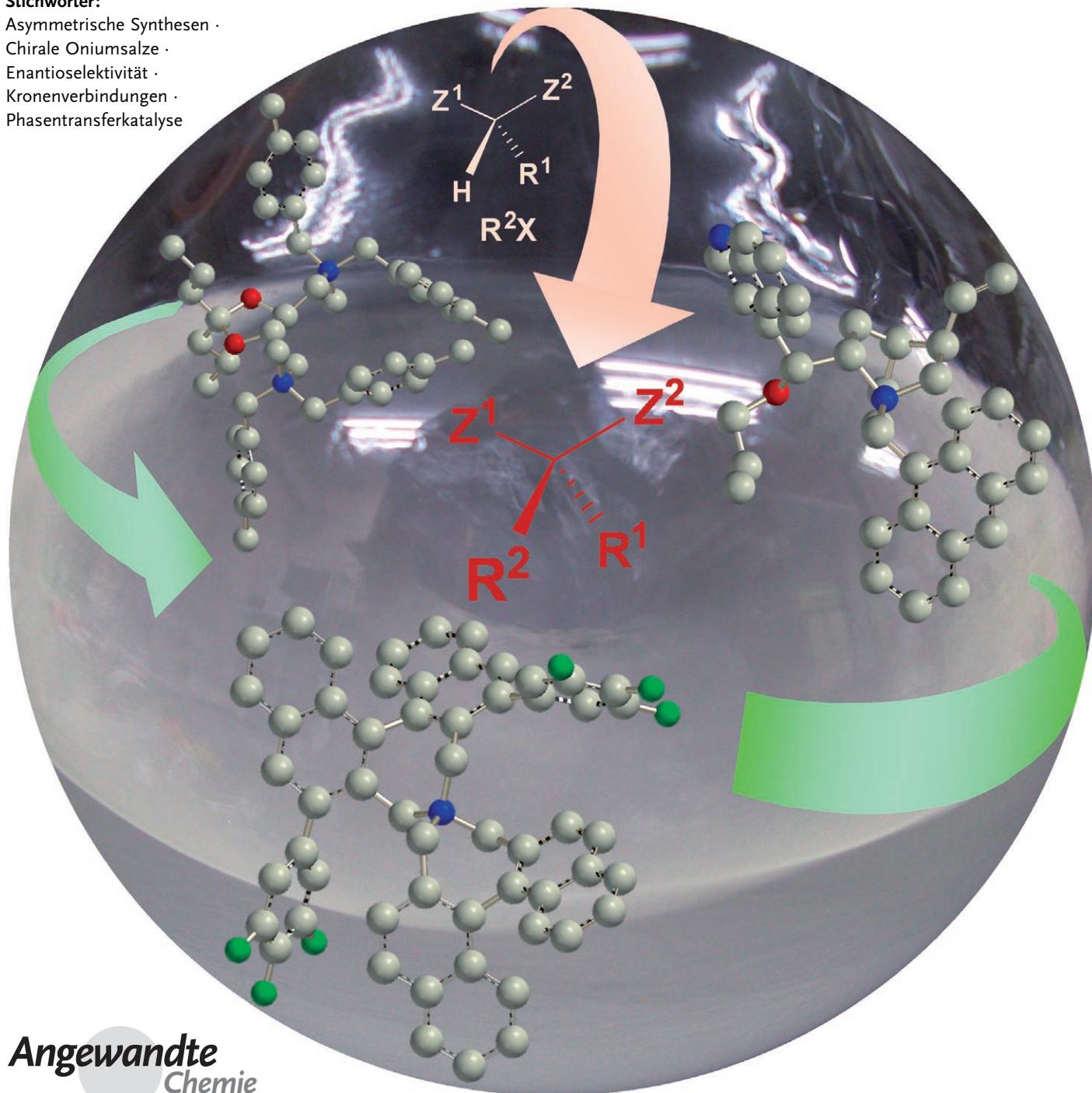


Fortschritte bei asymmetrischen Phasentransferkatalysen

Takashi Ooi und Keiji Maruoka*

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen ·
Chirale Oniumsalze ·
Enantioselektivität ·
Kronenverbindungen ·
Phasentransferkatalyse

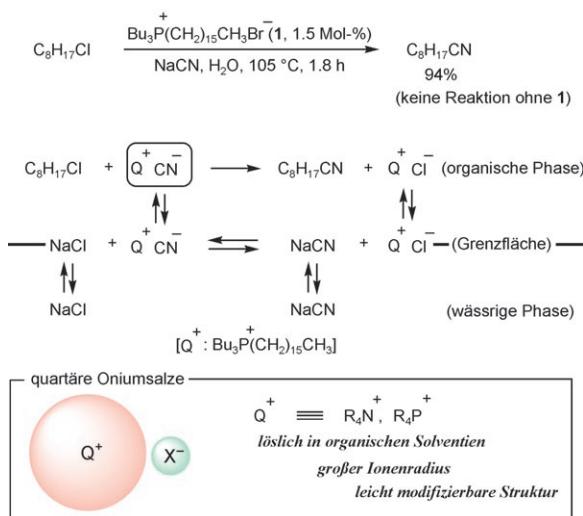


Der Einsatz chiraler nichtracemischer Oniumsalze und Kronenether als wirksame Phasentransferkatalysatoren ist intensiv untersucht worden. Gesucht wurde dabei vorrangig nach Wegen zur enantioselektiven Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen unter milden Bedingungen in Zweiphasensystemen. Eine Voraussetzung für optimale asymmetrische Katalysen ist die Abstimmung des Katalysators auf die jeweilige Reaktion und, daraus resultierend, die Bildung definierter chiraler Ionenpaare, die dann effizient und stereoselektiv mit Elektrophilen reagieren. In Kombination mit den vielfältigen Synthesemöglichkeiten durch Phasentransferkatalysen ergibt sich so ein universell anwendbares Verfahren zur asymmetrischen Synthese wertvoller organischer Verbindungen.

1. Einleitung

Starks führte 1971 für die Mitwirkung von Tetraalkylammonium- oder -phosphoniumsalzen (Q^+X^-) an Reaktionen zwischen zwei Substanzen in unterschiedlichen, miteinander nicht mischbaren Phasen den Ausdruck „Phasentransferkatalyse“ ein.^[1] So verläuft die Substitution von 1-Chloroctan mit einer wässrigen Natriumcyanid-Lösung nach Zusatz von Hexadecyltributylphosphoniumbromid (**1**) als Phasentransferkatalysator um mehrere Größenordnungen schneller (Schema 1). Der Schlüssel zu dieser gewaltigen Reaktivitätszunahme ist die Bildung eines quartären Phosphoniumcyanids, durch das das Cyanidion in organischen Lösungsmitteln löslich und hinreichend nucleophil wird. Die Ursachen hierfür sind hauptsächlich zwei der drei charakteristischen Merkmale des Kations (Q^+): seine hohe Lipophilie und sein großer Ionenradius.

Der Nachweis einer katalytischen Aktivität quartärer Oniumsalze gelang zwar schon früher,^[2] die Grundlagen der



Schema 1. Tetraalkyl-Oniumsalze als Phasentransferkatalysatoren.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4301
2. Der Mechanismus asymmetrischer Phasentransferkatalysen	4302
3. Alkylierungen	4303
4. Michael-Additionen	4329
5. Aldolreaktionen und verwandte Umsetzungen	4335
6. Darzens-Reaktion	4336
7. Neber-Umlagerung	4337
8. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	4337
9. Cyclopropanierungen	4338
10. Epoxidierungen	4338
11. Aziridinierungen	4340
12. Oxidationen	4340
13. Reduktionen	4341
14. Fluorierungen	4341
15. Sulfenylierungen	4341
16. Cyanierungen	4342
17. Schlussfolgerungen	4342

Phasentransferkatalyse wurden aber erst in der zweiten Hälfte der 1960er Jahre von Starks zusammen mit Makosza und Brändström gelegt. Seit dieser Zeit gewinnt die Phasentransferkatalyse in der organischen Synthese rasant an Bedeutung. Als Vorteile der Methode sind einfache Arbeits-

[*] Dr. T. Ooi,^[†] Prof. K. Maruoka
Department of Chemistry
Graduate School of Science
Kyoto University
Sakyo, Kyoto 606-8502 (Japan)
Fax: (+81) 75-753-4041
E-Mail: maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp

[†] Derzeitige Anschrift:
Department of Applied Chemistry
Graduate School of Engineering
Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464-8603 (Japan)

schritte, milde Reaktionsbedingungen, billige und umweltverträgliche Reagenzien und Lösungsmittel und die Durchführbarkeit von Synthesen im großem Maßstab zu nennen.^[3] Mittlerweile ist die Phasentransferkatalyse zu einem der wichtigsten Syntheseverfahren herangereift, das in zahlreichen Gebieten der organischen Chemie und auch verbreitet bei industriellen Anwendungen eingesetzt wird.

Dagegen schritt die Entwicklung der asymmetrischen Phasentransferkatalyse unter Einsatz definierter, chiraler, nichtraceemischer Katalysatoren nur langsam voran, obwohl sich hier die Chance bot, ein neues Teilgebiet der asymmetrischen Katalyse zu begründen, das auf strukturell und stereochemisch modifizierbare Tetraalkyl-Oniumionen Q^+ zurückgreifen kann. Kürzlich sind allerdings in dieser Richtung bemerkenswerte Fortschritte erzielt worden, daher sind etliche Verknüpfungsreaktionen nun unter den milden Bedingungen der Phasentransferkatalyse möglich. Wir zeichnen hier die Evolution dieses Forschungsgebiets nach. Da bereits einige Übersichten zu diesem Thema erschienen sind,^[4] konzentrieren wir uns auf Fortschritte in jüngster Zeit. Es ist das Ziel dieses Aufsatzes, zu einem besseren Verständnis der asymmetrischen Phasentransferkatalyse beizutragen und ihre Perspektiven aufzuzeigen.

2. Der Mechanismus asymmetrischer Phasentransferkatalysen

Für den Verlauf phasentransferkatalysierter Verknüpfungen mit chiralen Katalysatoren sind zwei Hauptrouten vorstellbar. Im ersten Fall werden Verbindungen mit aktiven Methylen- oder Methingruppen, meist unter basischen Bedingungen, funktionalisiert. Diese Reaktionen folgen im Allgemeinen dem Grenzflächenmechanismus.^[5] Die meisten erfolgreichen asymmetrischen Umsetzungen unter Phasentransferbedingungen gehören zu dieser Gruppe. Die Kernpunkte bei diesen Reaktionen schildern wir anhand der Alkylierung aktiver Methylengruppen, speziell der Glycinat-Schiff-Base **2**.^[4g,j,10a] Wie in Abbildung 1 wiedergegeben, ist der erste Schritt bei der Alkylierung die Abspaltung des α -Protons von **2** mit Basen MOH zum entsprechenden Metallenolat **3**, das dann an der Grenzfläche zwischen den beiden Schichten verbleibt. Der anschließende Ionenaustausch des Anions mit dem Katalysator $Q^{*+}X^-$ liefert das lipophile

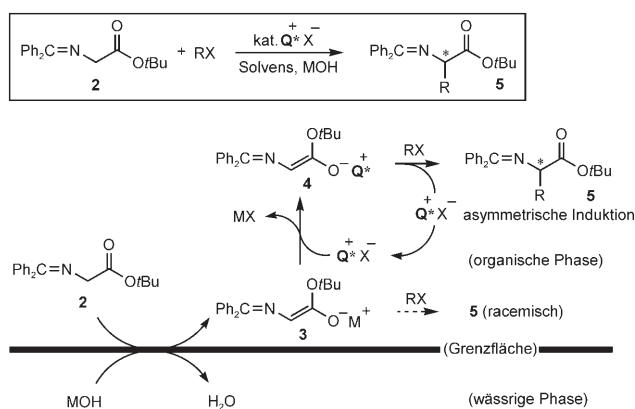


Abbildung 1. Allgemeiner Mechanismus der asymmetrischen Alkylierung aktiver Methylenverbindungen am Beispiel von Glycin-Schiff-Basen.

chirale Oniumenolat **4**. In dieser Form gelangt das Enolat tief in die organische Phase, wo es mit dem Alkylhalogenid zum optisch aktiven Monoalkylierungsprodukt **5** reagiert; gleichzeitig wird der Katalysator zurückgebildet.^[4f,10c,d] Diese Reaktion tritt nur ein, wenn aus dem chiralen Oniumion Q^{*+} durch einen hinreichend schnellen Ionenaustausch das hochreaktive chirale Oniumenolat **4** entstehen kann und eine der beiden enantiotopen Seiten des Enolations wirksam abgeschirmt wird. Ersteres ist erforderlich, um die direkte Alkylierung des Metallenolats zu racemischem **5** zu verhindern, letzteres zur Kontrolle des stereochemischen Verlaufs. Störungen sind durch den hohen pH-Wert in der Reaktionsmischung möglich. So könnte vor allem eine Zersetzung des Katalysators eintreten, daneben eine Hydrolyse des Substrats (Ester- und Iminogruppen), die Racemisierung des Produkts und Dialkylierungen. Diese unerwünschten Reaktionen sollten sich durch geeignete Schutzgruppen verhindern lassen. In der Tat tritt am *tert*-Butylester von **2** keine Verseifung ein, und die Benzophenonimin-Einheit erleichtert nicht nur entscheidend die anfängliche Deprotonierung, sondern sie schützt auch das verbleibende α -Proton von **5**. Durch eine Anpassung des Phasentransfersystems (flüssig-flüssig oder fest-flüssig) und der Reaktionsparameter (Base, Lösungsmittel, Temperatur, Substratkonzentration und Rührgeschwindigkeit) können die Umsetzungen optimiert werden.



