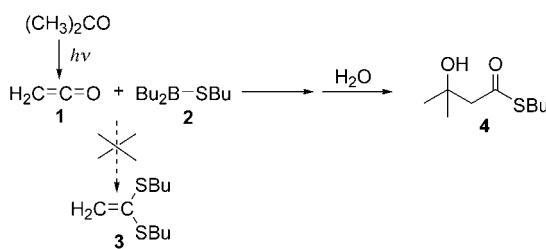
Metallenolate spielen in der organischen Synthese eine wichtige Rolle. Insbesondere durch Metallenolate vermittelte Aldolreaktionen sind äußerst nützliche Methoden für stereoselektive C-C-Kupplungen. Während der letzten dreißig Jahre sind Herstellung und Reaktionen unterschiedlichster Metallenolate ausführlich untersucht worden, und die Aldolreaktion gilt seit langem als eine der nützlichsten präparativen Methoden. Unter den klassischen Bedingungen der Aldolreaktion, d.h. in basischen Medien, werden jedoch stets Dimere, Polymere, Selbstkondensationsprodukte oder α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als Nebenprodukte gebildet. Die durch Lithiumenolate vermittelte Aldolreaktion gilt als eine zweckmäßige Synthesevariante, mit der sich diese Nachteile vermeiden lassen. Weitere in unserem Labor entwickelte Methoden zur regio- und stereoselektiven C-C-Kupplung beruhen auf der Verwendung von Borenolaten (1971),^[46] Silylenolat-Lewis-Säuren (1973)^[47,48] und Zinn(II)-enolaten (1982).^[49]

2.2. Gekreuzte Aldolreaktionen mit Borenolaten

2.2.1. Entdeckung der durch Borenolate vermittelten Aldolreaktion

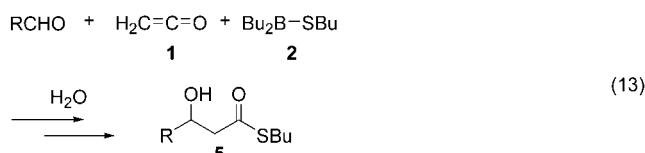
Es soll zunächst geschildert werden, wie wir auf den Einfall kamen, Borenolate (Vinyloxyborane) in Aldolreaktionen einzusetzen. Zu Beginn der 70er Jahre wurden mehrere neue Reaktionen entwickelt, die die Eigenschaften von Alkylthioboranen nutzen und auf dem Konzept der „Kombination von Elementen“ basieren. Dieses beruht darauf, dass durch das Zusammenwirken zweier Atomsorten eine neuartige Reaktivität entsteht, die bei separatem Einsatz der Komponenten nicht beobachtet wird. Ein Beispiel: Bei der Umsetzung des Ketens **1** mit zwei Äquivalenten Butylthioboran **2** entstand nicht wie angenommen das Ketenthioacetal **3**, sondern 3-Hydroxy-3-methylthiobutansäure-S-butylester (**4**; Schema 12).

Zunächst war es schwierig, den Mechanismus dieser Reaktion aufzuklären, die Identifizierung des Produktes wies aber bald auf eine Beteiligung von Aceton hin (bei diesem Prozess wird Keten **1** durch Bestrahlung von Aceton hergestellt, sodass nicht umgesetztes Aceton in geringer

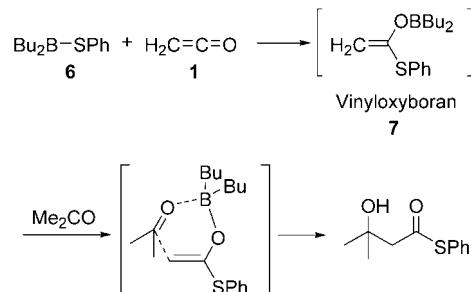


Schema 12. Unerwartete Bildung des β -Hydroxythioesters **4** bei der Reaktion von Keten **1** mit Thioboran **2**.

Menge in das Reaktionsgemisch eingebracht wird). Der β -Hydroxythioester **4** entsteht somit durch Reaktion dreier Komponenten: Aceton, Keten **1** und Alkylthioboran **2**. Wenn gasförmiges Keten **1** – ohne Verunreinigung durch Aceton – mit einer Mischung aus dem Alkylthioboran **2** und einer Carbonylverbindung umgesetzt wird, bilden sich erwartungsgemäß die entsprechenden β -Hydroxythioester **5** in hoher Ausbeute [Gl. (13)].^[46] Aus mechanistischen Untersuchungen



geht hervor, dass ein aus dem Keten **1** und dem Alkylthioboran **6** gebildetes Borenolat **7** das Schlüsselzwischenprodukt dieser Reaktion ist (Schema 13).^[47] Unsere ursprüngliche Studie zu Organothioboranen führte somit zur Entdeckung der vielseitig genutzten Aldolreaktionen über Borenolat-Zwischenstufen.^[50]

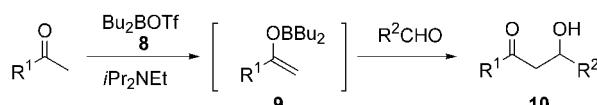


Schema 13. Die Reaktion von Keten **1** mit dem Alkylthioboran **6** führt über das Borenolat **7** zum Produkt.

2.2.2. Direkte Erzeugung von Borenolaten

Um den Anwendungsbereich der durch Borenolate vermittelten Aldolreaktion auszudehnen, war eine neue Methode zur direkten Herstellung von Borenolaten aus den Carbonylverbindungen von Interesse. Präparative Methoden zur Herstellung von Borenolaten waren zwar bekannt,^[50-52] bis 1976 aber existierte keine brauchbare Methode zur direkten Synthese aus Carbonylverbindungen. Aufbauend auf der Entdeckung der Aldolreaktion mit Borenolat-Zwischenstufen unternahmen wir in Zusammenarbeit mit Inoue eine Suche nach einer solchen Methode. Wir gingen davon aus, dass eine gute Abgangsgruppe die Lewis-Acidität des Bors erhöhen und die Koordination der Carbonylverbindungen erleichtern würde. Das Borenolat könnte sich anschließend durch Abstraktion des α -Protons der Carbonylverbindung mit einer schwachen Base, z.B. einem tertiären Ami, bilden.

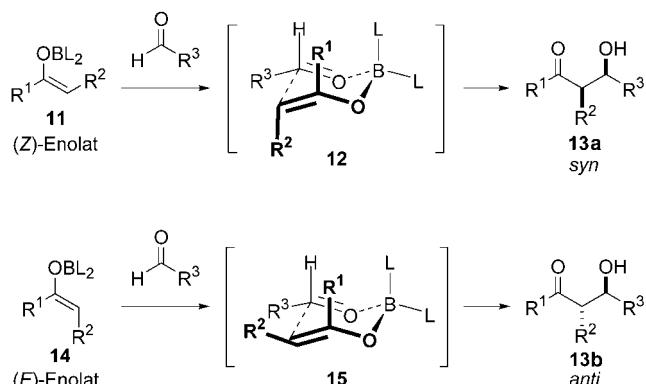
Als Abgangsgruppe wurde die Trifluormethansulfonyloxy-Gruppe (Triflat, TfO) gewählt. Es wurde gefunden, dass Dibutylboryltriflat **8** mit Ketonen in Gegenwart einer schwachen Base wie *N*-Diisopropylethylamin oder 2,6-Lutidin zu den Borenolaten **9** reagiert (Schema 14).^[53] Die nachfolgende



Schema 14. Herstellung von Borenolaten aus Dibutylboryl triflat und Reaktion mit Aldehyden zu Aldolverbindungen.

Addition der Aldehyde lieferte die entsprechenden Aldolverbindungen **10** mit guten Ausbeuten. Dies war das erste Beispiel für die Anwendung von Triflat-Salzen in der Syntheschemie; heute wird eine ganze Reihe von Triflat-Salzen als vielseitige Lewis-Säuren in der organischen Synthese eingesetzt. Somit gelingen in Gegenwart von Dialkylboryl triflat gekreuzte Aldolreaktionen ausgehend von einem Keton und einem Aldehyd.

Nach unserer ersten Veröffentlichung wurde diese Aldolreaktion von vielen Forschungsgruppen detailliert untersucht.^[50] Verglichen mit der durch Alkalimetallenolat vermittelten Aldolreaktion durchläuft die durch Borenolate vermittelte Reaktion einen sehr starren sesselartigen sechsgliedrigen Übergangszustand (**12** oder **15**; Schema 15). Ursache ist vermutlich die kürzere Bor-Sauerstoff-Bindung. Al-



Schema 15. Stereoselektive Aldolreaktion von (*Z*)- und (*E*)-Borenolaten mit Aldehyden.

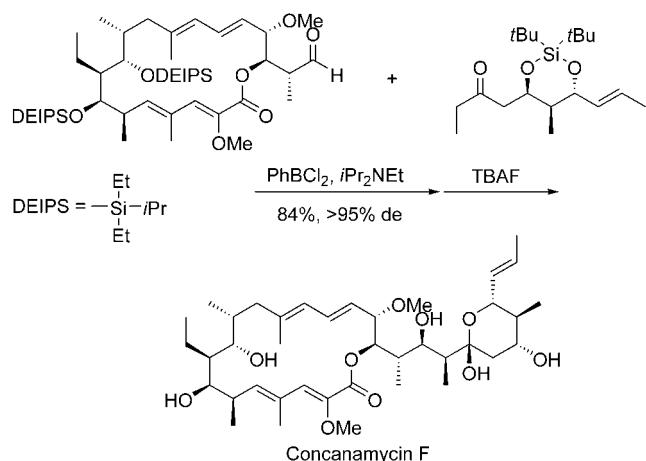
dolreaktionen über Borenolat-Zwischenstufen liefern die Aldole daher mit höherer Stereoselektivität. Diese stereoselektive Aldolreaktion ist heute eine herausragende Methode zur stereoselektiven Synthese acyclischer Verbindungen.

2.2.3. Anwendung der durch Borenolate vermittelten gekreuzten Aldolreaktion in Naturstoffsynthesen

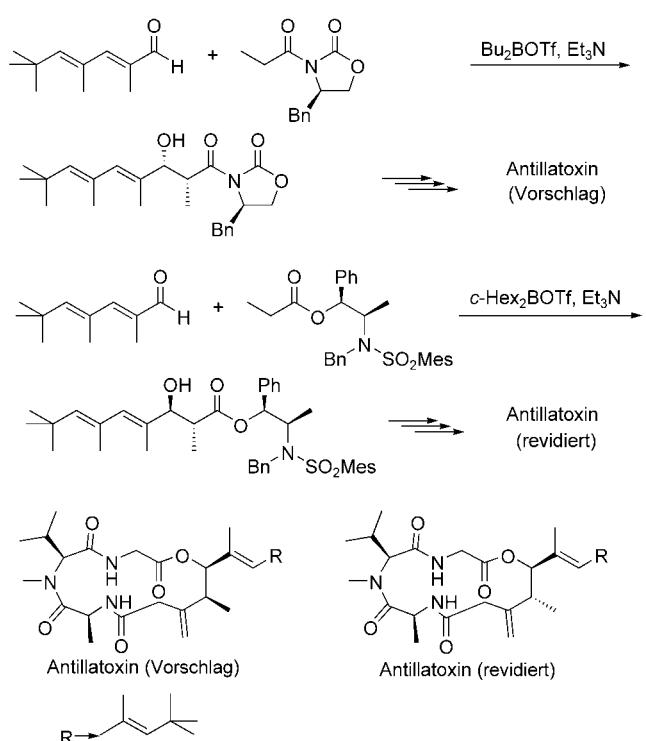
Borenolate sind unter milden und weitgehend neutralen Bedingungen zugänglich und reagieren ihrerseits leicht und stereoselektiv mit Carbonylverbindungen zu Aldolen. Entsprechend findet die stereokontrollierte Synthese acyclischer Moleküle durch Borenolat-vermittelte Aldolreaktion häufig Anwendung in der Naturstoffsynthese.

Toshima und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von Concanamycin F, einem 18-gliedrigen Makrolid-Antibiotikum, unter Anwendung einer durch PhBCl_2 vermittelten Aldolreaktion (Schema 16).^[54] Shioiri und Mitarbeiter be-

richteten über die Totalsynthese des cyclischen Lipopeptids Antillatoxin. Die Konfigurationen an C4 und C5 wurden anhand einer durch Borenolat vermittelten *syn*- bzw. *anti*-selektiven Aldolreaktion vorgeschlagen (Schema 17).^[55]



Schema 16. Totalsynthese von Concanamycin F. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



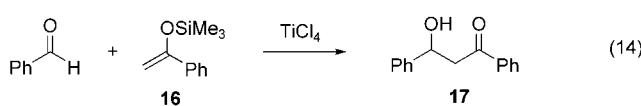
Schema 17. Totalsynthese von Antillatoxin. Bn = Benzyl.

2.3. Gekreuzte Aldolreaktionen mit Silylenolaten

2.3.1. Entdeckung der durch Silylenolaten vermittelten gekreuzten Aldolreaktion

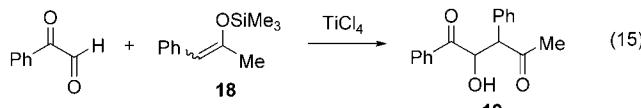
Treibende Kraft bei den oben behandelten Aldolreaktionen ist die Umwandlung der Enolform der Ketone (Borenolate) in die stabilere Ketoform (β -Boryloxyketone).^[56]

Gleichzeitig zur Untersuchung dieser Reaktionen befassten wir uns auch mit der Entwicklung neuer chemischer Reaktionen mit Titan(IV)-chlorid.^[57] Dies brachte uns unmittelbar auf den Gedanken, dass Titan(IV)-chlorid durch seine starke Wechselwirkung mit Carbonylverbindungen eine aktive elektrophile Spezies bilden könnte und dass dieser Komplex sogar mit relativ schwachen Kohlenstoffnucleophilen leicht unter Bildung einer neuen C-C-Bindung reagieren könnte. Als nächstes wurde die Verwendung von stabilen und isolierbaren Silylenolaten^[58] als schwachen Nucleophilen in Betracht gezogen. Wie erwartet, lieferte die Aldolreaktion des Silylenolats von Acetophenon **16** mit Benzaldehyd in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid das Aldolprodukt **17** in hoher Ausbeute [Gl. (14)].^[48]

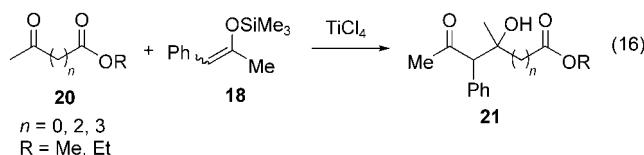


Es war bekannt, dass Enolate unter dem Einfluss von Lewis-Säuren mit Acetalen oder Ketalen zu Aldolen reagieren. Diese Reaktionen sind jedoch häufig von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet.^[59] Weiterhin war es schwierig, gekreuzte Aldolreaktionen selektiv durchzuführen, da unter Gleichgewichtsbedingungen mit basischen oder sauren Katalysatoren in protischen Lösungsmitteln herkömmliche Aldolreaktionen ablaufen.^[60] Die Untersuchung der neuen Aldolreaktion von Silylenolaten ließ nun eine Reihe von Vorteilen gegenüber herkömmlichen Methoden erkennen. Erstens führt diese Reaktion in hoher Ausbeute zu einer Vielzahl von Aldolen, wobei die Aldole regioselektiv gebildet werden, wenn das Silylenolat eines unsymmetrischen Ketons eingesetzt wird. Das heißt, die Aldolreaktion verläuft unter Erhaltung der Regiochemie des eingesetzten Silylenolats und liefert regiospezifisch das entsprechende Aldol. Die Silylenolate können ihrerseits regioselektiv unter kinetisch oder thermodynamisch kontrollierten Bedingungen hergestellt werden.

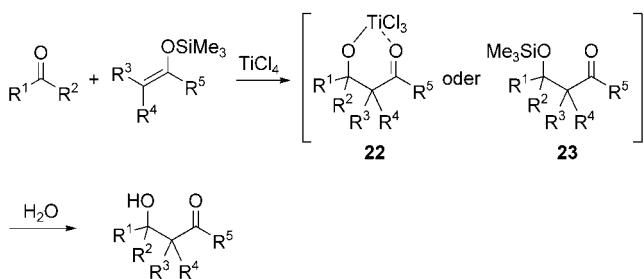
Zweitens ist Selektivität bezüglich der funktionellen Gruppen zu beobachten: Umsetzungen mit Aldehyden laufen bei -78°C ab, solche mit Ketonen bei höheren Temperaturen (ca. 0°C). Bei Substraten mit zwei Arten von Carbonylfunktion – etwa einer Aldehyd- und einer Keto- oder Esterfunktion – ist Chemoselektivität festzustellen. Die Umsetzung von Phenylglyoxal mit Silylenolat **18** bei -78°C liefert das α -Hydroxy- γ -diketon **19** [Gl. (15)].^[60b] Die Reaktion der Ketoester **20** mit Silylenolat **18** ergibt die Hydroxyketoester **21** als alleinige Produkte [Gl. (16)].^[60]



Bei der gekreuzten Aldolreaktion zwischen zwei Ketonen entsteht das thermodynamisch ungünstige Aldol in hohen Ausbeuten, wenn die Zwischenstufe durch Chelatbildung mit

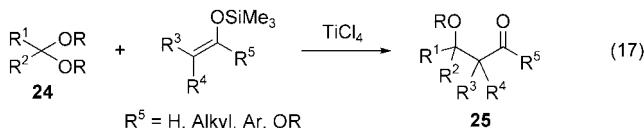


einem Titanzentrum (**22**) oder durch Umwandlung zum Silylether (**23**) stabilisiert wird (Schema 18). Das *syn/anti*-Verhältnis des Aldolprodukts wird sowohl von sterischen Faktoren des Aldehyds und des Silylenolats als auch von den Eigenschaften des Lewis-Säure-Katalysators beeinflusst.^[61]



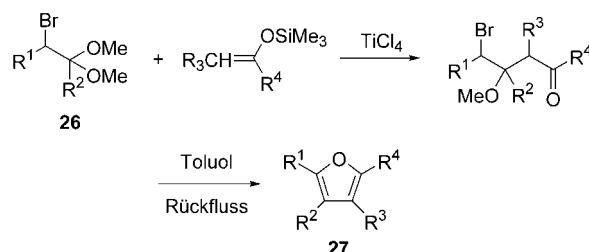
Schema 18. Bildung des thermodynamisch ungünstigen Aldols durch Stabilisierung der Zwischenstufe.

Um den Anwendungsbereich dieses neuen Verfahrens zur C-C-Kupplung auszudehnen, wurden Silylenolate mit den Acetalen **24** umgesetzt. In Gegenwart von Titan(IV)-chlorid entstanden die β -Alkoxy carbonylverbindungen **25** [Gl. (17)].^[62] Durch die $TiCl_4$ -vermittelte Reaktion von α -



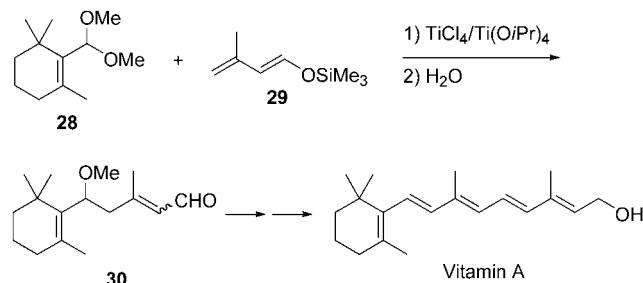
Halogenacetalen **26** mit Silylenolaten sind substituierte Furane **27** zugänglich (Schema 19)^[62]

In Gegenwart von Titan(IV)-chlorid reagiert das von einem α,β -ungesättigten Aldehyd abgeleitete Silyldienolat **29** mit dem Acetal **28** selektiv an der γ -Position zum δ -Alkoxy- α,β -ungesättigten Aldehyd **30**. Die Ausbeuten sind gering, weil wegen der starken Acidität von Titan(IV)-chlorid



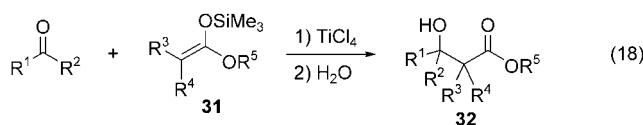
Schema 19. Synthese von Furanen durch die TiCl_4 -vermittelte Reaktion von α -Halogenacetalen mit Silylenolaten.

das Silyldienolat **29** polymerisiert. Ein Zusatz von Tetraisopropoxytitan(iv) zu Titan(iv)-chlorid erhöht die Ausbeute drastisch.^[63] Vitamin A wurde durch Verwendung von Silyldienolat **29** unter diesen Bedingungen synthetisiert (Schema 20).^[64]



Schema 20. Synthese von Vitamin A unter Anwendung der Aldolreaktion von Acetal **28** mit Silyldienolat **29**.

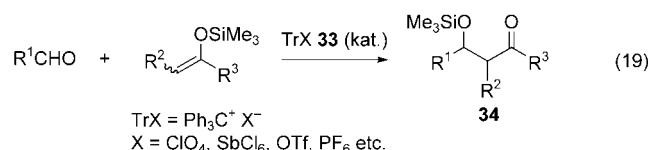
Die von Carbonsäuren abgeleiteten Silyketenacetale **31** sind noch nucleophiler als Silylenolate und reagieren ebenfalls in Gegenwart von Titan(iv)-chlorid mit Ketonen und Aldehyden in hohen Ausbeuten zu β -Hydroxyestern **32** [Gl. (18)].^[65,66] Obwohl seltener angewendet, ist die TiCl_4 -vermittelte Reaktion eine mildere und vielseitigere Methode zur Synthese von α -substituierten β -Hydroxyestern, als die verbreitete Reformatsky-Reaktion.



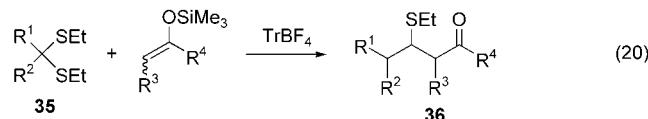
Seit der oben beschriebenen Entdeckung der Aldolreaktionen von Silylenolaten mit Carbonylverbindungen oder Acetalen gehören Silylenolate zu den beliebtesten Kohlenstoffnucleophilen in der organischen Synthese und wurden auch für andere Reaktionen wie Michael-Reaktionen,^[67] Mannich-Reaktionen^[68] und andere mehr^[69] eingesetzt. Bezuglich der Produktisolierbarkeit, der Regioselektivität und der einzigartigen Reaktivität unter milden Bedingungen sind Silylenolate anderen Metallenolaten überlegen.

2.3.2. Lewis-Säure-katalysierte Aldolreaktionen von Silylenolaten

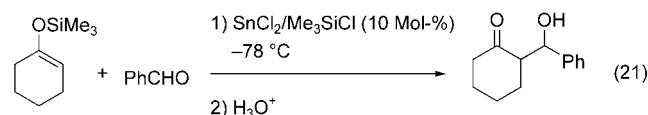
In den ersten Aldolreaktionen von Silylenolaten mit Aldehyden wurde Titan(iv)-chlorid eingesetzt (in stöchiometrischen Mengen).^[48] Um das Synthesekonzept weiterzuentwickeln wurden in der Folge weitere Lewis-Säuren erprobt. Es wurde festgestellt, dass eine katalytische Menge eines Triphenylmethyl(Trityl,Tr)-Salzes (z.B. des Perchlorats) ausreicht, um die Aldolreaktion wirksam zu beschleunigen [Gl. (19)].^[70] Tatsächlich genügen 5–10 Mol-% des Tritylsalzes, um die Aldolreaktion zur vollständigen Umsetzung zu bringen. Ein interessanter Befund bei dieser katalytischen Reaktion besteht darin, dass das Silylenolat mit Aldehyden zu den entsprechenden Aldoladdukten in Form ihrer Silylether **34** führt.



Die Aldolreaktion von Silylenolaten und Acetalen in Gegenwart einer katalytischen Menge (1–10 Mol-%) Tritylperchlorat liefert das β -Methoxyketon in hoher Ausbeute. Mit Trityltetrafluoroborat als Katalysator reagieren Dithioacetale **35** mit Silylenolaten zu β -Ethylsulfanylketonen **36** [Gl. (20)].^[71]



Eine Kombination der schwachen Säuren Zinn(ii)-chlorid und Chlortrimethylsilan hat sich ebenfalls als ein wirksames Katalysatorsystem für die Aldolreaktion erwiesen.^[72] Weder Chlortrimethylsilan noch Zinn(ii)-chlorid allein zeigen bei -78°C eine katalytische Wirkung, auch nicht in überstöchiometrischen Mengen. In Gegenwart katalytischer Mengen von Chlortrimethylsilan/Zinn(ii)-chlorid liefert die Aldolreaktion jedoch das gewünschte Produkt in mehr als 90 % Ausbeute [Gl. (21)]. Es wird angenommen, dass die durch koordinative Anlagerung des Chloridions an das Zinn(ii)-Atom gebildete kationische Silylspezies die Aldolreaktion katalysiert.

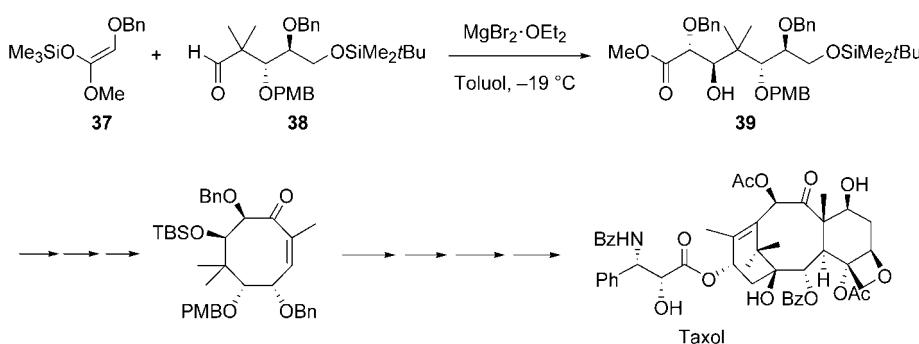


2.3.3. Anwendung der durch Silylenolate vermittelten gekreuzten Aldolreaktion in der Naturstoffsynthese

Da die Stereoselektivität der Silylenolat-vermittelten Aldolreaktionen mit der eingesetzten Lewis-Säure variiert, bieten sich diese Reaktionen als Methoden zur stereoselektiven und asymmetrischen C-C-Kupplung an und wurden dementsprechend von vielen Forschungsgruppen in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt.