Takashi Ooi promovierte 1994 unter Anleitung von Professor Hisashi Yamamoto an der Nagoya University und schloss sich dann als Postdoktorand der Arbeitsgruppe von Professor Julius Rebek, Jr. am MIT an. 1995 wurde er zum Assistant Professor der Hokkaido University berufen und wurde dort 1998 Dozent. 2001 wechselte er als Associate Professor an die Kyoto University, und 2006 wurde er Full Professor an der Nagoya University. Er erhielt den Chugai Award in Synthetic Organic Chemistry (Japan, 1997), den Japan Chemical Society Award for Young Chemists (1999) und den Thieme Journal Award (2006).



Keiji Maruoka promovierte 1980 bei Prof. Hisashi Yamamoto an der University of Hawaii. Er wurde im gleichen Jahr Assistant Professor an der Nagoya University und 1990 dort Associate Professor. Er ging 1995 als Full Professor an die Hokkaido University, und seit 2000 ist er Professor an der Kyoto University. Seine Forschungsinteressen sind organische Synthesen mit zweizähnigen Lewis-Säuren und chirale Organokatalysatoren. Er erhielt den Ichimura Prize for Science (2001), den Japan Synthetic Organic Chemistry Award (2003), die Nagoya Silver Medal (2004) und den GSC Award (2006).

Ein anderer, weniger intensiv untersuchter Ansatz ist die nucleophile Addition eines nicht prochiralen organischen oder anorganischen Anions an prochirale Elektrophile. Diese Reaktionen folgen einem Extraktionsmechanismus.^[1] Das Anion wird als wässrige Lösung oder als Feststoff in Form eines anorganischen Salzes eingebracht und gelangt durch einen Ionentausch mit dem Katalysator als chirales Ionenpaar in die organische Phase. Dort greift es üblicherweise ein prochirales Elektrophil an, und ein neues stereogenes Zentrum entsteht. Ein typisches Beispiel dafür ist die asymmetrische Epoxidierung α,β -ungesättigter Ketone mit wässriger Natriumhypochlorit-Lösung. Hierbei bewirkt das chirale Oniumhypochlorit $\mathbf{Q}^{*+}\text{OCl}^-$ die enantiofaciale Differenzierung im prochiralen Enon **6** (Abb. 2).^[141, 142] Der pH-Wert bei der Reaktion ist nahezu neutral und das Risiko von Nebenreaktionen daher deutlich geringer. Dass das chirale Kation \mathbf{Q}^{*+} auch die enantiotopen Seiten des Elektrophils erkennen sollte, steigert die Anforderungen beim Katalysatordesign zusätzlich.

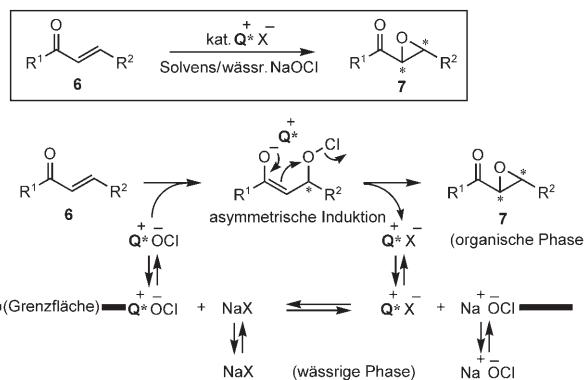
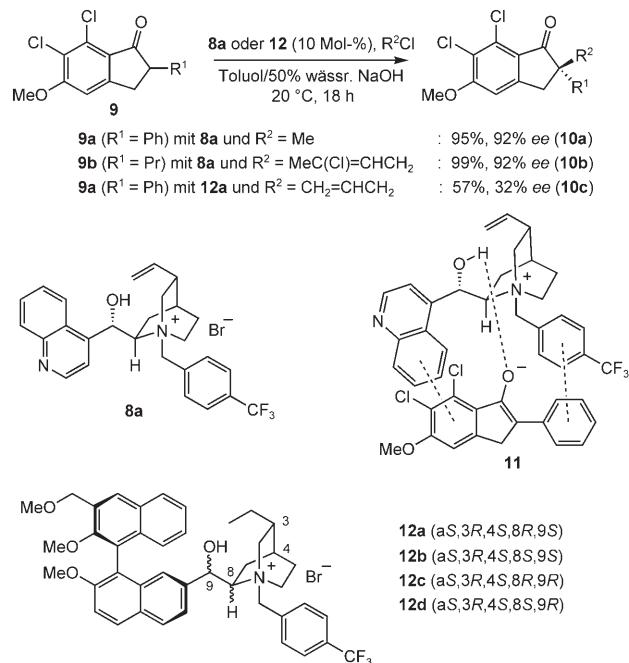


Abbildung 2. Allgemeiner Mechanismus der nucleophilen Addition von Anionen an prochirale Elektrophile am Beispiel der asymmetrischen Epoxidierung α,β -ungesättigter Ketone.

3. Alkylierungen

3.1. Bahnbrechende Arbeiten

Die asymmetrische Phasentransferkatalyse wird hauptsächlich zur enantioselektiven Alkylierung aktiver Methylengruppen eingesetzt. Ihren Anfang nahm die Entwicklung 1984 mit den Arbeiten einer Forschungsgruppe bei Merck.^[6] Dolling und Mitarbeiter nutzten das von Cinchonin abgeleitete quartäre Ammoniumsalz **8a** als Katalysator zur Methylierung des Phenylindanon-Derivats **9a** unter den Bedingungen eines Flüssig-flüssig-Phasentransfers (Toluol/50% wässrige NaOH-Lösung), bei dem sie das Produkt **10a** in ausgezeichneter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss erhielten (Schema 2). Die Autoren untersuchten die Reaktion systematisch und erklärten ihren Verlauf mit der Annahme eines intermediären engen Ionenpaares **11**, das durch Wasserstoffbrücken sowie elektrostatische und π - π -Stapel-Wechselwirkungen zusammengehalten wird. Die Wirksamkeit des Katalysators wurde auch bei der Reaktion



Schema 2. Phasentransferkatalysierte asymmetrische Alkylierung von Indanonderivaten **9**.

des α -Propyl-Analogons **9b** mit 1,3-Dichlor-2-butnen nachgewiesen.^[7]

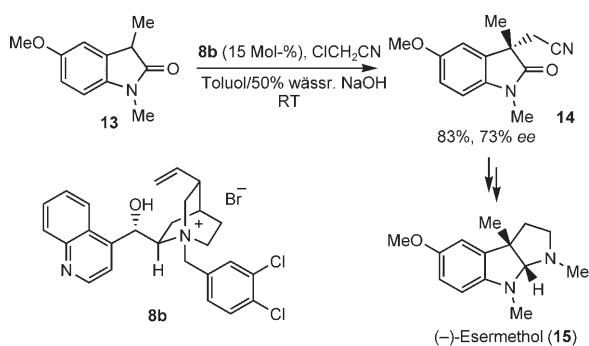
Diederich und Ducry synthetisierten kürzlich die diastereomeren quartären Ammoniumbromide **12a-d**, die das Chinuclidinmethanol-Fragment der Cinchona-Alkaloide und eine 1,1'-Binaphthyleinheit enthalten. Die Eignung dieser Verbindungen als Phasentransferkatalysatoren wurde anhand der asymmetrischen Allylierung von **9a** unter ähnlichen Bedingungen untersucht. Ohne weitere Optimierungen war **12a** zwar den drei Diastereomeren **12b-d** überlegen, Ausbeute wie Enantiomerenüberschuss von Produkt **10c** waren aber unzureichend (Schema 2).^[8]

Eine Alkylierung unter Phasentransferkatalyse gelang auch bei der asymmetrischen Cyanmethylierung von Oxindol **13** mit dem Katalysator **8b**, der am Stickstoffatom eine 3,4-Dichlorphenylmethyl-Gruppe trägt. Die Reaktion eröffnet einen einfachen und stereoselektiven Zugang zu (–)-Esermethol (**15**), einer Vorstufe für den klinischen Acetylcholinesterasehemmer (–)-Physostigmin (Schema 3).^[9]

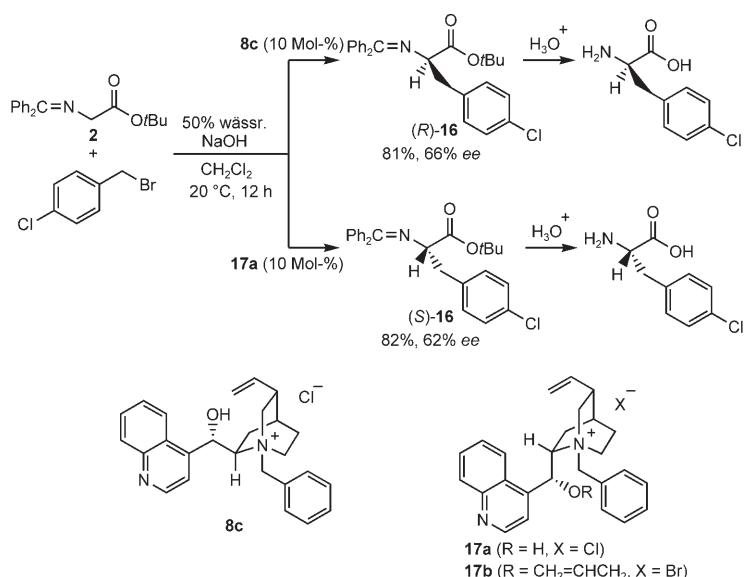
3.2. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren und ihren Derivaten

3.2.1. Monoalkylierung von Glycin-Schiff-Basen

Fünf Jahre nach den epochalen Untersuchungen bei Merck gelang O'Donnell et al. 1989 mit Katalysatoren dieser Art die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren ausgehend von der Glycinat-Schiff-Base **2**.^[10] Die asymmetrische Alkylierung des Substrats **2** lieferte unter milden Phasentransferbedingungen mit *N*-(Benzyl)cinchoniniumchlorid (**8c**) als Katalysator glatt (*R*)-**16** in guter Ausbeute bei mäßiger Enantioselektivität (Schema 4). Wurde **8c** gegen den



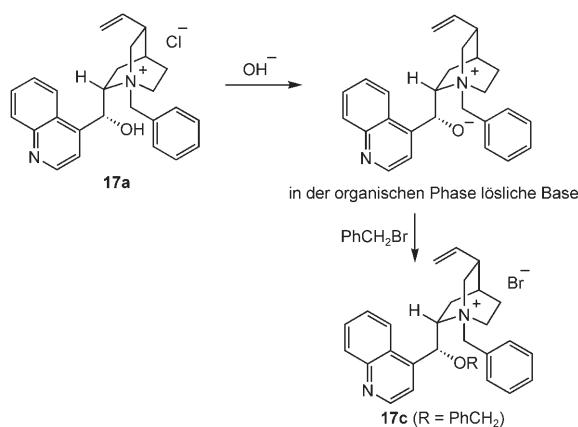
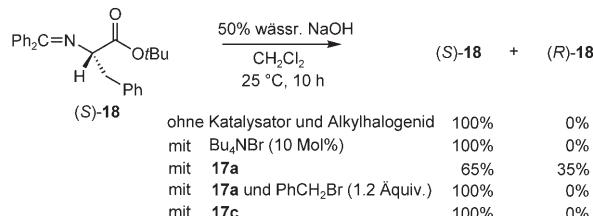
Schema 3. Asymmetrische Cyanmethylierung von Oxindol **13** als Teilschritt der Synthese von $(-)$ -Esermethol (**15**).