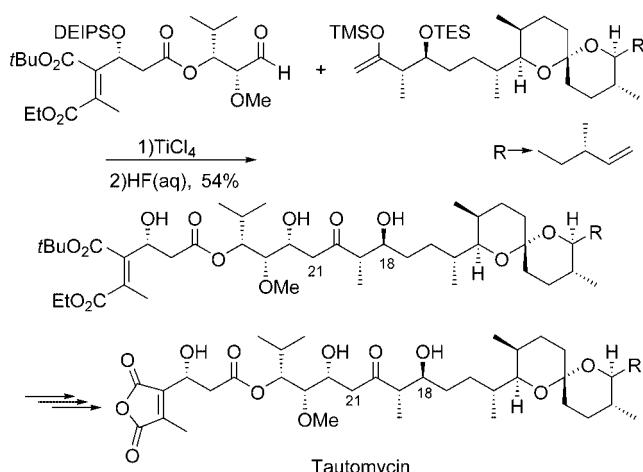
Die stereoselektive Aldolreaktion des Trimethylsilylenolats von Methyl-2-benzoyloxyacetat **37** mit dem enantiomerenreinen Aldehyd **38** wird mit drei Äquivalenten $\text{MgBr}_2\text{Et}_2\text{O}$ als Aktivator ausgeführt und liefert das Aldoladdukt **39** mit hoher Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität (Schema 21). Übliche Lewis-Säuren wie TiCl_4 oder SnCl_4 ergeben nur geringe Ausbeuten an **39**.^[73,74] Bei unserer Totalsynthese des Tumortherapeutikums Taxol haben wir diese Methode als Schlüsselschritt beim Aufbau des B-Ringsystems der Zielverbindung angewendet.^[75]

Zur Totalsynthese des antifungalen Antibiotikums Tautomycin, eines wirksamen Proteinphosphatase-Inhibitors,

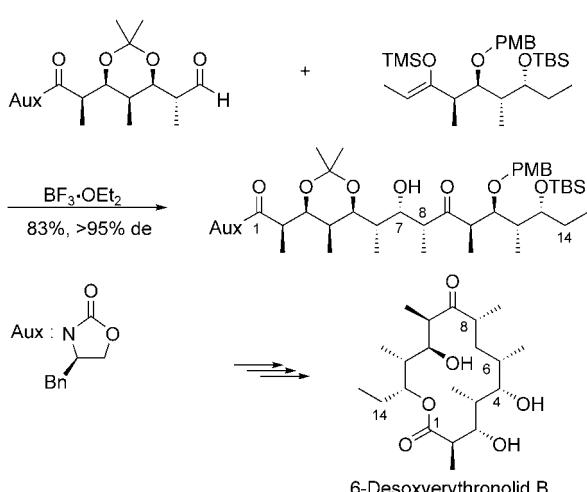


Schema 21. Diastereoselektive Aldolreaktion zur Synthese der acyclischen Polyoxyverbindung **39**. Ac = Acetyl, PMB = 4-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

setzten Ichihara und Mitarbeiter eine TiCl₄-vermittelte Aldolkupplung zweier großer Untereinheiten ein (Schema 22).^[76] Evans et al. beschrieben die Totalsynthese des 14-gliedrigen Makrolid-Antibiotikums 6-Desoxyerythronolid B, die eine BF₃·OEt₂-vermittelte Aldolreaktion zur Fragment-Kupplung umfasst (Schema 23).^[77] Eine durch

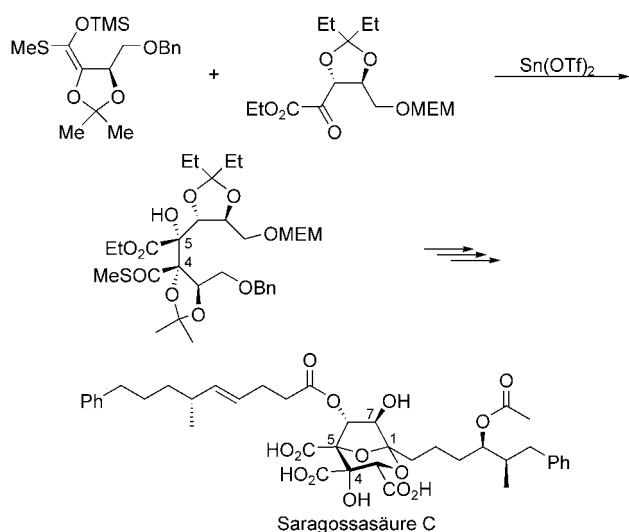


Schema 22. Totalsynthese von Tautomycin. DEIPS = Diethylisopropylsilyl, TES = Triethylsilyl.

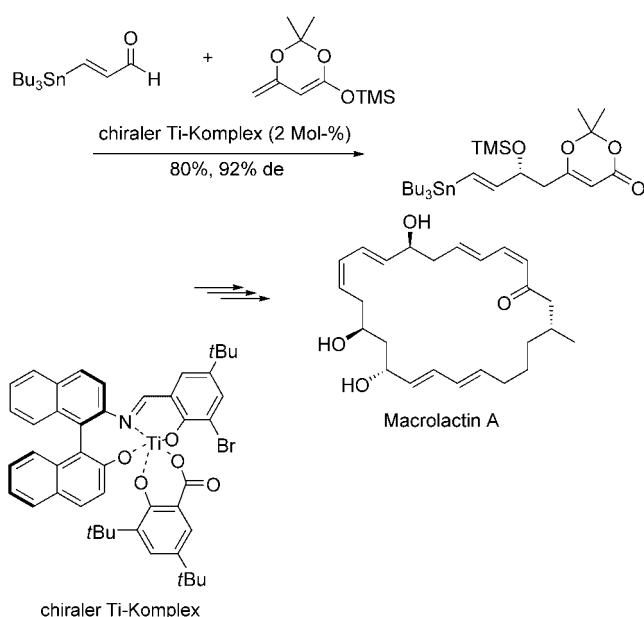


Schema 23. Totalsynthese von 6-Desoxyerythronolid B.

Sn(OTf)₂ vermittelte Fragment-Kupplung wurde durch Hashimoto und Mitarbeiter in der Totalsynthese der Saragossasäure C angewendet (Schema 24).^[78] In der Totalsynthese von Macrolactin A, einem 24-gliedrigen Polyen-Makrolid-Antibiotikum, nutzten schließlich Carreira und Mitarbeiter einen chiralen Titan-Komplex als Katalysator zur enantioselektiven Dienolat-Aldol-addition (Schema 25).^[79]



Schema 24. Totalsynthese von Saragossasäure C. MEM = Methoxyethoxymethyl.



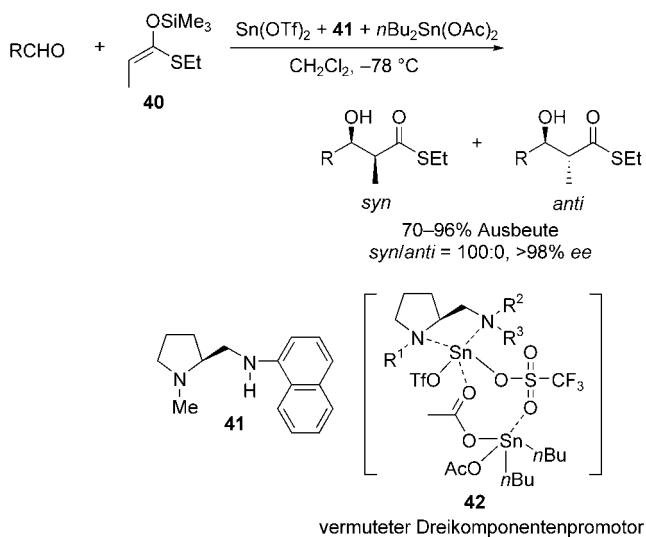
Schema 25. Totalsynthese von Macrolactin A.

2.3.4. Asymmetrische Aldolreaktionen mit chiralen Zinn(II)-Lewis-Säure-Katalysatoren

Die asymmetrische Aldolreaktion ist eine der leistungsfähigsten Methoden zur C-C-Kupplung mit enantioselektiver Einführung von Chiralitätszentren.^[80] Innerhalb dieser Reaktionsklasse ist die durch Silylenolate vermittelte Reaktion in den letzten beiden Jahrzehnten ausführlich untersucht worden.

2.3.4.1. Stöchiometrische enantioselektive Aldolreaktionen

In Gegenwart einer Reagentienkombination aus Zinn(II)-triflat, dem chiralen Diamin **41** und Dibutylzinnacetat reagiert eine große Auswahl von Aldehyden mit dem von Thiopropionsäure-S-ethylester abgeleiteten (*E*)-Silylenolat **40**^[81] in hoher Ausbeute und mit vollständiger stereochemischer Kontrolle zu *syn*-Aldoladdukten (Schema 26). Es

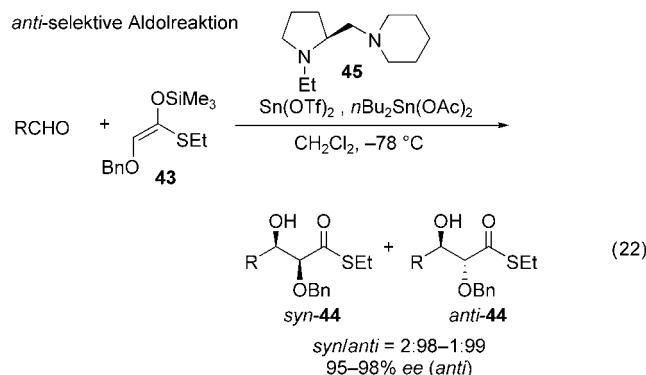


Schema 26. Enantioselektive Synthese von *syn*-Aldoladdukten aus Aldehyden und einem (*E*)-Silylenolat.

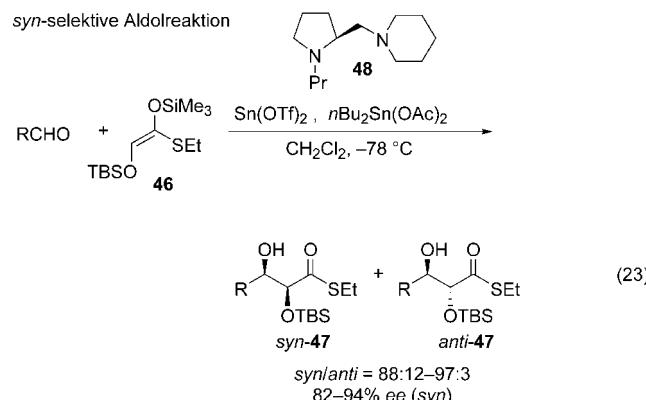
wird angenommen, dass während der Reaktion ein aktiver Komplex **42**, bestehend aus den drei Komponenten Zinn(II)-triflat, dem chiralen Diamin **41** und Dibutylzinnacetat, gebildet wird. Dieser Dreikomponentenkomplex könnte sowohl den Aldehyden als auch das Silylenolat aktivieren (doppelte Aktivierung). Die Vorstellung ist, dass das chirale, Diaminkoordinierte Zinn(II)-triflat den Aldehyd aktiviert und die Sauerstoffatome der Acetoxygruppen im Dibutylzinnacetat mit dem Siliciumatom des Silylenolats in Wechselwirkung treten.

Da es eine Vielzahl von optisch aktiven Naturstoffen mit 1,2-Dioleinheiten gibt (Kohlenhydrate, Makrolide, Polyether), wurde die asymmetrische Aldolreaktion des Silylenolats von α -Benzylxythioacetat, **43**, mit Aldehyden untersucht. Ziel war es, zwei vicinale Hydroxygruppen unter stereoselektiver C-C-Kupplung zu erzeugen. Durch kombinierte Anwendung von Zinn(II)-triflat, dem chiralen Diamin **45** und Dibutylzinnacetat wurden die *anti*- α,β -Dihydroxy-

thioester **44** in hoher Ausbeute mit hervorragenden Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten [Gl. (22)].^[85] Dieser



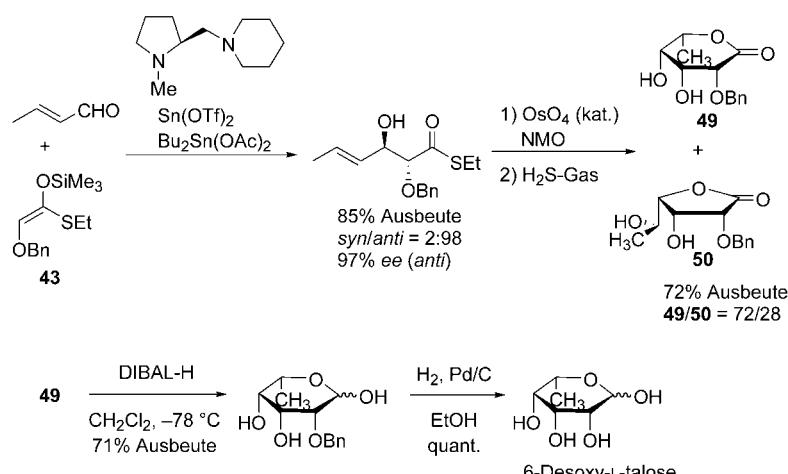
Befund ist ungewöhnlich, da die Aldolreaktion des einfachen Silylenolats **40** mit Aldehyden im Allgemeinen *syn*-Aldoladdukte liefert (siehe Schema 26). Eine Betrachtung der Übergangszustände dieser Aldolreaktionen führt uns zu der Annahme, dass ein Sauerstoffatom des Silylenolats **43** eine koordinative Bindung mit dem Zinnatom von Zinn(II)-triflat eingeht und so *anti*-Selektivität erzeugt. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde das Silylenolat **46** hergestellt, dessen sperrige *tert*-Butyldimethylsilylgruppe eine Koordination des α -Sauerstoffatoms an Zinn(II) verhindert. Erwartungsgemäß wird bei der Umsetzung des sterisch gehinderten Silylenolats **46** in Gegenwart von Zinn(II)-triflat, dem chiralen Diamin **48** und Dibutylzinnacetat das *syn*-Aldol **47** mit hoher Stereoselektivität erhalten [Gl. (23)].^[86]



Durch die Auswahl der passenden Schutzgruppe für die α -Hydroxyfunktion des Silylenolats ist es also möglich, die Bildung der *syn*- oder *anti*-Aldole selektiv zu steuern. Diese Methode wurde zur Synthese von Monosacchariden angewendet, einschließlich verzweigten, Desoxy- und Aminozuckern.^[87] Ein Beispiel ist in Schema 27 gezeigt.^[87c]