Schema 4. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren aus dem Glycinderivat **2** durch Phasentransferkatalyse.

von Cinchonidin abgeleiteten Katalysator **17a** ausgetauscht, entstand ähnlich enantioselektiv das *S*-Produkt mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration. Der verbesserte Katalysator **17b** der zweiten Generation mit geschützter Hydroxygruppe steigerte die Enantioselektivität auf 81 % *ee*.^[10c,11] Eine Umkristallisation und anschließendes Entschützen von **16** lieferten nahezu enantiomerenreine α -Aminosäuren.

Wichtig ist hierbei die selektive Bildung des monoalkylierten Produkts **16** ohne Entstehung des dialkylierten Produkts, wenn Schiff-Basen von Benzophenon eingesetzt werden.^[12] Der Grund dafür ist die viel niedrigere Acidität des verbleibenden α -Protons von **16** (verglichen mit **2**). Diese geringere Acidität ist auch entscheidend dafür, dass das neue Stereozentrum in α -Stellung unter den Reaktionsbedingungen erhalten bleibt. In der Tat trat, unabhängig von der Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators (Bu_4NBr), keine Racemisierung ein, wenn die optisch reine Schiff-Base **(S)-18** ohne Alkylhalogenid den Bedingungen einer Alkylierung unterworfen wurde (Schema 5). Bei einem ähnlichen Racemisierungsexperiment in Gegenwart von **17a** wurden allerdings in zwei Stunden 35 % **(R)-18** gebildet, danach fand



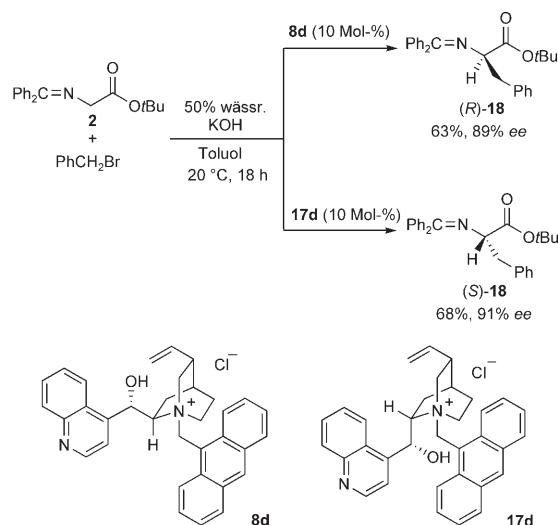
Schema 5. Versuche zur Racemisierung von **(S)-18**.

keine Racemisierung mehr statt. War bei der Reaktion mit **17a** kein Alkylhalogenid wie Benzylbromid zugegen, so war keine Racemisierung nachweisbar. Diese Befunde deuten auf eine racemisierende Wirkung des in der organischen Phase löslichen Ammoniumalkoxids und des durch Benzylierung in situ daraus gebildeten Ammoniumbromids **17c** auf **(S)-18** hin. Möglicherweise ist **17c** der aktive Katalysator bei der phasentransferkatalysierten asymmetrischen Alkylierung von **2**.^[11]

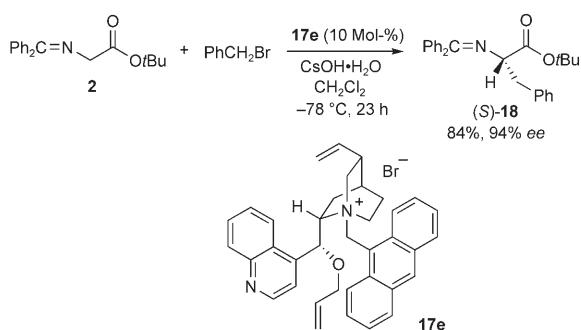
Nach diesen bahnbrechenden Befunden zur asymmetrischen Alkylierung von Glycinat **2** mit chiralen Phasentransferkatalysatoren, die von relativ billigen Cinchona-Alkaloiden abgeleitet sind, wurden in der Folge nur geringe Fortschritte erzielt. Zwei Arbeitsgruppen entwickelten dann unabhängig voneinander eine dritte Generation von Katalysatoren mit Cinchona-Alkaloid-Gerüst, die eine Anthracenylmethylgruppe am N-Atom tragen, und läuteten damit eine neue Ära der asymmetrischen Phasentransferkatalyse ein. 1997 synthetisierten Lygo et al. die *N*-Anthracenylmethylammoniumsalze **8d** und **17d** und setzten sie zur asymmetrischen Alkylierung von **2** unter Phasentransferbedingungen an. Die Enantioselektivität bei der Bildung der α -Aminosäuren war dann wesentlich höher als zuvor (Schema 6).^[13]

Zur gleichen Zeit stellten Corey et al. das *O*-Allyl-*N*-anthracenylmethyl-Cinchonidiniumsalz **17e** vor. Mit festem Caesiumhydroxid-Monohydrat ($\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) wurde in der enantioselektiven Alkylierung von **2** bei tiefer Temperatur eine sehr hohe asymmetrische Induktion erzielt (Schema 7). Der Katalysator wurde durch eine Kristallstrukturanalyse von *O*-Allyl-*N*-anthracenylmethylcinchonidium-*p*-nitrophenoxid charakterisiert.^[14]

Wie Lygo kürzlich zeigte, können diese chiralen quartären Ammoniumsalze in situ hergestellt und bei der anschließenden

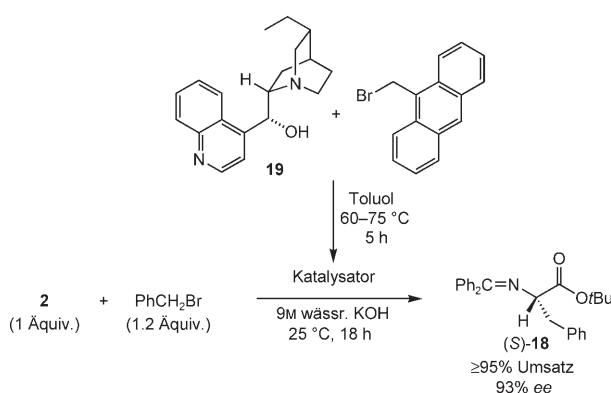


Schema 6. Katalysatoren der dritten Generation von Lygo.



Schema 7. Katalysator der dritten Generation von Corey.

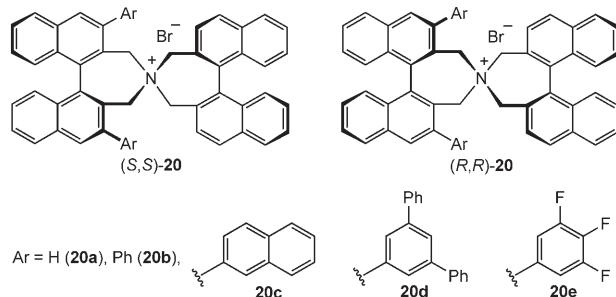
den asymmetrischen Alkylierung von **2** direkt als Katalysator eingesetzt werden. So liefert die Umsetzung von Dihydrocinchonin (**19**) mit 9-Brommethylanthracen in Toluol nach 5 h bei 60–75 °C, gefolgt von der Zugabe von **2**, Benzylbromid und wässriger KOH-Lösung bei Raumtemperatur und kontinuierlichem Rühren nach 18 h das gewünschte Phenylalanin **18** mit 93 % ee (Schema 8).^[15] Die Enantioselektivität ist ähnlich hoch wie bei der Umsetzung mit zuvor hergestelltem



Schema 8. Entstehung chiraler Phasentransferkatalysatoren in situ.

Katalysator. Dieser Ansatz sollte bei der Katalysatoroptimierung für bestimmte Reaktionen hilfreich sein.

1999 synthetisierten wir unter Verwendung von käuflichem (*S*)- oder (*R*)-1,1'-Bi-2-naphthol die chiralen Spiroammoniumsalze **20** mit starrer Struktur. Mit diesen *C*₂-symmetrischen Phasentransferkatalysatoren alkylierten wir **2** unter milden Bedingungen hoch effizient und enantioselektiv.^[16]



Das wichtigste Ergebnis war die Entdeckung des signifikanten Einflusses aromatischer Substituenten (Ar) in 3,3'-Stellung an einer Binaphthyl-Untereinheit auf die enantiofaciale Differenzierung. Für die Synthese einer Vielzahl nahezu enantiomerenreiner α -Aminosäuren erwies sich (*S,S*)-**20e** als der beste Katalysator (Tabelle 1). Im Allgemeinen ist

Tabelle 1: Einfluss aromatischer Substituenten (Ar) und generelle Anwendbarkeit von **20** zur phasentransferkatalysierten Alkylierung von **2**.

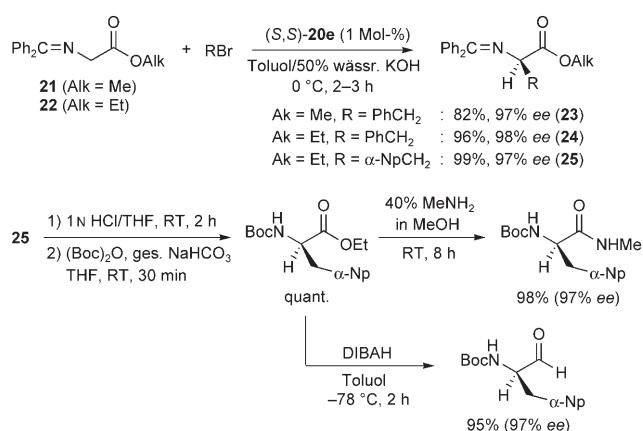
Nr.	Kat.	RX	Ausb. [%]	ee [%]
1	20a	PhCH ₂ Br	73	79 (<i>R</i>)
2	20b	PhCH ₂ Br	81	89 (<i>R</i>)
3	20c	PhCH ₂ Br	95	96 (<i>R</i>)
4	20d	PhCH ₂ Br	91	98 (<i>R</i>)
5	20e	PhCH ₂ Br	90	99 (<i>R</i>)
6 ^[a]	20e	PhCH ₂ Br	72	99 (<i>R</i>)
7 ^[b]	20e	EtI	89	98 (<i>R</i>)
8	20e	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Br}$	80	99 (<i>R</i>)
9	20e		98	99 (<i>R</i>)
10	20e		86	98 (<i>R</i>)

[a] Mit 0.2 Mol-% (*S,S*)-**20e**. [b] Mit gesättigter CsOH-Lösung bei –15 °C.

1 Mol-% **20e** für eine glatte Alkylierung ausreichend, die Katalysatormenge kann sogar bis auf 0.2 Mol-% verringert werden, ohne dass der Enantiomerenüberschuss abnimmt (Nr. 6). Für Umsetzungen mit einfachen Alkylhalogeniden wie Ethyliodid empfiehlt sich die Verwendung einer wässrigen Caesiumhydroxid-Lösung als basischer Phase bei tiefer Temperatur (Nr. 7).

Da ausgehend von (*S*)- oder (*R*)-1,1'-Bi-2-naphthol beide Enantiomere des Katalysators **20** leicht zugänglich sind, können zahlreiche natürliche und nichtnatürliche α -Aminosäuren durch die phasentransferkatalysierte Alkylierung von **2** enantiomerenrein erhalten werden.

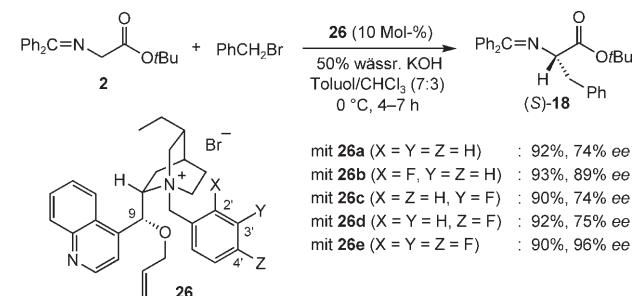
Das herausragende Merkmal von **20e** ist seine Fähigkeit, die asymmetrische Alkylierung der Glycinmethylester- und Glycinethylesterderivate **21** bzw. **22** mit ausgezeichneter Enantioselektivität zu katalysieren. Weil die Methyl- und Ethylester leichter nucleophil substituierbar sind als *tert*-Butylester, lassen sich die Alkylierungsprodukte glatt modifizieren (Schema 9).^[17]



Schema 9. Asymmetrische Alkylierung von Glycinmethylester- und Glycinethylester-Derivaten.

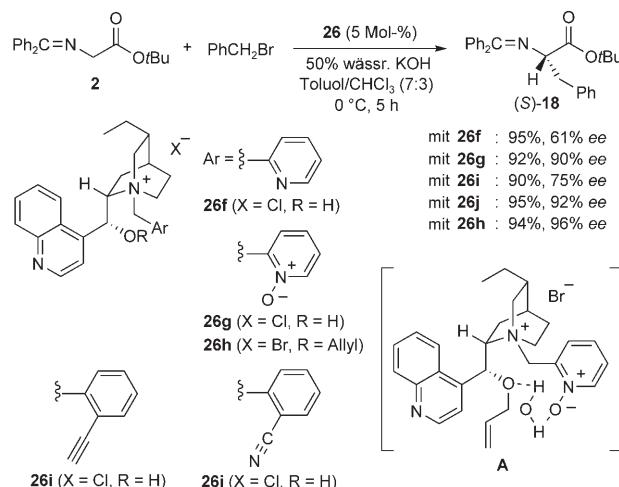
Jew und Park entwickelten effiziente Katalysatoren mit Cinchona-Alkaloid-Gerüst, deren fluorierte Arylsubstituenten einen ähnlichen elektronischen Effekt haben. Die Untersuchung des Einflusses elektronenanziehender Gruppen an der Benzylgruppe von Dihydrocinchonidiniumsalz **26** zeigte, dass eine *ortho*-Fluor-Substitution des Arenrings die Enantioselektivität drastisch steigert. Die Selektivitäten bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden waren für den Katalysator **26e** mit einer 2',3',4'-Trifluorbenzylgruppe am höchsten (Schema 10).^[18]

Es wurde vermutet, Wasserstoffbrücken zwischen dem Sauerstoffatom an C9 und dem Fluoratom an C2' könnten die Konformation von **26b** stabilisieren und zu hoher Enantioselektivität führen. Die gleiche Arbeitsgruppe stützte diese



Schema 10. Der elektronische Einfluss fluorsubstituierter Benzylreste auf die Katalysatorwirkung.

Annahme kürzlich durch Untersuchungen an verwandten chiralen quartären Ammoniumsalzen mit 2'-*N*-Oxypyridinyl- (**26g** und **26h**) und 2'-Cyanphenyl-Gruppen (**26j**). Die Enantioselektivität war bei **26g** und **26j** deutlich höher als bei den 2'-Pyridinyl- (**26f**) oder 2'-Ethinyl-Analoga (**26i**), was auf die Beteiligung eines präorganisierten Katalysators wie **A** hindeutet (Schema 11).^[19]

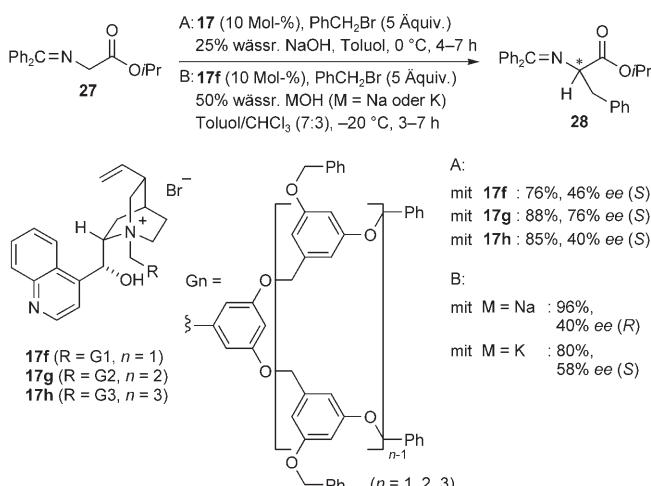


Schema 11. Der Einfluss von Wasserstoffbrücken in den Katalysatoren **26** auf die Enantioselektivität.

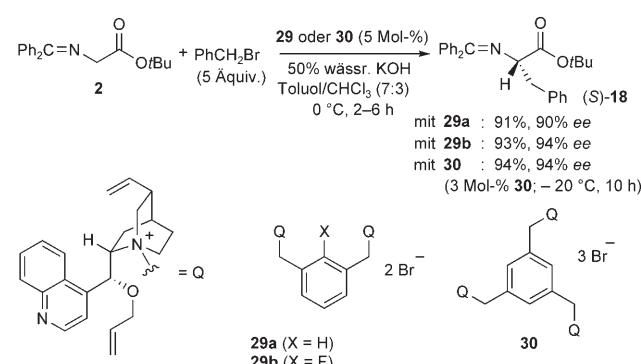
Nájera, van Koten und Mitarbeiter stellten aus Cinchonidin und Fréchet-Dendronen der 1.-3. Generation die dendritischen chiralen Ammoniumsalze **17f-h** her,^[20a] die als Phasentransferkatalysatoren für die asymmetrische Benzylierung der Glycinat-Schiff-Base **27** eingesetzt wurden. Dabei war die Enantioselektivität mit **17g**, einem Katalysator mit Dendronen der zweiten Generation, am höchsten, und die Enantioselektivität war für **17h** (3. Generation) ähnlich hoch wie für **17f** (1. Generation). Interessanterweise hängt es bei Reaktionen mit dem Katalysator **17f** vom Metallkation der Base ab, welches Enantiomer bevorzugt gebildet wird (Schema 12).^[20b]

Bei der Entwicklung der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung wurde entdeckt, dass die Enantioselektivität und die Bandbreite einsetzbarer Substrate deutlich zunehmen, wenn man Katalysatoren einsetzt, die aus zwei Cinchona-Alkaloid-Einheiten an einem heterocyclischen Kern bestehen. Dieser Effekt wurde von Jew und Park bei der Synthese der chiralen Phasentransferkatalysatoren **29**^[21] und **30** mit zwei bzw. drei Cinchona-Alkaloid-Einheiten genutzt.^[22] Die Enantioselektivität bei der Alkylierung von **2** und die Auswahl an einsetzbaren Alkylhalogeniden vergrößerten sich dadurch deutlich (Schema 13). Bei der Suche nach der idealen Brücke stellte sich **31** als optimal heraus, das durch Anbringen zweier Cinchona-Alkaloid-Einheiten an 2,7-Bis(brommethyl)naphthalin entsteht.^[23] 1 Mol-% **31** genügte zur Alkylierung von **2** mit unterschiedlichen Alkylierungsmitteln.

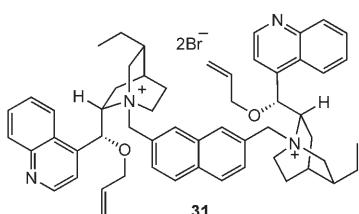
Die Arbeitsgruppe von Nájera synthetisierte das Salz **32a**, dessen Kation einen Dimethylanthracenkern enthält. Mit diesem Katalysator wurde **2** in einem Zweiphasensystem aus



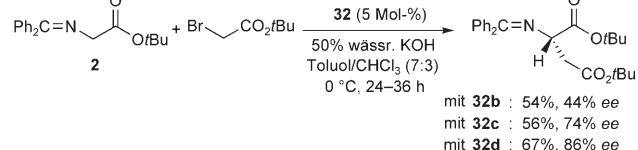
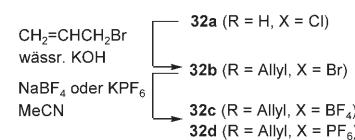
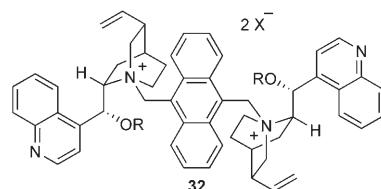
Schema 12. Dendritische, aus Cinchoninid erhaltenene Ammoniumsalze **17 f-h.**



50-proz. wässriger KOH-Lösung und einem Toluol/CHCl₃-Gemisch enantioselektiv mit mehreren Alkylhalogeniden alkyliert. Die α -Alkyl- α -aminoäuren wurden in guter Ausbeute und mit Enantiomerenüberschüssen bis 90 % ee erhalten.^[24]

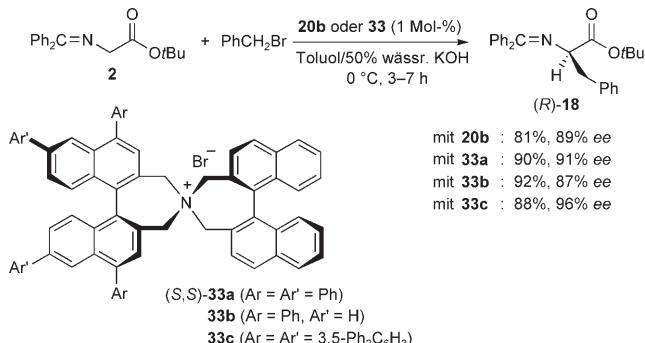


Angeregt durch den Bericht von Shibasaki zum Einfluss des Gegenions bei der asymmetrischen Alkylierung von **2** mit chiralen Bis(ammonium)-Salzen (siehe Schema 25),^[36b] wurde das Bromidion von **32b** gegen Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat ausgetauscht (in **32c** bzw. **32d**). Der Gegenioneneffekt ist sehr stark, wie an den Zunahme der Enantioselektivitäten bei der Reaktion von **2** mit *tert*-Butylbromacetat abzulesen ist (Schema 14).^[25]



Schema 14. Die Katalysatoren **31** und **32** mit Naphthalin- bzw. Anthracen-Rest und zwei Cinchona-Alkaloid-Substituenten.

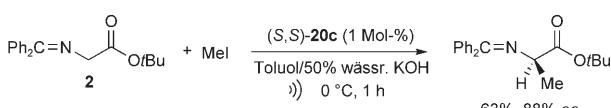
In Kenntnis des entscheidenden Einflusses der 3,3'-Diarylsubstitution von **20** untersuchten wir Verbindungen mit 4,4'- und 6,6'-substituierter Binaphthyl-Untereinheit in der phasentransferkatalysierten Alkylierung von **2**. Dabei stellte sich heraus, dass schon die Einführung einfacher Arylreste in 4,4'-Stellung bedeutende Auswirkungen auf die Stereoselektivität hat (Schema 15).^[26]



Schema 15. Einfluss der Substituenten im Binaphthyl-N-Spirokatalysator **33**.

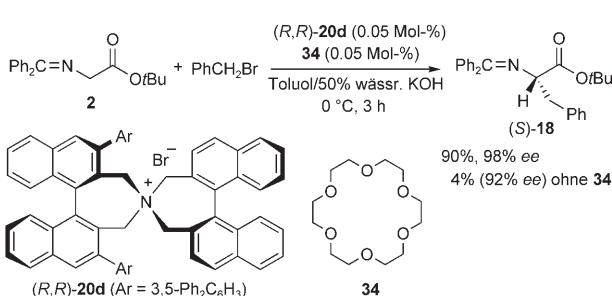
Auf der Suche nach leicht durchführbaren asymmetrischen Synthesen von α -Aminosäuren und -Derivaten untersuchten wir auch, ob sich die Reaktivität chiraler N-Spiroammoniumsalze steigern und ihre Struktur vereinfachen lässt. Weil die Ultraschallbehandlung zur Bildung einer fein verteilten Emulsion führt (Homogenisierung), nimmt die Größe der Grenzfläche, an der Reaktionen ablaufen können, stark zu. Die Geschwindigkeit von Flüssig-flüssig-Phasentransferreaktionen könnte daher erheblich gesteigert werden. Entsprechend entstand bei der Ultraschallbehandlung einer Reaktionsmischung aus **2**, Methyljodid und (*S,S*)-**20c** (1 Mol-%) in Toluol/50-proz. wässriger KOH-Lösung bei 0 °C binnen 1 h das Alkylierungsprodukt in 63 % Ausbeute und mit 88 % ee; ähnliche Werte werden bei einfacherem Rühren der Mischung

nach acht Stunden erhalten (0°C , 64%, 90% *ee*; Schema 16).^[27]



Schema 16. Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei Ultraschallbehandlung.

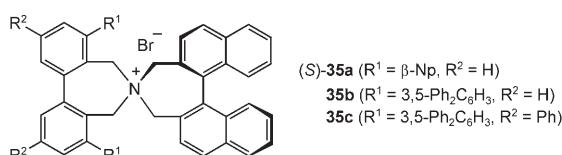
Um die katalytischen Fähigkeiten chiraler N-Spiroammoniumsalze wie **20d** auszureißen, entwickelten wir eine binäre Phasentransferkatalyse mit einem achiralen Cokatalysator. So lieferte die phasentransferkatalysierte Alkylierung von **2** mit Benzylbromid in Gegenwart von 0.05 Mol-% (*R,R*)-**20d** nur 4% Ausbeute an (*S*)-**18** (92% *ee*), eine ähnliche Reaktion unter Zusatz von 0.05 Mol-% [18]Krone-6 (**34**) verlief dagegen glatt zu (*S*)-**18** in 90% Ausbeute (98% *ee*). Der Grund für diese drastische Zunahme ist wahrscheinlich die Überführung von KOH durch den Kronenether in die Toluolphase und die daraus resultierende schnellere Deprotonierung (Schema 17).^[28] In Einklang damit war die Ausbeute an **18** mit den kleineren Kronenethern [15]Krone-5 und [12]Krone-4 viel geringer. Tetrabutyl- und Tetraoctylammoniumsalze beschleunigen die Reaktion ebenfalls.