2.3.4.2. Katalytische enantioselektive Aldolreaktionen

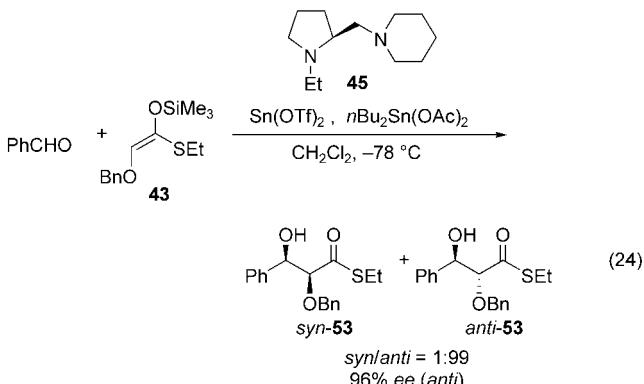
Wie oben erläutert, sind optisch aktive Aldoladdukte in Gegenwart stöchiometrischer Mengen eines chiralen Di-



Schema 27. Stereoselektive Synthese von 6-Desoxy-L-talose. DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

amins, Zinn(II)-triflat und Dibutylzinnacetat leicht zugänglich. Ein entscheidender Schritt bei einer enantioselektiven Aldolreaktion mit katalytischen Mengen eines chiralen Promotorsystems ist die Transmetallierung des anfänglich gebildeten Zinn(II)-alkoxids **51** mit Silyl triflat zum Silylalkoxid **52** (Schema 28). Wenn einfach die Menge des chiralen Promotors verringert wurde, entstanden die Aldoladdukte mit geringeren Stereoselektivitäten, da der Sn-Si-Austausch langsam verläuft und zudem eine unerwünschte, Me_3SiOTf -vermittelte Aldolreaktion zu racemischen Aldoladdukten eintritt. Um die Konzentration von Trimethylsilyl triflat während der Umsetzung möglichst niedrig zu halten, wird die Lösung mit dem Katalysator **45** (20 Mol-%) tropfenweise mit einer Lösung des Silylenolats und des Aldehyds in Dichlormethan versetzt [Gl. (24)]. Mit diesem Ansatz wird das Aldoladdukt **53** in guter Ausbeute und mit hohen Enantioselektivitäten erhalten.^[88] Mit Propionitril als Lösungsmittel verbessert sich die Selektivität, da der Sn-Si-Austausch in Propionitril schneller ist als in Dichlormethan.^[89]

Nach diesen ersten Studien zur hoch effizienten katalytischen enantioselektiven Aldolreaktion berichteten andere Arbeitsgruppen unabhängig über katalytische asymmetrische Aldolreaktionen von Silylenolaten mit Aldehyden in Gegenwart von chiralen Bor-,^[90] Titan-,^[91] Zirconium-,^[92] und Kupfer-Lewis-Säuren^[93] oder durch Transmetallierung zu chiralen Pd^{II}-Enolaten.^[94]

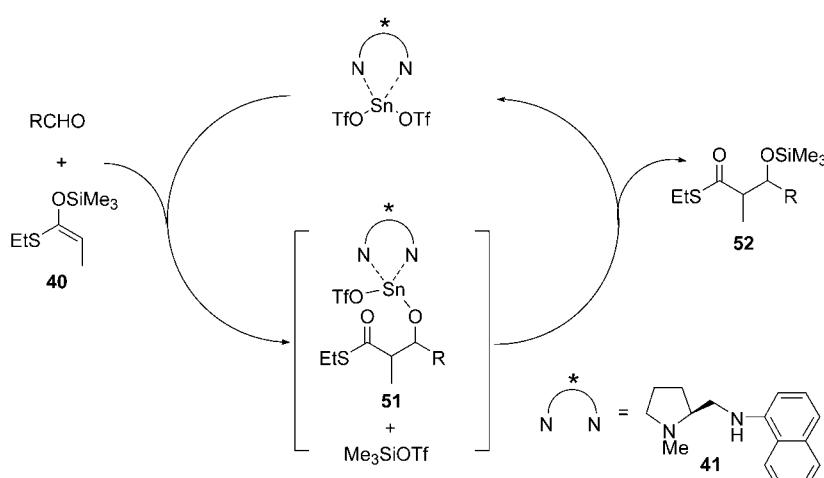


2.3.5. Basenkatalysierte gekreuzte Aldolreaktionen mit Trimethylsilylenolaten

Kürzlich wurden mehrere Aldolreaktionen von Silylenolaten mit Aldehyden vorgestellt, die zur Aktivierung der Silylenolate Lewis-Basen statt der üblichen Lewis-Säuren verwenden: So entwickelten Denmark et al. eine Aldolreaktion von Trichlorsilylenolaten mit Aldehyden, die durch Phosphoramide als Lewis-Basen katalysiert wird.^[95] Hosomi und Mitarbeiter berichteten über eine Aldolreaktion, in der eine Kombination von Dimethylsilylenolat und CaCl_2 in wässrigem DMF als Lösungsmittel eingesetzt wird.^[96] In diesen Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktionen wurden Silylenolate mit einer erhöhten Lewis-Acidität des Siliciumatoms eingesetzt, um die Wechselwirkung mit Basen zu erleichtern.

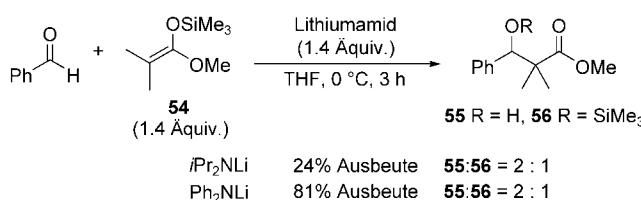
Um auch einfache und verbreitete Silylenolate wie Trimethylsilylenolate einsetzen zu können, erforschten wir aktivierende Lewis-Base-Katalysatoren. Die katalytischen Aldolreaktionen von TMS-Enolaten mit Aldehyden unter Verwendung einer Lewis-Base verliefen glatt, wenn ein aktiviertes TMS-Enolat in Form eines hypervalenten Silicats erzeugt wurde.^[97]

Die Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Benzaldehyd (PhCHO) in Gegenwart von 20 Mol-% der Lewis-Base LiNPh_2 in THF führt in 15% Ausbeute zum Aldol (Schema 29). Dies deutete darauf hin, dass zur Vervollständigung der Umsetzung eine stöchiometrische Menge LiNPh_2 benötigt würde. Nach Anhalten der Reaktion lag eine Mischung des Aldols ($\text{R} = \text{H}$, **55**) und des *O*-Silylethers ($\text{R} = \text{TMS}$, **56**) vor, was auf eine konkurrierende Bildung des Lithiumaldolats und des *O*-Silylethers hinweist. Außerdem war zu beobachten, dass in THF weniger *O*-Silylether gebildet wurde als freies Aldol, unab-



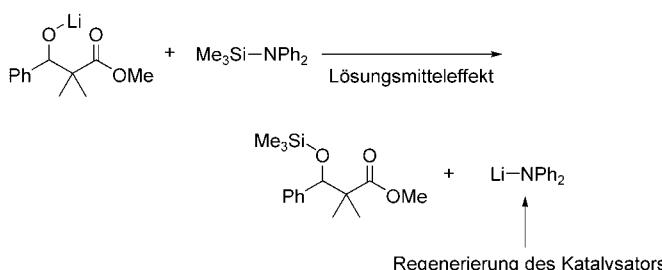
Schema 29. Ein vorgeschlagener katalytischer Zyklus der enantioselektiven Aldolreaktion.

Syntheseplanung



Schema 29. Lithiumamid-vermittelte Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Benzaldehyd.

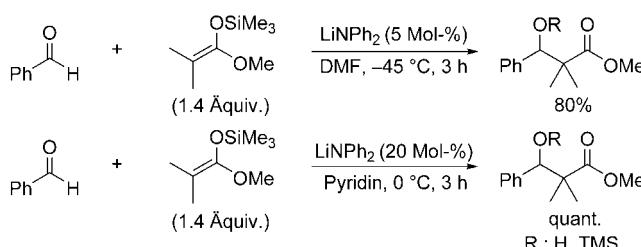
hängig von der Art des eingesetzten Lithiumamids. Um eine katalytische Aldolreaktion zu erreichen, muss das entstandene Lithiumaldolat schnell durch das gleichzeitig gebildete Silylamin in den *O*-Silylether umgewandelt werden. Da das Silylamin ein gutes Silylierungs-Reagens ist, nahmen wir an, dass unter geeigneten Reaktionsbedingungen der *O*-Silylether unter Regenerierung des Lithiumamids erzeugt werden könnte (Schema 30).



Schema 30. Silyl-Transfer von Silylamin zum Lithiumaldolat.

Da angenommen wurde, dass das Lösungsmittel diesen Silyl-Transfer vom Silylamin auf das Lithiumaldolat beeinflusst, untersuchten wir unterschiedliche Lösungsmittel, um die Ausbeuten und den Anteil des *O*-Silylethers zu optimieren. Aus diesen Tests ging hervor, dass DMF (**55/56** 1:35) und Pyridin (**55/56** 1:6) ausgezeichnete Lösungsmittel zur Synthese der Aldoladdukte in quantitativen Ausbeuten sind.

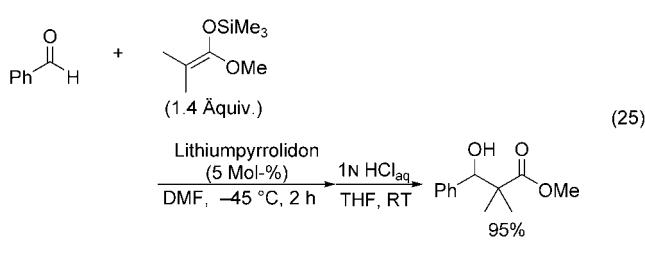
Daraufhin wurde die katalytische Aldolreaktion mit 5 Mol-% LiNPh₂ in DMF bei -45°C versucht. Das gewünschte Aldol wurde mit 80% Ausbeute neben 18% nichtumgesetzter Ausgangsverbindung erhalten. Mit 20 Mol-% LiNPh₂ bei 0°C in Pyridin entstand das Aldoladdukt quantitativ (Schema 31). Ohne Katalysator wurde weder bei -45°C in DMF noch bei 0°C in Pyridin ein Aldol gebildet. Diese Befunde zeigen, dass offenbar LiNPh₂ der



Schema 31. LiNPh₂-katalysierte Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Benzaldehyd.

wirksame Katalysator der Aldolreaktion in DMF und in Pyridin ist.^[97a,c]

In der nächsten Entwicklungsstufe wurde das gut wasserlösliche und billige 2-Pyrrolidon als Katalysatorvorstufe ausgewählt.^[97b,c] Als weiterer Vorteil wurde gesehen, dass 2-Pyrrolidon einen ähnlichen *pKa*-Wert aufweist wie Diphenylamin (Messung in DMSO).^[98] Durch Umsetzung des TMS-Enolats **54** mit Benzaldehyd wurde in Gegenwart von 5 Mol-% Lithium-2-pyrrolidon entweder bei -45°C in DMF oder bei 0°C in Pyridin das gewünschte Aldol in 95 bzw. 78% Ausbeute erhalten [Gl. (25)]. Damit war bewiesen, dass die Lewis-Base Lithium-2-pyrrolidon die Aldolreaktion von TMS-Enolaten mit Aldehyden in DMF oder Pyridin katalysiert.



Das Trimethylsilylenolat **54** reagierte mit verschiedenen aromatischen Aldehyden leicht und in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Aldolen. Aromatische Aldehyde mit einer elektronenziehenden Gruppe, z.B. *p*-Nitrobenzaldehyd, und aliphatische Aldehyde lieferten ebenfalls die Aldoladdukte in mittleren Ausbeuten (Tabelle 4).

Die Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion hat einige charakteristische Vorteile, besonders wenn Aldehyde mit basischen Gruppen eingesetzt werden. Um dies zu belegen, wurde das TMS-Enolat **54** mit basisch funktionalisierten Aldehyden in DMF bei -45°C in Gegenwart von 10 Mol-%

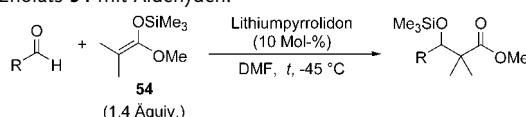
Tabelle 4: Durch Lithium-2-pyrrolidon katalysierte Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Aldehyden.

Nr.	Aldehyd	Solvans	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
1	MeO-	DMF	-45	2	92
2	MeO-	Pyridin	0	3	95
3	Br-	DMF	-45	3	92
4	Br-	Pyridin	0	30	88
5	O ₂ N-	DMF	-45 → RT	3 d	57
6	Ph-CH ₂ -CHO	DMF	-45	4	55 ^[b]

[a] Ausbeute laut ¹H-NMR-Analyse (270 MHz) mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Lithium-2-pyrrolidon umgesetzt. Die Reaktionen verliefen glatt und in hohen Ausbeute zu den entsprechenden Aldolen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Durch Lithium-2-pyrrolidon katalysierte Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Aldehyden.



Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
1		1	97
2		2	91
3		3	97 ^[b]

[a] Ausbeute laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (270 MHz) mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Es wurden auch andere Silylenolate in der durch Lithium-2-pyrrolidon katalysierten Aldolreaktion eingesetzt. So wurden aus Thioessigsäure-S-ethylester oder Acetophenon hergestellte TMS-Enolate in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Aldolen umgesetzt (Tabelle 6). Bemerkenswer-

Tabelle 6: Durch Lithium-2-pyrrolidon katalysierte Aldolreaktion von TMS-Enolaten mit Benzaldehyd.

Nr.	Silylenolat	E/Z	t [h]	Ausb. [%] ^[a]	Produkte	
					syn:anti	
1		–	2	95	–	
2		–	3	77	–	
3		5:1	3	42	63:37	
4		1:9	3	88	73:27	

[a] Ausbeute laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (270 MHz) mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard.

terweise lieferten die beiden isomeren Trimethylsilylenolate, die sich von Propionsäuremethylester ableiten, die Aldole mit moderater *syn*-Diastereoselektivität.