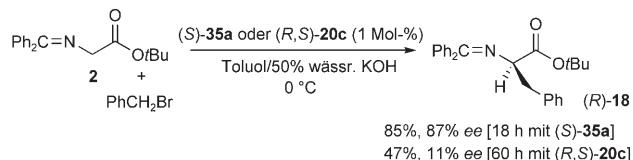
Schema 17. Phasentransferkatalyse mit dem achiralen Cokatalysator [18]Krone-6 (**34**).

Die konformativ starre N-Spiroverbindung mit den beiden chiralen Binaphthyl-Untereinheiten ist charakteristisch für die Katalysatoren **20** und **33**. Weil zwei unterschiedliche chirale Binaphthyleinheiten eingesetzt werden müssen, bringt diese Struktur aber auch Einschränkungen beim Katalysatordesign mit sich. Wir entwickelten daher einen C_2 -symmetrischen Katalysator, das chirale quartäre Ammoniumbromid **35** mit einer achiralen, konformativ flexiblen Biphenyluntereinheit.^[29]

Die Benzylierung von **2** mit (*S*)-**35a**, das in 3,3'-Stellung in der Biphenyleinheit β -Naphthylsubstituenten aufweist, lie-

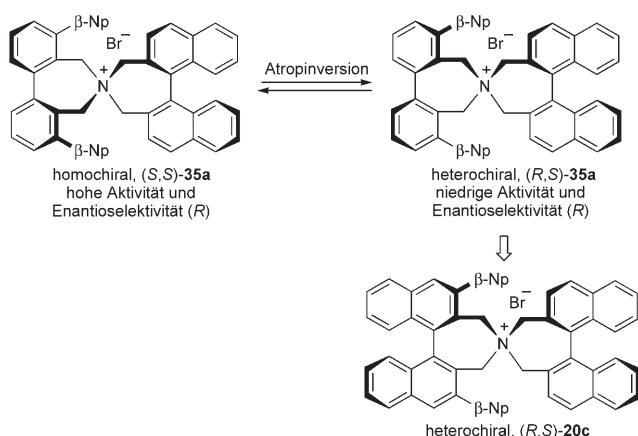


ferte bei 0°C binnen 18 h das Alkylierungsprodukt (*R*)-**18** in 85% Ausbeute und mit 87% *ee* (Schema 18). Die Enantioselektivität wurde dem Unterschied der katalytischen Aktivität zwischen den in einem schnellen Gleichgewicht befind-



Schema 18. Vergleich von **35a** mit dem konformativ starren, heterochiralen Katalysator (*R,S*)-**20c**.

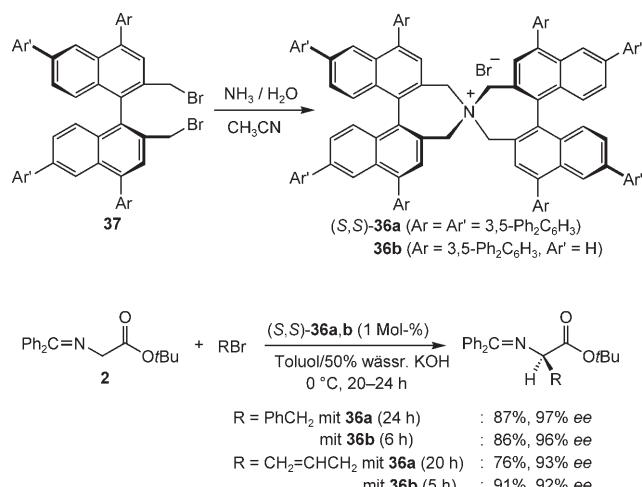
lichen, homo- und heterochiralen Diastereomeren des Katalysators zugeschrieben: Das homochirale (*S,S*)-**35a** ist dabei maßgeblich für die effiziente asymmetrische Phasentransferkatalyse unter Bildung von **18** mit hohem Enantiomerenüberschuss, die Reaktivität und Stereoselektivität von heterochiralem (*R,S*)-**35a** sind dagegen gering. Diese Hypothese wird gestützt durch den Umstand, dass die Benzylierung mit 1 Mol-% des starren, heterochiralen (*R,S*)-**20c** unter ähnlichen Bedingungen langsam verlief und (*R*)-**18** nach 60 h in nur 47% Ausbeute lieferte (11% *ee*, Schema 18).



Es gibt also nun einen leistungsfähigen Zugang zu Katalysatoren, deren Chiralität auf einer einfachen Binaphthyleinheit beruht und deren Reaktivität und Selektivität durch ein weiteres Strukturelement, einen leicht modifizierbaren, achiralen Biphenylrest, einstellbar sind. Der Katalysator muss also nicht länger zwei chirale Untereinheiten enthalten, was die Synthese chiraler Katalysatoren mit unterschiedlichen sterischen und/oder elektronischen Eigenschaften erleichtern dürfte. Beispielsweise ist mit dem quartären Ammoniumbromid (*S*)-**35b** mit sperrigen Substituenten nun ein Katalysator glatt zugänglich, der die Benzylierung von **18** in 95% Ausbeute und mit 92% *ee* vermittelte. Der Einsatz von (*S*)-**35c** steigerte die Enantioselektivität sogar auf 95% *ee*.

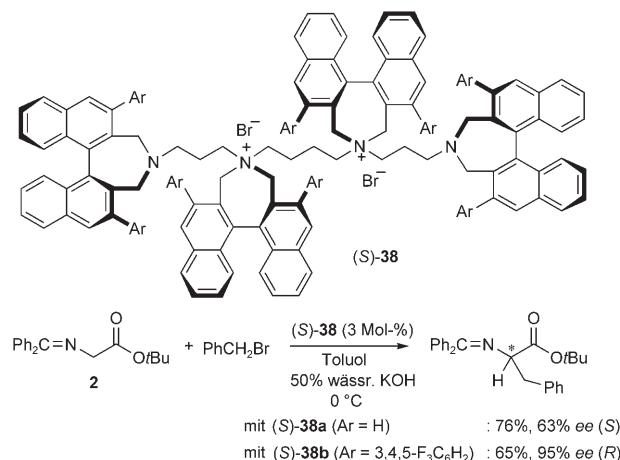
Außerdem untersuchten wir die Herstellung von Katalysatoren mit symmetrischer N-Spiroeinheit, um die unabhängige Synthese zweier unterschiedlicher Binaphthyl-Unter-

einheiten, wie sie für **20** erforderlich ist, zu vermeiden. So erhielten wir das 4,4',6,6'-Tetraarylbinaphthyl-substituierte Ammoniumbromid **36** durch die Umsetzung von wässriger Ammoniaklösung mit dem Dibromid **37**, wobei wir den erwähnten Substituenteneffekt dieser Salze berücksichtigten.^[26] **36** erwies sich bei der Alkylierung von **2** als hoch wirksamer chiraler Phasentransferkatalysator (Schema 19).^[30]



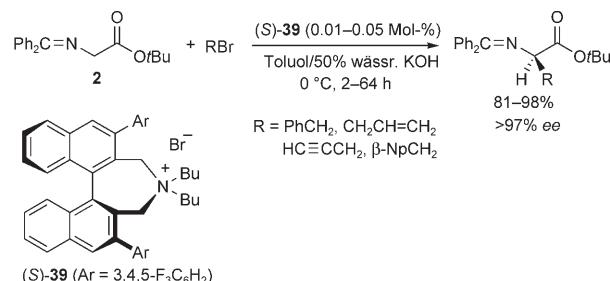
Schema 19. Katalyse mit symmetrisch substituierten chiralen N-Spiro-ammoniumbromiden **36**.

Unsere Suche nach einfacheren chiralen Phasentransferkatalysatoren führte dann zu Polyaminen wie **38**, von denen wir uns einen multiplikativen Effekt der chiralen Auxiliare versprachen (Schema 20).^[31] Die Leistungsfähigkeit des Katalysators (*S*)-**38** wurde anhand der asymmetrischen Alkylierung von **2** untersucht. Aus kommerziell verfügbaren Polyaminen wurden Katalysatoren hergestellt, unter denen sich von Spermidin und Spermin abgeleitete Polyammoniumsalze als mäßig enantioselektiv erwiesen. Insbesondere der Katalysator (*S*)-**38b** mit 3,4,5-Trifluorophenylgruppen in 3,3'-Stellung der chiralen Binaphthyleinheiten übte eine starke asymmetrische Induktion aus.



Schema 20. Wirkung der chiralen Phasentransferkatalysatoren (*S*)-**38** mit Sperminrückgrat.

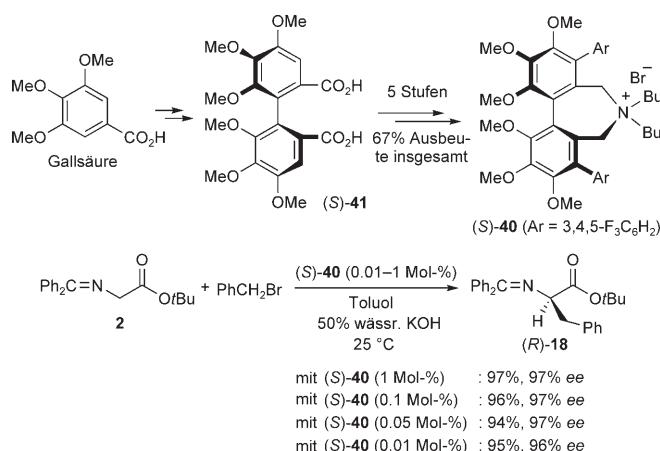
Auf diesen Befunden aufbauend identifizierten wir das quartäre Ammoniumbromid (*S*)-**39** mit flexiblen unverzweigten Alkylketten anstelle einer starren Binaphthyleinheit als einen ungewöhnlich aktiven chiralen Phasentransferkatalysator. Bemerkenswerterweise verliefen die Reaktionen von **2** mit Alkylhalogeniden unter milden Phasentransferbedingungen in Gegenwart von nur 0.01–0.05 Mol-% (*S*)-**39** glatt und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten zu den entsprechenden Alkylierungsprodukten (Schema 21).^[32]



Schema 21. Der hoch aktive Katalysator **39** mit einfacher Struktur.

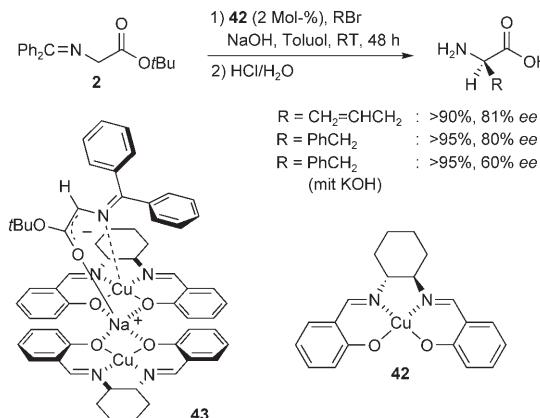
Für die Entwicklung praxistauglicher Phasentransferkatalysatoren ist die leichte Verfügbarkeit chiraler Ausgangsstoffe wichtig. So wurde der chirale Phasentransferkatalysator (*S*)-**40** bequem aus der einfach zugänglichen (*S*)-4,5,6,4',5',6'-Hexamethoxybiphenyldicarbonsäure (**41**) erhalten, die aus Gallsäure hergestellt wurde. Bei der asymmetrischen Alkylierung von **2** wirkte (*S*)-**40** (0.01–1 Mol-%) stärker als andere chirale Phasentransferkatalysatoren. Es gibt damit nun ein nützliches und allgemeines Verfahren zur enantioselektiven Synthese natürlicher und nichtnatürlicher α -Alkyl- α -aminosäuren mit vielfältigen Strukturen (Schema 22).^[33]

Die asymmetrische Monoalkylierung von **2** mit dem chiralen Salen-Metall-Komplex **42** als Phasentransferkatalysator wurde von Belokon und Mitarbeitern untersucht.^[80] Die Enantioselektivität hing stark vom Kation der Base ab, was



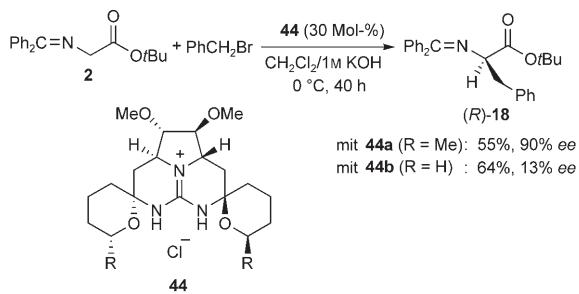
Schema 22. Enantioselektive Synthese von α -Alkyl- α -aminosäuren mit dem Phasentransferkatalysator (*S*)-**40**.

mit der Bildung eines gemischten Komplexes (**43**) aus dem Enolat und zwei Salen-Kupfer(II)-Fragmenten erklärt wurde, die durch das Kation zusammengehalten werden (Schema 23).^[34]



Schema 23. Der chirale Kupfer-Salen-Komplex **42** als Phasentransferkatalysator.