Um den Anwendungsbereich dieser Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion zu erweitern, wurden andere, schwächere Lewis-Base-Katalysatoren untersucht. In die Auswahl kamen Carboxylat-Ionen, die Überlegungen zufolge mit dem Siliciumatom wechselwirken sollten. Weiter wurde erwartet, dass die Silylierung des Lithiumaldolats durch ein TMS-Carboxylat einen katalytischen Zyklus vervollständigen könnte, da Silylcarboxylate ebenfalls Silylierungs-Reagentien

sind. Somit wurde das leicht erhältliche Lithiumacetat (AcOLi) als mildere Lewis-Base anstelle der oben genannten Lithiumsalze gewählt. Die Umsetzung von PhCHO mit dem TMS-Enolat **54** in Gegenwart von 10 Mol-% AcOLi ergab bei -45°C in DMF das Aldoladdukt in 83 % Ausbeute. Damit war bestätigt, dass AcOLi ein wirksamer Lewis-Base-Katalysator in dieser Aldolreaktion ist.^[97d]

Aldolreaktionen in Wasser oder wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln gelten als ökonomisch und umweltfreundlich und wurden intensiv untersucht. Einige Synthesemethoden für die Umsetzung von Silylenolaten in Wasser oder wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln wurden beschrieben,^[96,99] für Reaktionen mit von Carbonsäuren abgeleiteten Silylenolaten existieren wegen der extremen Empfindlichkeit gegen Wasser aber nur wenige Ansätze.

Die Reaktion von PhCHO mit dem TMS-Enolat **54** wurde in Gegenwart von 10 Mol-% AcOLi bei -45°C in DMF/H₂O (10:1) untersucht, und das Aldoladdukt wurde in 71 % Ausbeute erhalten. Daraufhin wurden die Reaktionsbedingungen variiert, um die Ausbeuten zu verbessern. Die höchsten Ausbeuten wurden letztlich mit zwei Äquivalenten **54** in DMF/H₂O (50:1) erzielt.^[99]

In der nächsten Entwicklungsstufe wurde die Reaktion des TMS-Enolats **54** mit verschiedenen Aldehyden unter diesen Bedingungen erprobt (Tabelle 7). In allen Fällen wurden die Aldoladdukte in hohen Ausbeuten erhalten. Bemerkenswerterweise reagierten 4-Chlor- und 4-Nitrobenzaldehyd sowie 3-Phenylpropionaldehyd in höheren Ausbeuten zu den gewünschten Aldolen als in nichtwässrigen

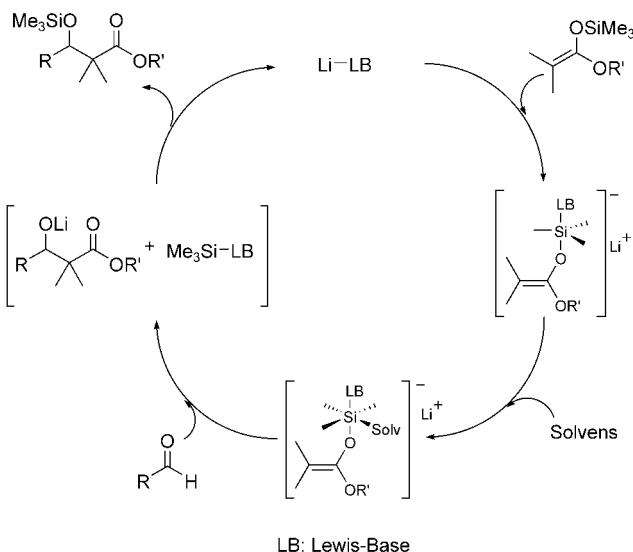
Tabelle 7: LiOAc-katalysierte Aldolreaktion des TMS-Enolats **54** mit Aldehyden.

Nr.	Aldehyd	t [h]	Ausb. [%] ^[a]
1		3	97 ^[b] (69)
2		3	94 (63)
3		16	78 (84)
4		17	62 (94 ^[b])
5		18	84 ^[b] (65 ^[b])
6		2.5	97 (84)
7		14	84
8		3	92 ^[b]
9		24	52

[a] Ausbeute laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (270 MHz) mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard. Die Werte in Klammern geben die Ausbeuten unter nichtwässrigen Bedingungen an. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

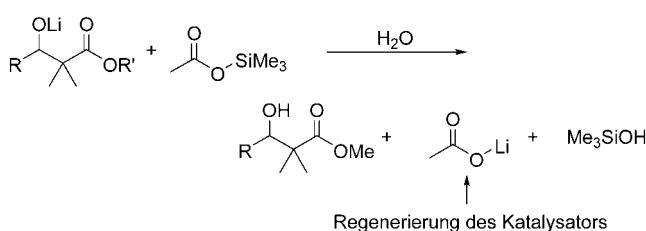
Lösungsmitteln. Aus 2-Pyridincarbaldehyd entsteht das Aldoladdukt in hoher Ausbeute, während die Reaktion mit Lewis-Säuren im Allgemeinen nicht abläuft. Es ist eines der besonderen Merkmale dieser basisch katalysierten Aldolreaktion in wasserhaltigem DMF, dass sich die gewünschten Aldole in mäßigen bis guten Ausbeuten sogar mit Aldehydsubstraten bilden, die freie Amid-, Hydroxy- oder sogar Carboxyfunktionen enthalten – solche Substrate sind nicht verwendbar, wenn Metallenolate oder Lewis-Säuren eingesetzt werden.

Das Lithiumaldolat wird über ein sechsfach koordiniertes hypervalentes Silicat gebildet, ähnlich wie unter nichtwässrigen Bedingungen (Schema 32).^[97c] Anfangs gebildetes Lithi-



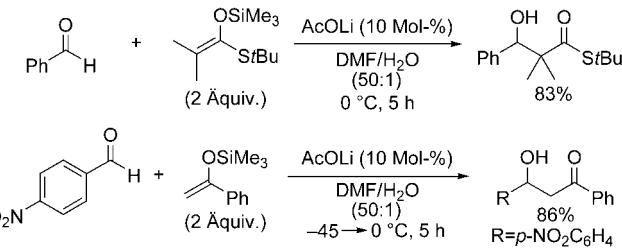
Schema 32. Katalytischer Zyklus der Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion von TMS-Enolaten mit Aldehyden.

umaldolat und Silylacetat werden rasch unter Bildung von LiOH und Essigsäure hydrolysiert, wenn die Reaktion in wasserhaltigem DMF ausgeführt wird. Die nachfolgende Neutralisation sollte LiOAc liefern und einen katalytischen Zyklus in Gang setzen (Schema 33).



Schema 33. Regenerierung des Katalysators in wasserhaltigem DMF.

Diese katalytische Aldolreaktion kann mit anderen TMS-Enolaten ebenfalls glatt durchgeführt werden. Zum Beispiel lieferten die von Isothiobuttersäure-*S-tert*-butylester und Acetophenon abgeleiteten TMS-Enolate die entsprechenden Aldole in guten Ausbeuten (Schema 34).



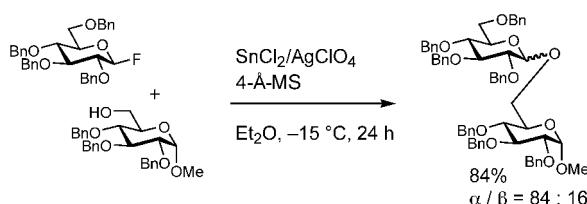
Schema 34. Lithiumacetat-vermittelte Aldolreaktion von TMS-Enolaten mit Aldehyden in wasserhaltigem DMF.

Dies ist das erste Beispiel einer Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion, die von Carbonsäureestern abgeleitete Silylenolate toleriert. Die Methode kann zur Synthese vielfältiger Aldole eingesetzt werden, verlangt keine streng wasserfreien Bedingungen und verwendet einen ausgesprochen milden, leicht verfügbaren und billigen Lewis-Base-Katalysator.

3. Stereoselektive Glycosylierung mit Glycosylfluoriden

3.1. Einführung

Die Entwicklung brauchbarer Methoden zur stereoselektiven Glycosylierung ist eine grundlegende Voraussetzung für die Synthese von Glycosiden und Oligosacchariden. Im Allgemeinen ist die stereoselektive Synthese von 1,2-*cis*-Glycosiden schwieriger als die von 1,2-*trans*-Glycosiden, die normalerweise wegen des Nachbargruppeneffekts der 2-Acyloxygruppe leicht zugänglich sind. Häufig eingesetzt wurde früher die Koenigs-Knorr-Reaktion,^[100] die auf Glycosylchloride und -bromide zurückgreift. Allerdings erfordert diese eine stöchiometrische Menge störender Schwermetallsalze und drastische Reaktionsbedingungen. In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden diverse Typen von Glycosyl-Donoren entwickelt und in der Synthese von Saccharidketten eingesetzt: Thioglycoside, Glycosyltrichloracetimidate, Glycosylacetate, Selenoglycoside, Glycosylsulfoxide, 1-OH-Zucker, Glycosyl-Donoren mit phosphorhaltigen Abgangsgruppen, Glycale und Pentenylglycoside.^[101] 1981 berichteten wir erstmalig über den Einsatz von Glycosylfluoriden als Glycosyl-Donoren.^[102] In diesen Synthesen wurden α -Glycoside mit guten Stereoselektivitäten erhalten, wenn Glycosylfluorid mit Glycosylacceptoren in Gegenwart eines aus Zinndichlorid (SnCl_2) und Silberperchlorat (AgClO_4) gebildeten Promotors in Diethylether (Et_2O) umgesetzt wurde (Schema 35). Im Folgenden werden die historische Entwick-

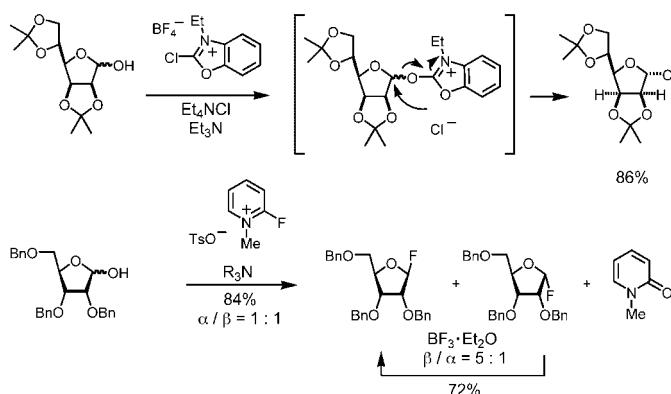


Schema 35. Erstes Beispiel der Glycosylierung mit Glycosylfluorid.

lung der Chemie des Glycosylfluorids als Glycosyl-Donor und die neueste stereoselektive Glycosylierung mit Glycosylfluorid beschrieben.

Wie erwähnt, finden Glycosylchloride und -bromide eine häufige Anwendung in Glycosylierungsreaktionen. In diesen Fällen ist die Kohlenstoff-Halogen-Bindung jedoch leicht spaltbar, sodass bisweilen geringe Ausbeuten und Stereoselektivitäten resultieren. Vor diesem Hintergrund wurde ein Glycosylfluorid als Glycosyl-Donor untersucht, weil davon ausgegangen wurde, dass die Kohlenstoff-Fluor-Bindung eine hohe Bindungsenergie hat und somit eine selektive S_N2 -Substitution eintritt. Voraussetzung für den Erfolg dieses Ansatzes wäre eine milde Aktivierung der C-F-Bindung. Glycosylfluoride waren zuvor gerade deshalb nicht eingesetzt worden, weil man angenommen hatte, dass die C-F-Bindung am anomeren Kohlenstoffatom wegen ihrer hohen Dissoziationsenergie sehr schwer zu aktivieren ist ($C-F$ 552 kJ mol^{-1} , $C-Cl$ $397 \pm 29\text{ kJ mol}^{-1}$, $C-Br$ $280 \pm 21\text{ kJ mol}^{-1}$).^[103]

Zu Beginn dieser Studien in den 80er Jahren war die Synthese des Glycosylfluorids wegen des dazu notwendigen Einsatzes von wasserfreiem Fluorwasserstoff problematisch. Durch Zufall wurde jedoch eine einfache Methode zur Synthese von Glycosylfluoriden aus 1-Hydroxyzuckern ausgehend von 2-Fluorpyridiniumsalzen entdeckt (Schema 36).^[104] Damit war der Weg frei für Experimente mit Glycosylfluoriden als Glycosyl-Donoren.