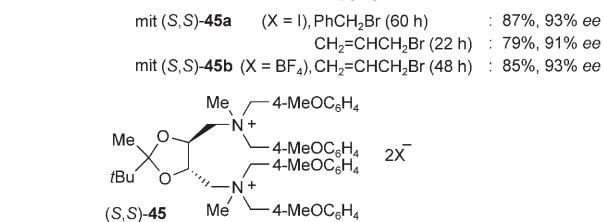
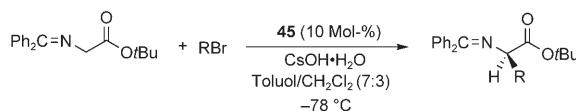
Nagasawa et al. berichteten über die asymmetrische Alkylierung von **2** mit dem *C*₂-symmetrischen cyclischen Guanidin **44**. Eine Voraussetzung für eine hohe Enantioselektivität ist hier die Einführung von Methylgruppen (Schema 24).^[35] Der chirale Katalysator **44a** vermittelt die Alkylierungen mit zahlreichen Alkylhalogeniden in guten Ausbeuten bei 76–90% ee.



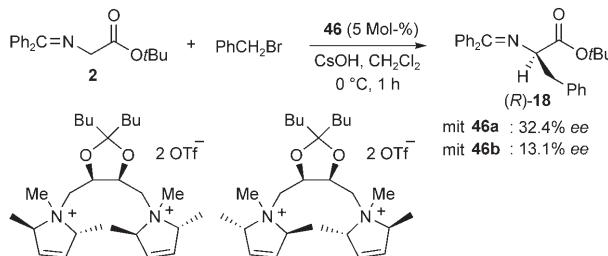
Schema 24. Das *C*₂-symmetrische pentacyclische Guanidinderivat **44** als chiraler Katalysator.

Die Arbeitsgruppe von Shibasaki erforschte das Konzept einer asymmetrischen Zweizentrenkatalyse. Dazu synthetisierten sie ausgehend von Weinsäure das Bis(ammonium)-Salz **45**, das **2** hoch enantioselektiv alkylierte (Schema 25).^[36] Auch hier trat ein Gegenioneneffekt auf: Die Enantioselektivität bei der phasentransferkatalysierten Allylierung von **2** war mit **45b** höher als mit **45a**.

MacFarland und Mitarbeiter stellten die diastereomeren Bis(ammonium)-Salze **46** her, indem sie ein Weinsäurederivat mit 2,5-Dimethylpyrrolin kombinierten, und sie testeten diese chiralen Phasentransferkatalysatoren in der asymmetrischen Alkylierung von **2** (Schema 26).^[37]

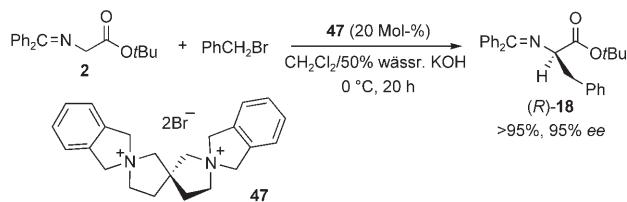


Schema 25. Wirksamkeit des chiralen Zweizentren-Phasentransferkatalysators **45** mit Tartrat-Rüst.



Schema 26. Aus Tartrat und Pyrrolin hergestellte chirale Bis(ammonium)-Salze **46**.

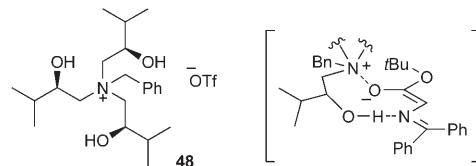
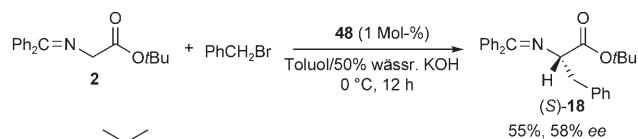
Sasai entwickelte die Bis(spiroammonium)-Salze **47** und setzte sie als chirale Phasentransferkatalysatoren in einer ähnlichen asymmetrischen Alkylierung ein (Schema 27).^[38]



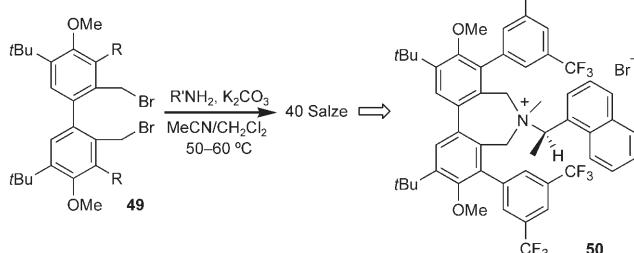
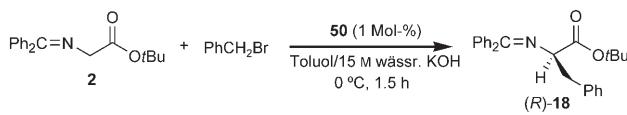
Schema 27. Das chirale Bis(spiroammonium)-Salz **47** als Phasentransferkatalysator.

Eine Arbeitsgruppe um Takabe und Mase synthetisierte den *C*₃-symmetrischen chiralen Phasentransferkatalysator **48** für die asymmetrische Benzylierung von **2**. Die nachgewiesene asymmetrische Induktion wurde Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxygruppen des Katalysators und dem Stickstoffatom des *Z*-Enolats in einem neungliedrigen cyclischen Ionenpaar zugeschrieben (Schema 28).^[39]

Mit einem Konzept, das dem in Schema 18 beschriebenen ähnelt, bauten Lygo et al. durch die Reaktion von käuflichen sekundären Aminen mit dem konformativ flexiblen Biphenyllderivat **49** eine Bibliothek von 40 quartären Ammoniumsalzen auf. Ein Screening der Bibliothek bezüglich der asymmetrischen Benzylierung von **2** in einem Flüssig-flüssig-Phasentransfersystem führte zur Entdeckung des hoch aktiven und enantioselektiven Katalysators **50** (Schema 29).^[40]



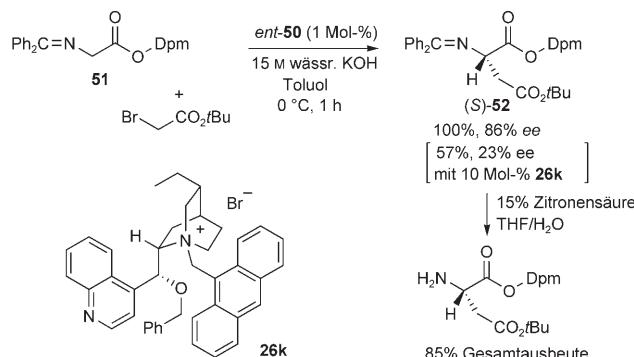
Schema 28. Der C₃-symmetrische chirale Phasentransferkatalysator 48.



Schema 29. Der Katalysator **50** aus einem chiralen sekundären Amin und einer konformativ flexiblen Biphenyleinheit.

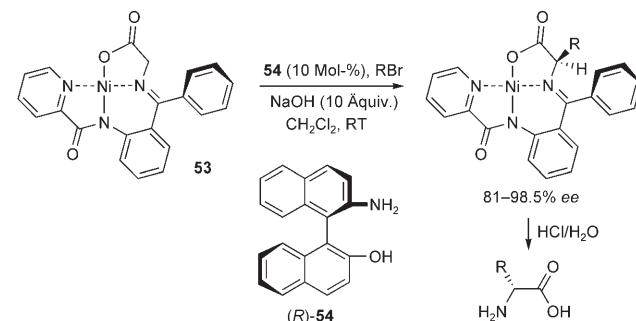
Ein weiterer Vorteil des Katalysators **50** besteht darin, dass alternativ zu **2** auch die Schiff-Base **51** von Glycid-diphenylmethyl(Dpm)-Ester eingesetzt werden kann. Beispielsweise lieferte die Alkylierung von **51** mit *tert*-Butylbromacetat in Gegenwart von *ent*-**50** unter ähnlichen Bedingungen quantitativ und mit hohem Enantiomerenüberschuss das gewünschte Produkt **52**. Damit eröffnet sich ein Zugang zu einem differenziell geschützten L-Asparaginsäure-Derivat (Schema 30).^[41] Diese Umsetzung ist mit Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren wie **26k** vermutlich nur schwer zu erreichen.

Belokon, Vyskocil, Kagan und Mitarbeiter führten eine Substrat-Katalysator-Kombination zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren ein: Der achirale Nickel(II)-



Schema 30. Die Schiff-Base 51 von Glycidiphenylmethylester als Substrat. Dpm = CHPh_2 .

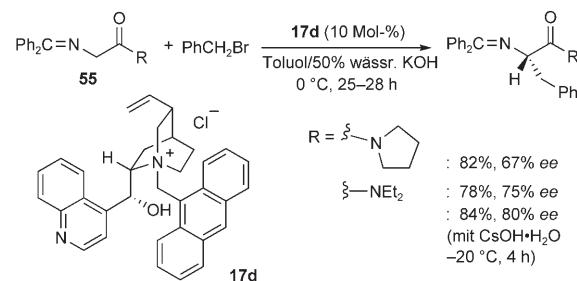
Komplex **53** wird unter Phasentransferbedingungen in Gegenwart des Katalysators (*R*)-2-hydroxy-2'-amino-1,1'-binaphthyl (Nobin, **54**) und mit NaOH oder NaH als Base hochenantioselektiv alkyliert (Schema 31).^[42] Bei der Alkylierung



Schema 31. Die Alkylierung von **53** mit Nobin (**54**) als Katalysator.

von **53** mit Benzylbromid wurde ein großer positiver nichtlineärer Effekt nachgewiesen. Dies deutet auf die Entstehung weniger reaktiver (oder stabilerer) heterochiraler Aggregate unter Mitwirkung ionisierter Nobin-Phenolate hin; bei der aktiven Verbindung handelt es sich entweder um homochirale Aggregate oder das verbliebene Monomer.

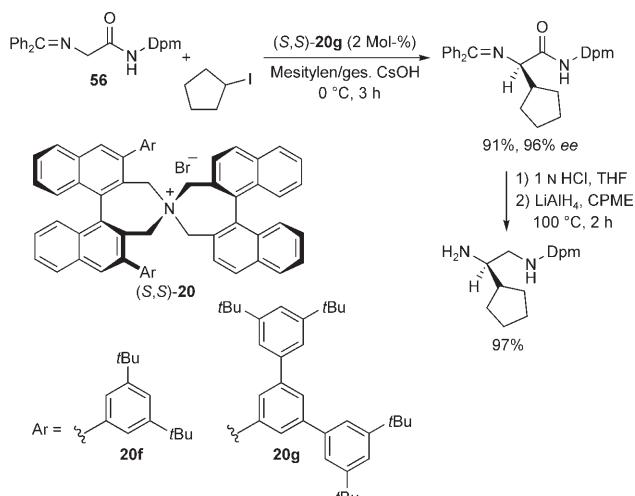
Als prochirale Schiff-Basen können für asymmetrische Alkylierungen unter Phasentransferbedingungen nicht nur Ester, sondern auch Amide von Glycin eingesetzt werden. Ramachandran und Kumar wiesen die Wirksamkeit des Cinchonidin-Derivats **17d** als Katalysator bei der Benzylie rung der Schiff-Basen tertiärer Glycinamide **55** nach (Schema 32).^[43] Bei Reaktionen von Substraten mit sekun dären Amidgruppen war die Enantioselektivität gewöhnlich gering.