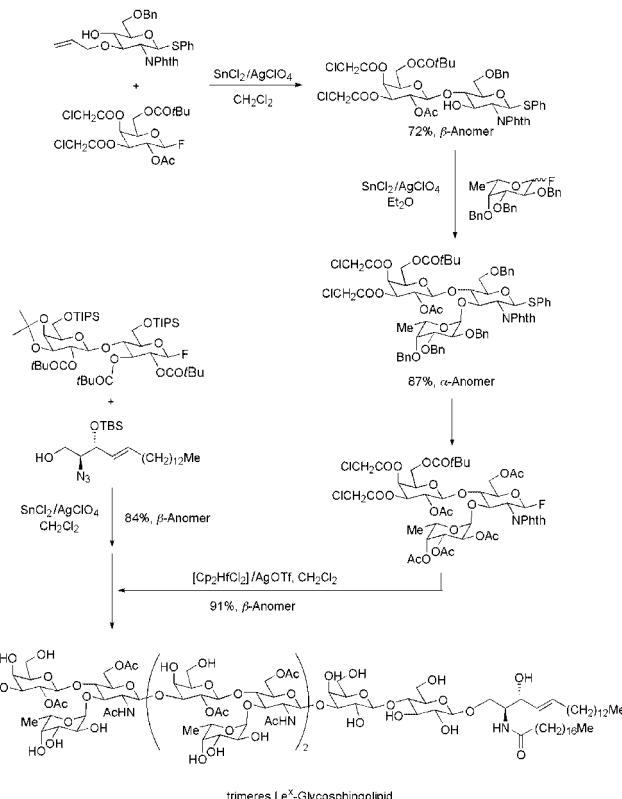


Schema 36. Herstellung von Glycosylfluorid. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

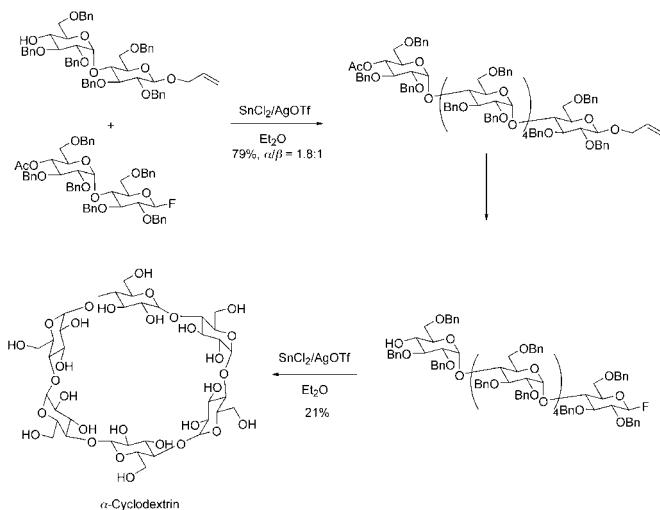
Wir untersuchten eine Reihe von Lewis-Säuren zur Aktivierung von Glycosylfluorid und stießen dabei auf einen äußerst überraschenden Befund, denn die gewünschte Reaktion gelang mit der relativ schwachen Lewis-Säure Zinn(II)-chlorid in Kombination mit Silberperchlorat in Diethylether als Lösungsmittel. Die entsprechenden 1,2-*cis*-Glycoside wurden mit $SnCl_2$ stereoselektiv erhalten.^[102] Nach der Veröffentlichung dieser Ergebnisse hatten sich die Glycosylfluoride bald als Glycosyl-Donoren etabliert. Der bemerkenswerte Vorteil von Glycosylfluoriden ist ihre größere thermische und chemische Stabilität gegenüber Glycosylchloriden, -bromiden und -iodiden. Dadurch ist es z. B. möglich, Glycosylfluoride durch Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen. Zur Herstellung von Glycosylfluoriden^[105] ist eine Vielzahl von Fluorierungsreagentien entwickelt worden,

z. B. HF,^[106] 2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat,^[107] Diethylaminoschweifeltrifluorid (DAST),^[108-110] HF/Pyridin,^[111-113] CF_3ZnBr/TiF_4 ,^[114] DEAD/PPh₃/Et₃O·BF₄,^[115] Selectfluor,^[116] Deoxofluor,^[117] *N,N*-Diisopropyl(1-fluor-2-methyl-1-propenyl)amin,^[118] HF/MeCN/AC₂O,^[119] AgF,^[120] ZnF₂,^[121] Et₃N-HF,^[122] CF₃ZnBr,^[114] DAST/N-Bromsuccinimid(NBS)/N-Iod-succinimid(NIS),^[123,124] 4-Methyl(difluoriod)benzol,^[125] TBAF^[126] und PhI(OAc)₂/SiF₄.^[127] Am häufigsten angewendet werden DAST, HF/Pyridin und DAST/NBS. Ein besonders nützliches, nichtexplosives Reagens, das im Kilogramm-Mengen erhältlich ist, ist das von Lal und Mitarbeitern entwickelte Deoxofluor.^[117]

Aktivierende Reagentien für Glycosylierungen mit Glycosylfluorid wurden in ähnlich großer Zahl entwickelt; Beispiele sind $SnCl_2/AgClO_4$,^[102] $SnCl_2/TrClO_4$,^[107] $SnCl_2/AgOTf$,^[128] SiF₄,^[129] Me₃SiOTf,^[129] BF₃·OEt₂,^[130] TiF₄,^[131] SnF₄,^[131] [Cp₂MCl₂]/AgClO₄ (M = Ti, Zr, Hf; Cp = Cyclopentadien),^[132] [Cp₂ZrCl₂]/AgBF₄,^[133] [Cp₂HfCl₂]/AgOTf,^[133,134] Bu₂Sn(ClO₄)₂,^[135] Me₂GaCl,^[136] Tf₂O,^[137] LiClO₄,^[138] Yb(OTf)₃,^[139] La(ClO₄)₃·*n*H₂O,^[140] La(ClO₄)₃·*n*H₂O-Sn(OTf)₂,^[141] Yb-Amberlyst 15,^[142] sulfatiertes Zirconiumdioxid,^[143] TrB(C₆F₅)₄,^[144,145] TfOH,^[145-147] HClO₄,^[147] HB(C₆F₅)₄,^[147] Carbokationen (B(C₆F₅)₄⁻ und TfO⁻-Salze),^[148] SnCl₂/AgB(C₆F₅)₄,^[149] SnCl₄/AgB(C₆F₅)₄,^[150] Ce(ClO₄)₃.^[151] Unser ursprünglicher Aktivator, $SnCl_2/AgClO_4$, wurde erfolgreich in der Totalsynthese von Glycosphingolipiden (Schema 37)^[152,153] und von Cyclodextrin (Schema 38) eingesetzt.^[154] Suzuki und Mitarbeiter verwendeten ihre ursprünglichen Aktivatoren, [Cp₂MCl₂]/AgClO₄ (M = Zr, Hf), in der Totalsynthese von Mycinamicin IV

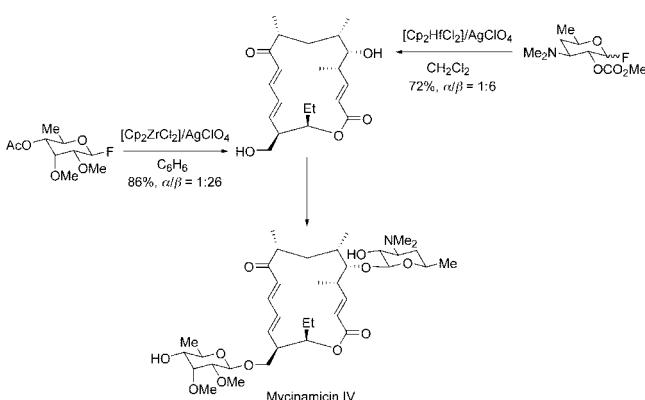


Schema 37. Totalsynthese des trimeren LeX-Glycosphingolipids.

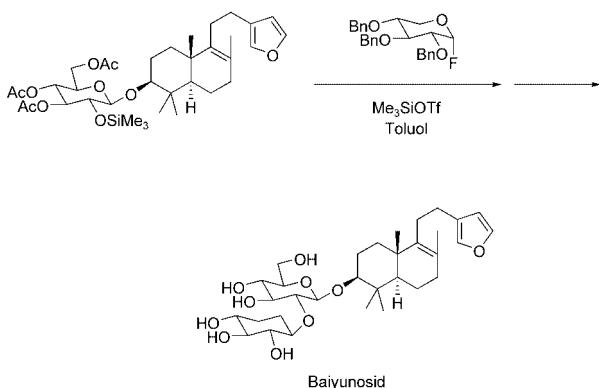


Schema 38. Totalsynthese von α -Cyclodextrin.

(Schema 39),^[155] und Nishizawa et al. setzten Me_3SiOTf in der Totalsynthese von Baiyunosid ein (Schema 40).^[156]



Schema 39. Totalsynthese von Mycinamicin IV.



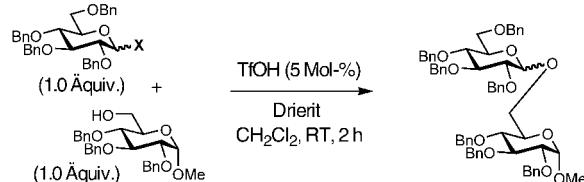
Schema 40. Totalsynthese von Baiyunosid.

3.2. Einfluss von Gegenanionen und Lösungsmittel auf die Stereoselektivität

Wir konnten feststellen, dass etliche protische Säuren Glycosylfluorid aktivieren. Das aktivierte Glycosylfluorid

reagiert mit verschiedenen Glycosylacceptoren und bildet die entsprechenden Disaccharide in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und mit hohen α - oder β -Selektivitäten.^[145–147] Gemäß dem Konzept der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB)^[157] wird das Proton (H^+) wegen seines harten Charakters als fluorophil angesehen, und die Dissoziationsenergie der H-F-Bindung ist höher als die von H-Cl, H-Br oder H-S (H-F 570 kJ mol^{-1} , H-Cl 432 kJ mol^{-1} , H-Br 366 kJ mol^{-1} , H-S 344 \pm 12 kJ mol^{-1}).^[103] Dementsprechend wird Glycosylfluorid durch TfOH aktiviert, während Glycosylbromid und -chlorid durch TfOH nicht wirksam angeregt werden (Tabelle 8, Nr. 1–4). Interessanterweise wird ein bei

Tabelle 8: Durch Trifluormethansulfonsäure katalysierte Glycosylierung mit Glycosyl-Donoren.



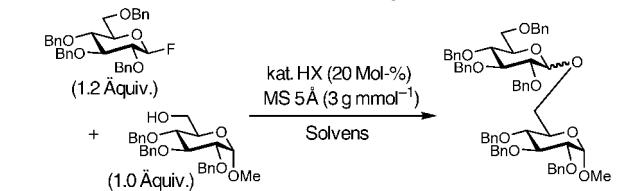
Nr.	X	Ausbeute [%]	$\alpha/\beta^{[a]}$
1	F (β)	83	67:33
2	F (α)	87	66:34
3	Br (α)	9	45:55
4	Cl (α)	6	52:48
5	OH (Gemisch) ^[b]	51	73:27
6	OAc (α)	75	68:32
7	OCOOPh (β)	61	72:28
8	SEt (β)	0	–

[a] Das α/β -Verhältnis wurde durch HPLC-Analyse bestimmt. [b] $\alpha/\beta = 7:3$.

Glycosylierungen häufig eingesetztes Thioglycosid durch TfOH als Katalysator überhaupt nicht aktiviert (Nr. 8),^[158] was darauf hindeutet, dass die richtige Auswahl von Glycosylfluorid und Donor-Thioglycosid die chemoselektive Synthese von Oligo- und Polysacchariden ermöglicht (siehe Tabelle 10).

Während unserer Studien zur protisch katalysierten Glycosylierung von Glycosylfluorid zeigte sich, dass die Kombination von Katalysator und Solvens die Konfiguration der resultierenden Glycoside beeinflusst. Die Glycosylierung in Diethylether mit einer katalytischen Menge TfOH , HClO_4 oder $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3\text{H}$ lieferte beispielsweise das α -Glycosid als Hauptprodukt (Tabelle 9, Nr. 1–4). Hingegen wurde mit HNTf_2 , HSbF_6 oder $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ in BTF/BuCN (5:1) (BTF = Benzotrifluorid) β -Stereoselektivität beobachtet (Nr. 5–8). Diese Befunde machen deutlich, dass die Stereoselektivität der Reaktion^[147] sowohl von der Art des Katalysatoranions als auch vom Lösungsmittel stark abhängt und durch die Wahl der Katalysator/Solvens-Kombination gesteuert werden kann. Die in Tabelle 10 gezeigten Beispiele für die Glycosylierung von Glycosyl-Acceptoren verdeutlichen dieses Prinzip.

Kürzlich wurde ein aktivierte Glycosylfluorid als Glycosyl-Acceptor zur Glycosylierung des neuartigen Glycosyl-Donors **57**, der eine Thioformimidatgruppe an der anomeren

Tabelle 9: Einfluss des Solvens und des Gegenions der Protonensäure.^[a]


Nr.	Kat.	Ausb. [%] (α/β) (Et ₂ O, RT, 4 h)	Ausb. [%] (α/β) (BTF/tBuCN, 5:1, 0°C, 2 h)
1	HOTf ^[b]	98 (88:12)	quant. (47:53)
2	HOTf ^[c]	96 (88:12)	99 (49:51)
3	HClO ₄ ^[c]	98 (92:8)	quant. (60:40)
4	HOSO ₂ C ₆ F ₅ ^[d]	99 (88:12)	96 (47:53)
5	HNTf ₂ ^[b]	quant. (49:51)	99 (9:91)
6	HNTf ₂ ^[d]	quant. (50:50)	quant. (9:91)
7	HSbF ₆ ^[d]	99 (56:44)	quant. (12:88)
8	HB(C ₆ F ₅) ₄ ^[e]	95 (55:45)	99 (7:93)

[a] Mit HBF₄·OMe₂, *p*-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder TFA als Katalysatoren war nahezu keine Umsetzung zu beobachten. [b] Handelsübliches Substrat. [c] Die Protonensäure wurde aus dem Silbersalz und *t*BuCl in Toluol hergestellt und der Überstand verwendet. [d] Die Protonensäure wurde aus dem Silbersalz und *t*BuBr in Toluol hergestellt und der Überstand verwendet. [e] Die Protonensäure wurde aus [AgB(C₆F₅)₄] und *t*BuBr in Toluol/Et₂O (1:1) hergestellt und der Überstand verwendet.

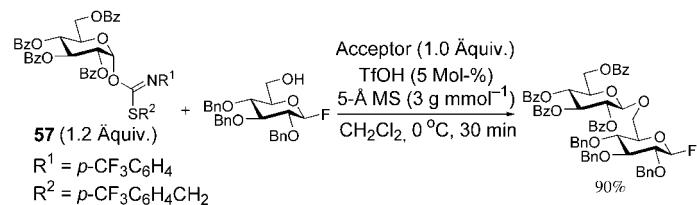
Tabelle 10: Durch Protonensäuren katalysierte stereoselektive Glycosylierung.