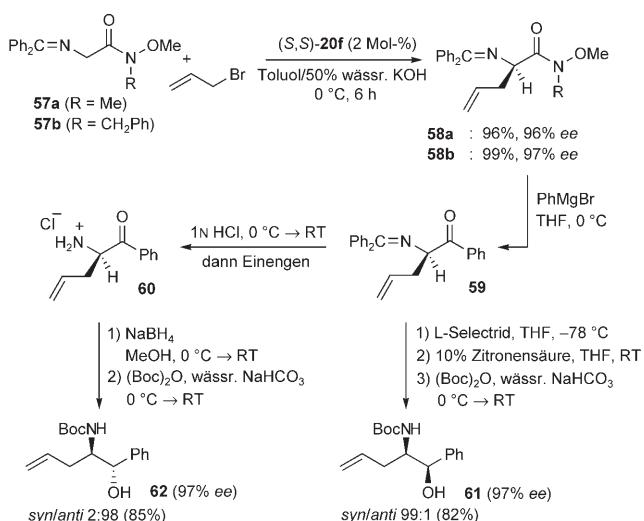
Schema 32. Prochirale Schiff-Basen von Glycinamiden als Substrate

Mit dem Glycinamidderivat **56** als Schlüsselsubstrat und dem chiralen N-Spiroammoniumbromid **20g** als optimalem Katalysator erzielten wir sogar bei Alkylierungen mit weniger reaktiven einfachen sekundären Alkylhalogeniden hohe Enantioselektivitäten. Nach einer anschließenden Reduktion sind so vielfältige optisch aktive vicinale Diamine zugänglich (Schema 33).^[44]

Unser Ansatz wurde auch erfolgreich auf die asymmetrische Alkylierung des Weinreb-Amid-Derivats **57** mit dem Katalysator **20f** übertragen. Das optisch aktive Weinreb-Amid **58** einer α -Aminosäure wurde durch Umsetzung mit

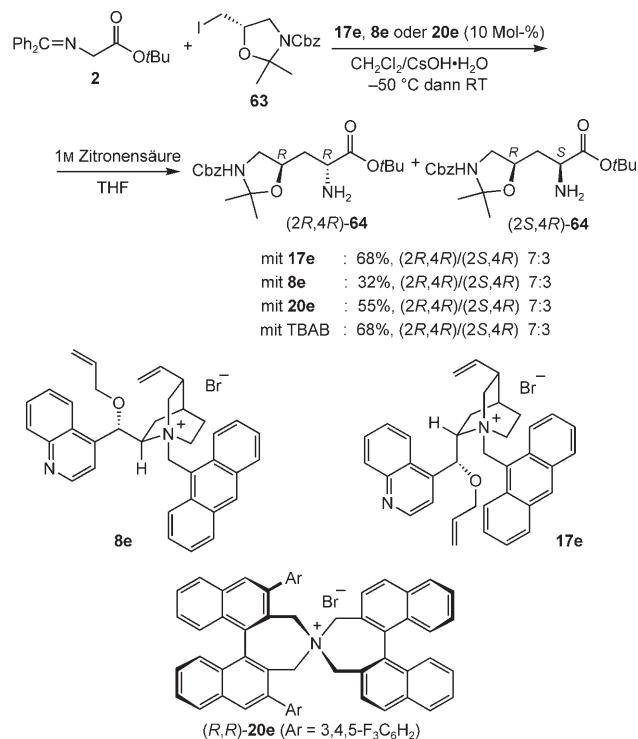


Grignard-Reagentien effizient in das entsprechende Amino-keton überführt. Die Reduktion und Alkylierung der optisch aktiven α -Aminoketone **59** und **60** ergab ferner die *syn*- und *anti*- α -Aminoalkohole **61** bzw. **62** mit fast vollständiger Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration (Schema 34).^[45]

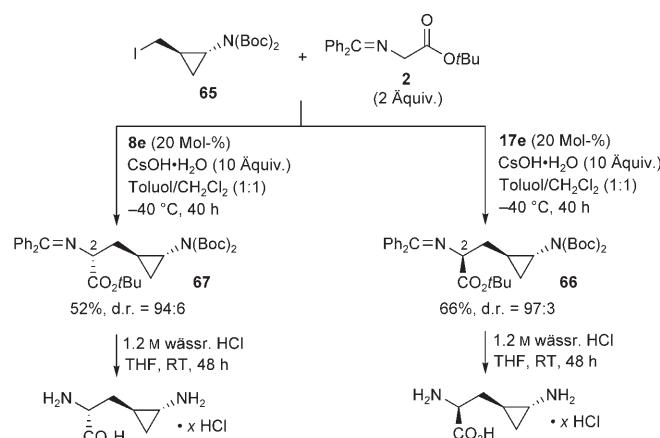


Bei den zahlreichen Versuchen zur Entwicklung der asymmetrischen phasentransferkatalysierten Alkylierung von **2** in eine leistungsfähige Synthesemethode für natürliche und nichtnatürliche α -Aminosäuren wurde der stereochemische Verlauf der Alkylierung von **2** mit chiralen Elektrophilen bislang kaum untersucht. Zhu et al. erforschten die Reaktion von **2** mit (5*S*)-*N*-Benzoyloxycarbonyl-5-iodmethyl-2,2-dimethyloxazolidin (**63**) in Gegenwart des Katalysators **17e** zu (2*S,4R*)-4-Hydroxyornithin im Rahmen der Totalsynthese von Biphenomycin. Überraschenderweise entstand dabei **64** mit der absoluten Konfiguration *2R* als Hauptisomer. Zudem

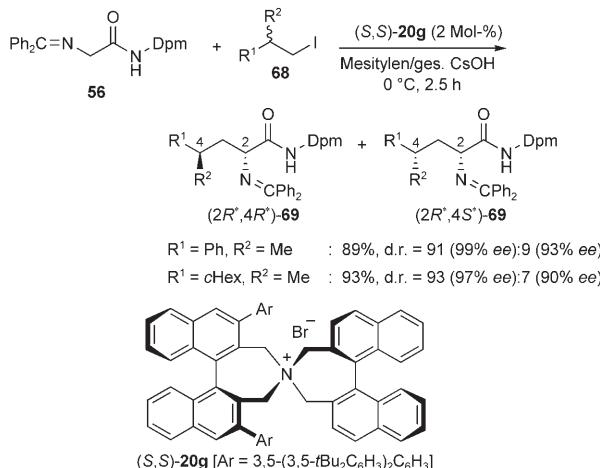
hing das Diastereomerenverhältnis nicht von der Konfiguration und Struktur der eingesetzten Katalysatoren ab. Dies deutet auf eine substratkontrollierte asymmetrische Alkylierung hin (Schema 35).^[46]



Armstrong und Scutt berichteten über eine kurze Synthese von 3-(*trans*-2-Aminocyclopropyl)alanin, einem Bestandteil von Balactosin A, durch eine hoch diastereoselektive Alkylierung von **2** mit dem enantiomerenreinen Alkyl-iodid **65** unter Phasentransferbedingungen. Nach sorgfältiger Optimierung wurden die gewünschten Produkte **66** und **67** in guten Ausbeuten erhalten, und die Konfiguration an C2 hing streng von der Katalysatorkonfiguration ab (Schema 36).^[47]



Bei unseren Untersuchungen zur stereoselektiven Funktionalisierung von **56** entdeckten wir, dass das aus **20g** und **56** entstehende chirale Ammoniumenolat die Konfiguration chiraler β-verzweigter primärer Alkyhalogenide erkennt. Mit racemischem Halogenid **68** verläuft die Alkylierung unter kinetischer Racematspaltung, daher können das α- und das γ-Stereozentrum von **69** gezielt aufgebaut werden (Schema 37).^[45]

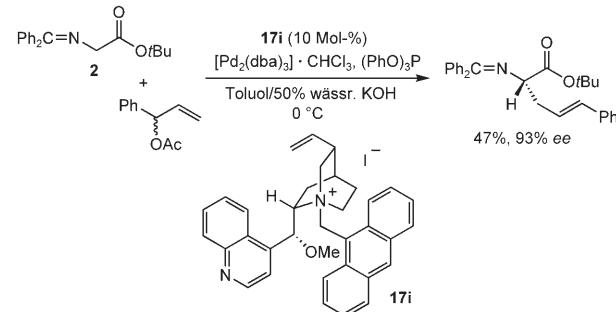
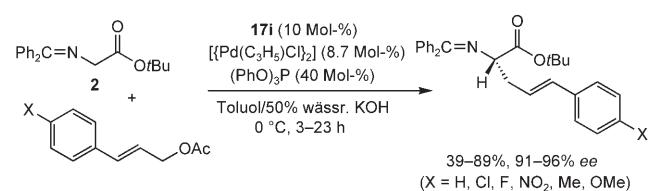


Schema 37. Kinetische Racematspaltung bei der asymmetrischen Alkylierung von **56** mit racemischem **68**.

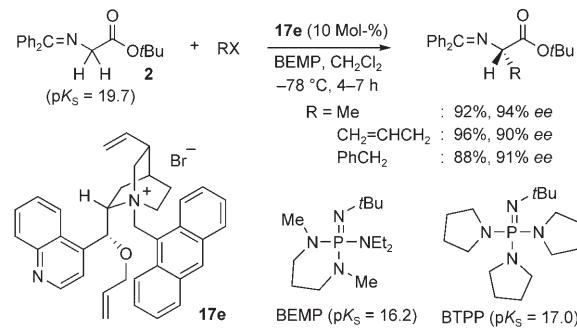
Bei asymmetrischen Alkylierungen prochiraler geschützter Glycinderivate wie **2** mit chiralen Phasentransferkatalysatoren werden als Alkylierungsmittel meist Alkyhalogenide eingesetzt. Die Gruppe von Takemoto entwickelte darüber hinaus eine palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung von **2** mit Allylacetaten und chiralen Phasentransferkatalysatoren wie **17i**. Für hohe Enantioselektivitäten war die sorgfältige Wahl des achiralen Palladiumliganden entscheidend, die besten Ergebnisse wurden mit (PhO)₃P erhalten. Weil diese Reaktion über ein π-Allylpalladium(II)-Intermediat verläuft, liefern primäre und sekundäre Allylacetate die gleichen Produkte (Schema 38).^[48]

Aus praktischen Erwägungen wäre ein homogenes System wünschenswert. Dieses Ziel wurde durch die Kombination einer in der organischen Phase löslichen, nichtionischen Phosphazenen mit **17e** erreicht (Schema 39).^[49] Mit den Schwesinger-Basen BEMP oder BTTP wird im Gleichgewicht nur eine kleine Menge des Anions von **2** gebildet. Dieses Anion könnte dann nach einem schnellen Austausch des Gegenions mit **17e** mit einem Alkyhalogenid reagieren. Dies wiederum bewirkt die Bildung weiterer Enolationen, um das Säure-Base-Gleichgewicht wiederherzustellen.

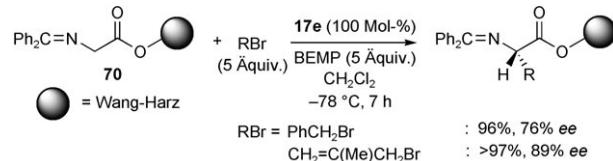
Katalytische enantioselektive Alkylierungen von **2** sind auch mit polymergebundenen Glycinsubstraten (Schema 40) oder mit Cinchona-Alkaloid-Ammoniumsalzen als chiralen Phasentransferkatalysatoren ausgeführt worden (Abbildung 3 und Tabelle 2). Beim ersten Ansatz kombinierten O'Donnell et al. das an ein Wang-Harz gebundene Derivat **70** mit BEMP oder BTTP und **17e**, einem Katalysator der dritten Generation.^[50] Obwohl selbst unter optimalen Bedingungen



Schema 38. Palladiumkatalysierte Allylierung mit dem chiralen Phasentransferkatalysator **17i**. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton.



Schema 39. Der Einsatz der löslichen Phosphazenenbasen BEMP oder BTTP.



Schema 40. Festphasensynthese mit an das Wang-Harz gebundener Schiff-Base **70**.

ein Äquivalent **17e** erforderlich war, werden die Ergebnisse als aussichtsreich angesehen.