Nr.	Acceptor	Additiv ^[a]	t [h]	T [°C]	Ausb. [%] (α/β) ^[b]
1		TfOH	8	0	95 (89:11)
2		HClO ₄	6	0	94 (93:7)
3		HB(C ₆ F ₅) ₄	6	-20	97 (4:96)
4		TfOH	12	0	97 (84:16)
5		HClO ₄	7	0	89 (88:12)
6		HB(C ₆ F ₅) ₄	11	-20	92 (8:92)
7		TfOH	20	0	88 (81:19)
8		HClO ₄	7	0	95 (83:17)
9		HB(C ₆ F ₅) ₄	11	-20	95 (8:92)
10		TfOH	12	0	quant. (86:14)
11		HClO ₄	4	0	92 (89:11)
12		HB(C ₆ F ₅) ₄	2	-20	89 (5:95)
13		TfOH	12	0	quant. (80:20)
14		HClO ₄	6	0	87 (85:15)
15		HB(C ₆ F ₅) ₄	2	-20	87 (5:95)
16		TfOH	21	0	90 (87:13)
17		HClO ₄	19	0	82 (82:18)
18		HB(C ₆ F ₅) ₄	10.5	-20	78 (15:85)

[a] Mit TfOH oder HClO₄ als Katalysatoren wurde die Glycosylierung in Et₂O ausgeführt, mit HB(C₆F₅)₄ als Katalysator in BTF/tBuCN (5:1).

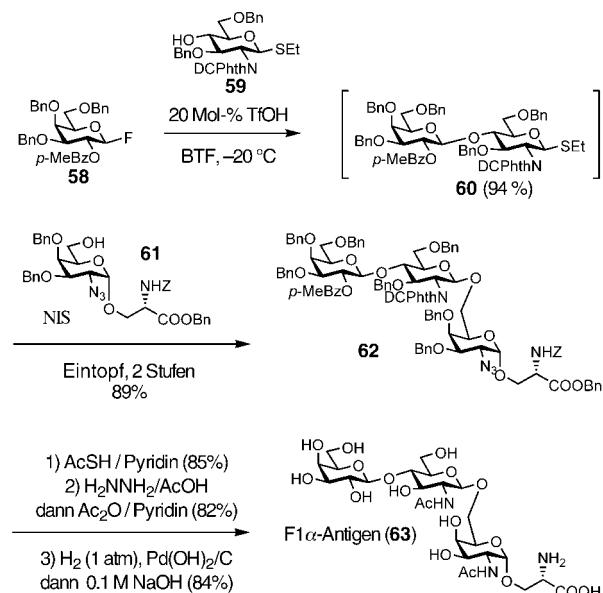
[b] Das α/β -Verhältnis wurde durch HPLC-Analyse bestimmt.

Position trägt, eingesetzt. Das erhaltene Disaccharid steht nach Auswahl geeigneter Reaktionsbedingungen für die nächste Eintopf-Glycosylierung zur Verfügung (Schema 41).^[159]

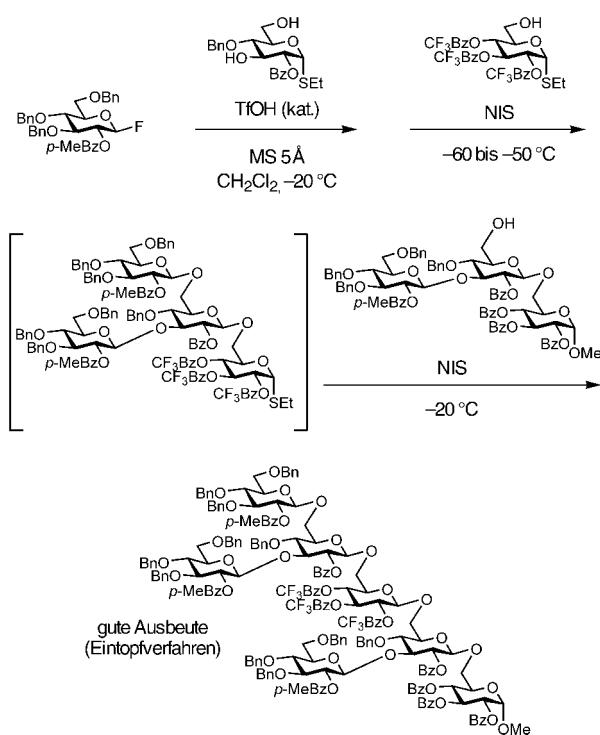

Schema 41. Glycosylierung mit Glycosylfluorid als Acceptor.

3.3. Totalsynthese natürlich vorkommender Oligosaccharide durch sequenzielle Eintopf-Glycosylierung

Eine sequenzielle Eintopf-Glycosylierung wurde zur konvergenten Totalsynthese von F1 α -Antigen angewendet (Schema 42).^[160] Zunächst lieferte die Umsetzung des Glyco-


Schema 42. Totalsynthese des F1 α -Antigens.

sylfluorids 58 mit dem Thioglycosid 59 in Gegenwart einer katalytischen Menge TfOH in situ das Disaccharid 60. Die β -Stereoselektivität wird hierbei durch den Nachbargruppeneffekt der *p*-MeBz-Gruppe an der C2-Position gesteuert. In einem Eintopfverfahren wurde anschließend unter Zugabe von NIS das Glycopeptid 61 mit dem Disaccharid 60 glycosyliert und das vollständig geschützte F1 α -Antigen 62 stereoselektiv in hoher Ausbeute (89 %) erhalten. Mehrere Transformationen am Trisaccharid 62 ergaben das F1 α -Antigen (63).^[161,162] Ferner wurde die Methode der sequenziellen Eintopf-Glycosylierung zum schnellen Aufbau eines verzweigten Heptasaccharids eingesetzt (Schema 43).^[163,164]



Schema 43. Eintopfsynthese eines verzweigten Heptasaccharids.

4. Abschließende Bemerkungen

In der Grundlagenforschung ist es zunächst einmal entscheidend, einen ersten Ansatz zu finden („seed-oriented work“). Genauso wichtig ist es jedoch, den Ansatz zu optimieren und auf andere Systeme zu übertragen („need-oriented work“). In jedem Fall wird ein Chemiker sehr viel Zeit und Energie investieren müssen, bevor er etwas Brauchbares entwickelt hat. Ist das wesentliche Ziel erst einmal erreicht, erscheint der ganze Entwicklungsprozess oft so einfach, dass man den Eindruck gewinnen möchte, jedem hätte die Arbeit gelingen können. Tatsächlich aber sind meist Monate und Jahre der Erfolglosigkeit mit immer neuen Hypothesen und dauernd wiederholter Experimente durchzustehen: Auch das bedeutet es, Chemiker zu sein! Das Wichtigste bei allem ist, nichts nachzumachen – wir müssen eigene Themen finden. Ein Thema, mit dem sich ein anderer bereits befasst, röhren wir nicht an. Dies ist unser Kodex, ihn sollten wir niemals vergessen.

Erfahrung und das Sammeln von Erfahrungen sind essenziell für den Fortgang von Forschung. Wenn eine gereifte Hypothese unbefriedigende Ergebnisse liefert, müssen wir wieder von vorne beginnen und die Experimente neu aufrollen. Nur wer nicht auf halbem Wege aufgibt, wird letztlich den entscheidenden Hinweis finden. Die Chemie ist noch immer weitgehend unvorhersagbar. Vor allem das, was wir aus eigener Erfahrung lernen (und nicht aus Büchern oder von anderen!) – ich nenne es „chemische Weisheit“ –, wird neue Fragen aufwerfen und uns zu neuen Ideen motivieren. Nur wer viel an „chemischer Weisheit“ angesammelt hat, wird in der Lage sein, kleine Hinweise zu einer wegweisenden Hypothese zu kombinieren. Wer sich als junger Chemiker

durch Hindernisse nicht abschrecken lässt, hart und dauerhaft arbeitet, wird Freude an seinen Studien gewinnen, wird „chemischer Weisheit“ erwerben und sich zu einem erfolgreichen Forscher entwickeln.

Ihre Unvorhersagbarkeit macht den Reiz der Chemie aus. Immer wieder wird man in Experimenten auf ein unerwartetes Phänomen stoßen. Erfassen wird es nur, wer dafür offen ist, auch über das scheinbar Unglaubliche nachzudenken. So können alltäglich aussehende Befunde viele neue Ideen auslösen. Noch ist Vieles unentdeckt – lassen Sie uns daran arbeiten!

Der Autor dankt Dr. Taichi Shintou, Dr. Hidehiko Fujisawa und Dr. Jun-ichi Matsuo für ihren Beitrag zu den gegenwärtigen Forschungsprojekten und für ihre Unterstützung bei der Vorbereitung des Manuskripts. Die hier beschriebenen Arbeiten wurden zum Teil durch das japanische Ministerium für Erziehung, Kultur, Sport, Wissenschaft und Technologie gefördert (Grant in Aid of the 21st Century COE Program).

Eingegangen am 24. November 2003
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] T. Mukaiyama, I. Kuwajima, Z. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2024.
- [2] I. Kuwajima, T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1385.
- [3] a) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1901; b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 653; c) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614; d) E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3405; e) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 654; f) E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 222; g) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2287; h) E. J. Corey, S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3919; i) G. L. Bundy, D. C. Peterson, J. C. Cornette, W. L. Miller, C. H. Spilman, J. W. Wilks, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1089.
- [4] O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935.
- [5] a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380; b) O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427; c) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1; d) D. L. Hughes in *Organic Reactions*, Bd. 42 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1992**, S. 335; e) R. A. Amos, R. W. Emblidge, N. Havens, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3598; f) L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3973; g) A. R. Tunoori, D. Dutta, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8751; h) A. P. Dobbs, C. M. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2807; i) J. A. Dodge, J. I. Trujillo, M. Presnell, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 234; j) S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.
- [6] Y.-J. Shi, D. L. Hughes, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609.
- [7] a) T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639; b) T. Tsunoda, F. Ozaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5081; c) T. Tsunoda, Y. Yamamiya, Y. Kawamura, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2529; d) S. Ito, *Yakugaku Zasshi* **2001**, 121, 567.
- [8] a) T. Shintou, W. Kikuchi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1645; b) T. Mukaiyama, W. Kikuchi, T. Shintou, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 300.

- [9] T. Mukaiyama, T. Shintou, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538.
- [10] T. Shintou, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1100.
- [11] T. Shintou, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 984.
- [12] a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, T. Kumamoto, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5115; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio, H. Takei, *Chem. Lett.* **1972**, 237; c) T. Kumamoto, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 866.
- [13] a) M. Hudlicky in *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**; b) A. H. Hains in *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1988**; c) *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds* (Hrsg.: W. J. Mijs, C. R. H. I. de Jonge), Plenum, New York, **1986**; d) R. A. Sheldon, J. K. Kochi in *Metal-Catalysed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**; e) W. B. Wiberg in *Oxidation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1965**.
- [14] a) G. Cainelli, G. Cardillo in *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*, Springer, New York, **1984**; b) S. V. Ley, A. Madin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 251; c) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, *39*; d) T. G. A. Bowers, Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemkin, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548; e) J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363; f) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647; g) G. Piancatelli, A. Scettini, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245; h) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399; i) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. L. Stevens, K. Vijayakumaran, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.
- [15] a) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, *65*, 133; b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**.
- [16] a) T. V. Lee in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 291; b) K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661; c) J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214; d) J. R. Parikh, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505; e) K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957; f) W. W. Epstein, F. W. Sweat, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 247.
- [17] a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; b) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165; c) T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857; d) T. T. Tidwell, *Organomet. React.* **1990**, *39*, 297.
- [18] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549; d) J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News*, **1990**, *3*.
- [19] a) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019; b) E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485; c) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272; d) S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272.
- [20] T. Mukaiyama, J. Matsuo, M. Yanagisawa, *Chem. Lett.* **2000**, *1072*.
- [21] J. Matsuo, D. Iida, K. Tatani, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 223.
- [22] J. Matsuo, A. Kawana, K. Pudhom, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, *250*.
- [23] J. Matsuo, A. Kawana, H. Yamanaka, H. Kamiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1433.
- [24] T. Mukaiyama, J. Matsuo, D. Iida, H. Kitagawa, *Chem. Lett.* **2001**, *846*.
- [25] J. Matsuo, D. Iida, H. Yamanaka, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6739.
- [26] a) J. Matsuo, Y. Ogawa, K. Pudhom, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 124; b) I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543.
- [27] T. Mukaiyama, J. Matsuo, H. Kitagawa, *Chem. Lett.* **2000**, *1250*.
- [28] H. J. Reich, J. M. Renga, L. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- [29] B. M. Trost, T. N. Salzmann, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887.
- [30] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
- [31] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- [32] M. Ishizaki, Y. Niimi, O. Hoshino, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6029.
- [33] Übersichten: a) R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489; b) S. Dayagi, Y. Degani in *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1970**.
- [34] a) G. A. Kraus, A. Melekhov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11749; b) P. Müller, D. M. Gilabert, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7171; c) M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6917; d) F. Porta, C. Crotti, S. Cenini, G. Palmisano, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 333; e) J. Larsen, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, *1213*; f) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 71.
- [35] D. H. R. Barton, A. Billon, J. Boivin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1229.
- [36] E. F. Pratt, T. P. McGovern, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1540.
- [37] a) J. A. Franz, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 583; b) J. P. Marino, R. D. Larsen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4642; c) J. J. Cornejo, K. D. Larson, G. D. Mendenhall, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5382; d) J. Yamaguchi, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1992**, *1933*; e) P. A. Wehrli, B. Schaefer, *Synthesis* **1974**, 288; f) R. I. Fryer, G. A. Archer, B. Brust, W. Zally, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1308; g) R. Bonnett, V. M. Clark, A. Giddey, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2087; h) M. F. Grundon, B. E. Reynolds, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2445.
- [38] a) S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Taki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 613; b) S.-I. Murahashi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 403; c) A. Goti, M. Romani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6567.
- [39] a) A. Nishinaga, S. Yamazaki, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4115; b) K. Maruyama, T. Kusukawa, Y. Higuchi, A. Nishinaga, *Chem. Lett.* **1991**, 1093.
- [40] S. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1992**, 823.
- [41] T. Mukaiyama, A. Kawana, Y. Fukuda, J. Matsuo, *Chem. Lett.* **2001**, *390*.
- [42] Übersicht: R. J. Baumgarten, *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 398; siehe auch: R. V. Hoffman, A. Kumar, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4011, zit. Lit.
- [43] J. Matsuo, A. Kawana, Y. Fukuda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, *712*.
- [44] Zur direkten Oxidation sekundärer Amine zu den entsprechenden Nitronen, siehe: a) H. Mitsui, S. Zenki, T. Shiota, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 874; b) S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736; c) S.-I. Murahashi, T. Shiota, Y. Imada, *Org. Synth.* **1991**, *70*, 265; d) S. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 877; e) W. W. Zajac, Jr., T. R. Walters, M. G. Darcy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856; f) R. W. Murray, M. Singh, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2954; g) S. Cicchi, M. Corsi, A. Goti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243.
- [45] J. Matsuo, T. Shibata, H. Kitagawa, T. Mukaiyama, *Arch. Org. Chem.* **2001**, *58*.
- [46] T. Mukaiyama, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3215; der in dieser Arbeit formulierte Mechanismus wurde revidiert.^[47]

- [47] a) T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 967; b) K. Inomata, M. Muraki, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1807.
- [48] a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011; b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.
- [49] N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1441.
- [50] Übersichten: a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1; c) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, London, **1991**; d) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.
- [51] Aus α -Iodketonen und Et_3B : Y. Aoki, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1995**, 463.
- [52] Aus α -Iodketonen mit 9-BBN und 2,6-Lutidin: a) T. Mukaiyama, S. Imachi, K. Yamane, M. Mizuta, *Chem. Lett.* **2002**, 698; b) T. Mukaiyama, T. Takuwa, K. Yamane, S. Imachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 813; interessanterweise wurden einige Borenolate durch Destillation isoliert, siehe: R. W. Hoffmann, K. Ditrich, S. Froech, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5517.
- [53] a) T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559; b) T. Inoue, T. Uchimaru, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 153; c) T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.
- [54] T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsuura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6007.
- [55] a) F. Yokokawa, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8638; b) F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1915.
- [56] Diesen Phänomeren waren wir schon bei früheren Forschungen zur Entwicklung neuer Reaktionen begegnet, z.B. bei der Entwicklung einer Polymerisation durch 1,4-Addition: a) T. Mukaiyama, T. Fujisawa, T. Hyugaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 687; b) T. Mukaiyama, T. Fujisawa, H. Nohira, T. Hyugaji, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3337; c) T. Mukaiyama, T. Fujisawa, *Macromol. Synth.* **1972**, 4, 105; d) T. Fujisawa, Y. Tamura, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 37, 793; e) H. Nohira, Y. Nishikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 37, 797; f) T. Mukaiyama, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 36, 99.
- [57] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 817.
- [58] P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1, 85.
- [59] a) O. Isler, P. Schudel, *Adv. Org. Chem.* **1963**, 14, 115; b) F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 374; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 295.
- [60] a) K. Banno, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 741; b) K. Banno, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 2284.
- [61] a) T. H. Chan, T. Aida, P. W. K. Lau, V. Gorys, D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4029; b) J.-E. Dubois, G. Axiotis, E. Bertounesque, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4655; c) C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5973; d) C. Gennari, M. G. Beretta, A. Bernardi, G. Moro, C. Scolastico, R. Todeschini, *Tetrahedron* **1986**, 42, 893.
- [62] T. Mukaiyama, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1974**, 15.
- [63] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 319.
- [64] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 1201.
- [65] K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 989.
- [66] K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1976**, 769.
- [67] a) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223; b) K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 779; c) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1976**, 163; d) S. Danishefsky, K. Vaughan, R. C. Gadwood, K. Tsuzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4262; e) M. E. Jung, Y.-G. Pan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3127; f) M. E. Jung, C. A. McCombs, Y. Takeda, Y.-G. Pan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6677; g) C. H. Heathcock, M. H. Norman, D. E. Uehling, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2797.
- [68] a) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7153; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 431; c) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8180, zit. Lit.
- [69] Beispiel sind [4+2]-Cycloadditionen, Alkylierungen, Acylierungen, Hydroborierungen, oxidative Verfahren etc.
- [70] a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, M. Murakami, *Chem. Lett.* **1985**, 447; b) S. Kobayashi, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1535.
- [71] M. Ohshima, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1871.
- [72] N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 463.
- [73] H. Fujisawa, Y. Sasaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 190.
- [74] Durch Magnesiumhalogenid vermittelte Aldolreaktionen: a) K. Takai, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3247; b) J. Uenishi, H. Tomozane, M. Yamato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3467; c) A. Bernardi, S. Cardani, L. Colonbo, G. Poli, G. Schimperna, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 888; d) E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2330.
- [75] a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y. Tani, M. Hasagawa, K. Saitou, *Proc. Jpn. Acad. B* **1997**, 73, 95; b) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121; c) I. Shiina, J. Shibata, R. Ibuka, Y. Imai, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 113.
- [76] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048.
- [77] D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5921.
- [78] H. Sato, S. Nakamura, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Synlett.* **1997**, 451.
- [79] Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1261.
- [80] Übersichten: a) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 998; b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095; c) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137; d) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357; e) T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, 10, 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 417.
- [81] Bezuglich Enolat-Substituenten wird die höchste Priorität der R_3SiO -Gruppe zugewiesen.
- [82] S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 297.
- [83] S. Kobayashi, H. Uchiyo, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247.
- [84] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 39.
- [85] T. Mukaiyama, H. Uchiyo, I. Shiina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 1019.
- [86] T. Mukaiyama, I. Shiina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 1902.
- [87] a) S. Kobayashi, S. Onozawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1992**, 2419; b) T. Mukaiyama, H. Anan, I. Shiina, S. Kobayashi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 388; c) T. Mukaiyama, I. Shiina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 2201.
- [88] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiyo, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1990**, 129.
- [89] S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455.
- [90] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041; b) E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365; c) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 439; d) S. Kiyooka, Y. Kaneko, K. Kume, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927.

- [91] a) K. Mikami, M. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077; b) K. Mikami, M. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039; c) K. Mikami, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 639; d) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363; e) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; f) R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360; g) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649.
- [92] H. Ishitani, H. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403.
- [93] a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7481; c) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893; d) D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.
- [94] a) M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648; b) M. Sodeoka, R. Tokunoh, F. Miyazaki, E. Hagiwara, M. Shibasaki, *Synlett* **1997**, 463.
- [95] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432.
- [96] K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536.
- [97] a) H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 182; b) H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 858; c) T. Mukaiyama, H. Fujisawa, T. Nakagawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4518; d) T. Nakagawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 462; e) T. Nakagawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 696.
- [98] a) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456; b) F. G. Bordwell, J. C. Branca, D. L. Hughes, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3305.
- [99] S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209, zit. Lit.
- [100] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- [101] a) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155; b) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212; c) H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294; d) P. Sinaÿ, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 519; e) K. Suzuki, T. Nagasawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1992**, *50*, 378; f) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503; g) B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ in *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Part 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [102] T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- [103] J. A. Kerr, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 72. Auflage, CRC, Boca Raton, **1991**, S. 9(105).
- [104] T. Mukaiyama, S. Shoda, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **1977**, 383.
- [105] a) M. Shimizu, H. Togo, M. Yokoyama, *Synthesis* **1998**, 799; b) M. Yokoyama, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 5; c) K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 15.
- [106] D. H. Brauns, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 833.
- [107] T. Mukaiyama, Y. Hashimoto, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1983**, 935.
- [108] a) W. Rosenbrook, Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3; b) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5.
- [109] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randal, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466.
- [110] I. Cumpstey, A. J. Fairbanks, A. J. Redgrave, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2371.
- [111] a) M. Hayashi, S. Hashimoto, R. Noyori, *Chem. Lett.* **1984**, 1747; b) W. A. Szarek, G. Gryniewicz, B. Doboszewski, G. W. Hay, *Chem. Lett.* **1984**, 1751.
- [112] a) W. Bröder, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 251; b) W. Bröder, H. Kunz, *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 221.
- [113] M. Palme, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 959.
- [114] R. Miethchen, C. Hager, M. Hein, *Synthesis* **1997**, 159.
- [115] H. Kunz, W. Sanger, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 283.
- [116] M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743.
- [117] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.
- [118] B. Ernst, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3081.
- [119] a) R. Miethchen, T. Gabriel, G. Kolp, *Synthesis* **1991**, 885; b) R. Miethchen, D. Rentsch, *Synthesis* **1994**, 827; c) R. Miethchen, T. Gabriel, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2309; d) R. Miethchen, T. Gabriel, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 11.
- [120] a) T. Kondo, T. Tomoo, H. Abe, M. Isobe, T. Goto, *Chem. Lett.* **1996**, 337; b) M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, *Synthesis* **1993**, 889; c) F. W. Lichtenthaler, U. Kläres, M. Lergenmüller, S. Schwidetzky, *Synthesis* **1992**, 179.
- [121] K. D. Goggins, J. F. Lambert, S. W. Walinsky, *Synlett* **1994**, 162.
- [122] R. Miethchen, G. Kolp, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *60*, 49.
- [123] K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189.
- [124] G. Horne, W. Mackie, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8697.
- [125] a) S. Caddick, W. B. Motherwell, J. A. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 674; b) S. Caddick, L. Gazzard, W. B. Motherwell, J. A. Wilkinson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 149.
- [126] D. M. Gordon, S. J. Danishefsky, *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 361.
- [127] M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 57.
- [128] a) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, C5; b) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 277.
- [129] S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379.
- [130] a) K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155; b) H. Kunz, H. Waldmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 638; c) H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 283; d) M. Yamaguchi, A. Horiguchi, A. Fukuda, T. Minami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1079.
- [131] a) M. Kreuzer, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 347; b) J. Jünnemann, I. Lundt, J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 759.
- [132] a) T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3567, 3571, 3575; b) K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4853; c) K. Suzuki, T. Matsumoto, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 718.
- [133] K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6879.
- [134] a) K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3693; b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126; c) Y. Matsuzaki, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1061.
- [135] H. Maeta, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Carbohydr. Res.* **1993**, 249, 49.
- [136] S. Kobayashi, K. Koide, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2435.
- [137] a) H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6863; b) H. P. Wessel, N. Ruiz, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 901.
- [138] a) G. Böhm, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3843; b) G. Böhm, H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *613*; c) G. Böhm, H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *621*.
- [139] S. Hosono, W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4.
- [140] W.-S. Kim, S. Hosono, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4443.
- [141] W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7797.
- [142] L. Yu, D. Chen, J. Li, P. G. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3575.
- [143] a) K. Toshima, K. Kasumi, S. Matsumura, *Synlett* **1998**, 643; b) K. Toshima, K. Kasumi, S. Matsumura, *Synlett* **1999**, 813.
- [144] K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 555.

- [145] T. Mukaiyama, K. Takeuchi, H. Jona, H. Maeshima, T. Saitoh, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1901.
- [146] a) T. Mukaiyama, H. Jona, K. Takeuchi, *Chem. Lett.* **2000**, 696; b) H. Jona, K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 1278.
- [147] a) H. Jona, H. Mandai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426; b) H. Jona, H. Mandai, W. Chavasiri, K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 291.
- [148] M. Yanagisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 224.
- [149] T. Mukaiyama, H. Maeshima, H. Jona, *Chem. Lett.* **2001**, 388.
- [150] H. Jona, H. Maeshima, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 726.
- [151] G. K. Packard, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3393.
- [152] a) K. C. Nicolaou, T. J. Caufield, H. Kataoka, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3693; b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3126.
- [153] a) K. C. Nicolaou, T. Caufield, H. Kataoka, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7910; b) K. C. Nicolaou, T. J. Caufield, H. Kataoka, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 177.
- [154] a) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, C5; b) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277.
- [155] T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3575.
- [156] a) H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4315; b) H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3021.
- [157] a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533; b) K. Akiba, N. Inamoto, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1975**, 33, 834.
- [158] O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12073.
- [159] H. Chiba, S. Funasaka, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1629.
- [160] a) Y. Yamashita, Y. S. Chung, T. Sawada, R. Horie, T. Saito, K. Murayama, R. Kannagi, M. Sowa, *Oncology* **1998**, 55, 70; b) Y. Yamashita, Y. S. Chung, R. Horie, R. Kannagi, M. Sowa, *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, 87, 441; c) Y. Yamashita, Y. S. Chung, T. Sawada, Y. Kondo, K. Hirayama, A. Inui, B. Nakata, M. Okuno, R. Horie, T. Saito, K. Murayama, R. Kannagi, M. Sowa, *Int. J. Cancer* **1994**, 58, 349.
- [161] T. Mukaiyama, K. Ikegai, H. Jona, T. Hashihayata, K. Takeuchi, *Chem. Lett.* **2001**, 840.
- [162] a) D. Oiu, R. R. Koganty, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 45; b) X.-T. Chen, D. Sames, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7760.
- [163] T. Hashihayata, K. Ikegai, K. Takeuchi, H. Jona, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1829.
- [164] a) J. K. Sharp, M. McNeil, P. Albersheim, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 11321; b) R. Verduyn, M. Douwes, P. A. M. van der Klein, E. M. Mössinger, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7301; c) H. Yamada, H. Takimoto, T. Ikeda, K. Tsukamoto, T. Harada, T. Takahashi, *Synlett* **2001**, 1751.