Die Bedeutung des zweiten Wegs ist offensichtlich, wenn man die Vorteile enantioselektiver Synthesen von α-Aminosäuren im großen Maßstab mit leicht verfügbaren und wiederverwendbaren chiralen Katalysatoren bedenkt. Nájera und Mitarbeiter synthetisierten das harzgebundene Ammoniumsalz **17j** durch Reaktion mit vernetztem chlormethyliertem Polystyrol (Merrifield-Harz) und setzten es als chiralen Phasentransferkatalysator zur Alkylierung der von Glycinisopropylester abgeleiteten Schiff-Base **27** ein.^[51] Die Optimierung der Reaktionsparameter bei der Benzylierung führte zur Bildung von **28** in 90% Ausbeute und mit 90% ee (Nr. 1 in Tabelle 2). Die Arbeitsgruppe um Cahard unter-

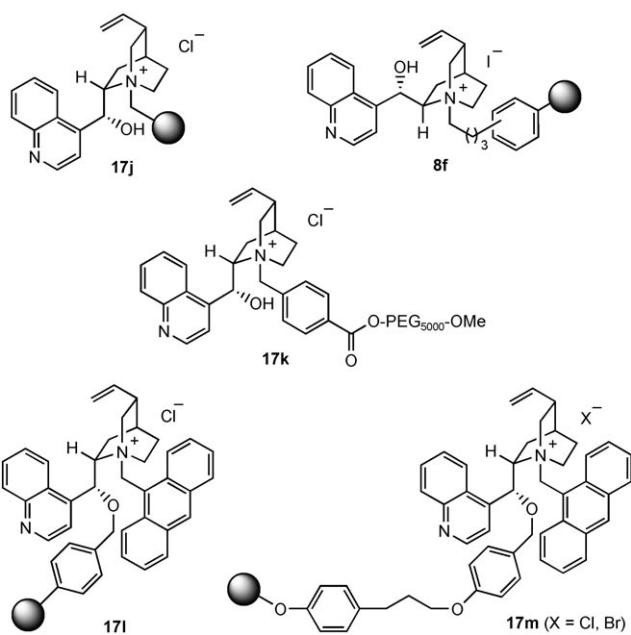
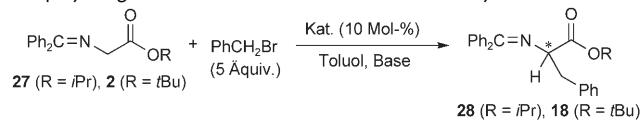


Abbildung 3. Polymer gebundene chirale Phasentransferkatalysatoren.

Tabelle 2: Asymmetrische Benzylierung der Schiff-Basen von Glycinaten mit polymer gebundenen chiralen Phasentransferkatalysatoren.



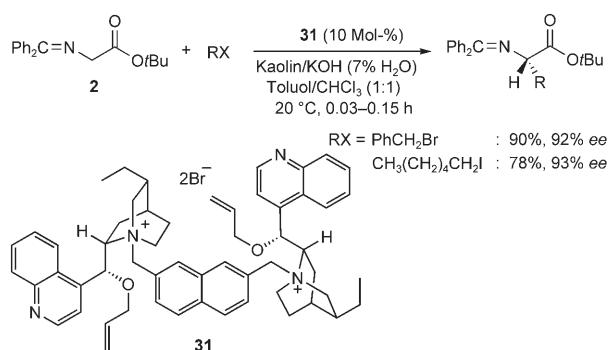
Nr.	Kat.	Sub.	Base	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	17j	27	25 % wässr. NaOH	0	17	90	90 (S)
2	8f	2	50 % wässr. KOH	0	15	60	81 (R)
3	17k	2	50 % wässr. KOH	0	15	84	81 (S)
4	17l	2	CsOH·H ₂ O	-50	30	67	94 (S)
5 ^[a]	17m	2	CsOH·H ₂ O	-78	60	75	64 (S)

[a] In CH₂Cl₂ als Lösungsmittel.

suchte den Einfluss flexibler Methylengruppen als Brücken zwischen der quartären Ammoniumeinheit und dem Polystyrolgerüst bei der Benzylierung von **2**. Dabei erwies sich der Katalysator **8f**, der über eine Butylgruppe mit der Matrix verknüpft ist, als optimal, und **18** wurde mit 81 % ee gebildet (Nr. 2).^[52] Sie stellten auch den Katalysator **17k** her, indem sie ein quartäres Ammoniumsalz von Cinchonidin an eine Poly(ethylenglycol)-Matrix anhefteten. **17k** erwies sich für die asymmetrische Alkylierung von **2** als effizienter löslicher Katalysator, der bei der Benzylierung unter den Standardbedingungen eines Flüssig-flüssig-Phasentransfers bis 81 % ee lieferte (Nr. 3).^[53] Inzwischen verbesserten Cahard, Plaquevent et al. die Enantioselektivität, indem sie den Katalysator **17l** einsetzen, der eine 9-Anthracenylmethyl-Gruppe am Stickstoffatom trägt und über die Hydroxygruppe mit dem Merrifield-Harz verknüpft ist (Nr. 4).^[54] Benaglia und Mitarbeiter immobilisierten Katalysatoren der dritten Generation mit modifiziertem Poly(ethylenglycol) durch eine Alkylier-

ung der Hydroxygruppe an C9. Das so erhaltene chirale Ammoniumsalz **17m** wirkt bei der Benzylierung von **2** als Katalysator und liefert **18** mit maximal 64 % ee (Nr. 5).^[55]

Die Arbeitsgruppe um Koshima verwendete einen mit Base beladenen Feststoff bei der asymmetrischen Alkylierung von **2**. Typischerweise wird dabei eine Lösung von **2**, Alkylhalogenid und dem Katalysator **31** in Toluol/CHCl₃ langsam auf Kaolin dispergiert, der zuvor mit KOH beladen worden war. Anschließend ruhte der so erhaltene Feststoff einige Zeit bei 20 °C. Spuren von Wasser auf dem Träger beschleunigten die Reaktion so stark, dass sie binnen Minuten vollständig ablief. Dabei wurde das Alkylierungsprodukt in guten Ausbeuten und hoch enantioselektiv gebildet (Schema 41).^[56]



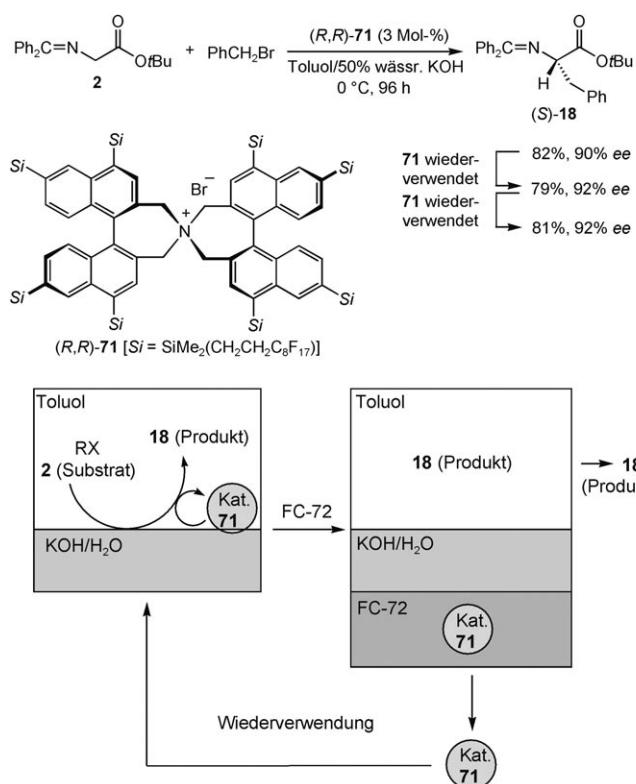
Schema 41. Einsatz eines mit KOH beladenen festen Trägers.

Wir entwickelten den fluorierten chiralen Phasentransferkatalysator **71**, der die asymmetrische Alkylierung von **2** hoch effizient katalysiert. Nach der Reaktion konnte **71** einfach durch Extraktion mit FC-72 (Perfluorhexan) zurückgewonnen und ohne Verlust an Reaktivität oder Selektivität erneut eingesetzt werden (Schema 42).^[57]

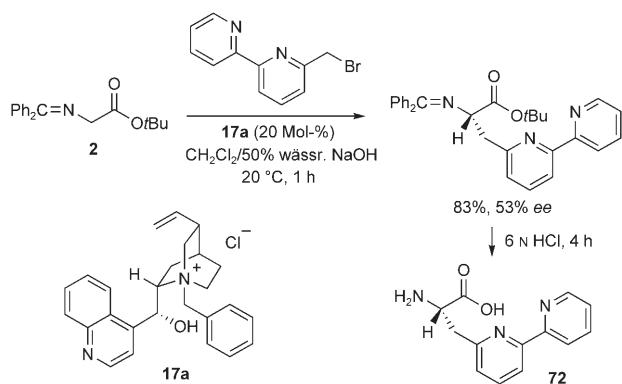
In diesem Abschnitt haben wir enantioselektive Monoalkylierungen von Glycin-Schiff-Basen, besonders der Schiff-Base aus *tert*-Butylglycinat und Benzophenon (**2**), und die Fortschritte bei Reaktivität und Selektivität umrissen. Die meisten genannten Phasentransferkatalysatoren wurden anhand der asymmetrischen Alkylierung von **2** untersucht. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Beziehung zwischen Struktur, Aktivität und Stereoselektivität der Katalysatoren in dieser Reaktion.

3.2.2. Asymmetrische Synthesen wertvoller α -Aminosäurederivate und biologisch aktiver Verbindungen

Der große Nutzen der asymmetrischen Phasentransferalkylierung des prochiralen geschützten Glycinderivats **2** wird aus der erfolgreichen Synthese zahlreicher Aminosäurederivate und Naturstoffe deutlich. Durch die asymmetrische Alkylierung von **2** mit 6-(Brommethyl)-2,2'-bipyridin in Gegenwart des Katalysators **17a** gelang Imperiali und Fisher die enantioselektive Synthese von (*S*)- α -Amino-(2,2'-bipyridin-6-yl)propansäure (**72**, Schema 43).^[58] **72** wurde als nichtnatürliche metallbindende Aminosäure in zwei Modellpeptiden eingebaut.

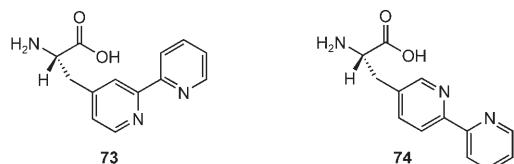


Schema 42. Einsatz des wiederverwendbaren fluorierten, chiralen Phasentransferkatalysators **71**.

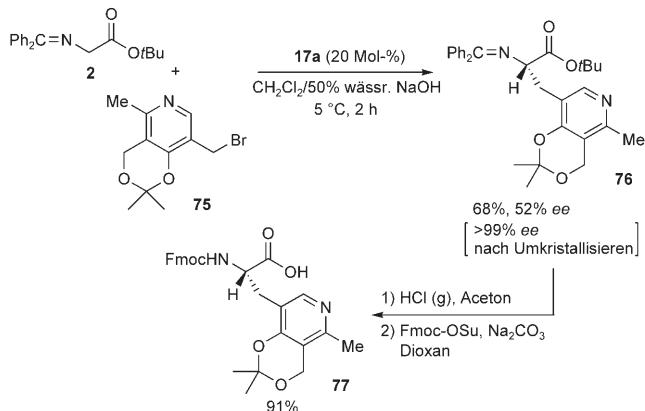


Schema 43. Stereoselektive Synthese der 2,2'-Bipyridin-substituierten α -Aminosäure **72**.

Die Gruppen von Imperiali und Bowler synthetisierten unabhängig voneinander in ähnlicher Weise die 2-Amino-3-(2,2'-bipyridinyl)propansäuren **73** und **74**, in denen die N,N'-Chelateinheit nicht abgeschirmt ist. Daher sollten die Metallbindungseigenschaften dieser Einheiten zu denjenigen von **72** komplementär sein.^[59]

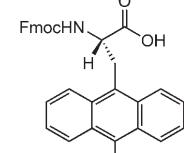


Imperiali und Roy gelang auch eine stereoselektive Synthese des Pyridoxolaminosäurederivats **77**, das in Oligopeptide eingebaut und anschließend in reaktive Pyridoxanaloga überführt wurde. Der Schlüsselschritt ist die enantioselektive Alkylierung von **2** mit dem Bromid **75** in Gegenwart von Katalysator **17a** unter Bildung von **76** (52 % ee). Nach einer Umkristallisation wurde das Produkt nahezu enantiomerenrein erhalten (Schema 44).^[60]



Schema 44. Stereoselektive Synthese des Pyridoxol-substituierten Aminosäurederivats **77**. Fmoc-OSu = 9-(Fluorenylmethoxy carbonyl)succinimidylcarbonat.

Imperiali und Torrado synthetisierten auch die neuartige Aminosäure **78** (nach einer Vorschrift ähnlich der von O'Donnell), die sie anschließend durch eine Festphasensynthese in Peptide einbauten. Auf diese Weise wurde der Prototyp eines Chemosensors erhalten, mit dem Metallionen anhand eines photoinduzierten Elektronentransfers nachgewiesen werden können.^[61]



Lygo und Mitarbeiter setzten das *N*-Anthracenylmethyl-Dihydrocinchonidiniumbromid **26I** zur enantio- und diastereoselektiven Synthese einer Reihe von Bis(α -aminoestern) ein. Dieser Ansatz wurde auf die Synthese von Dityrosin **79** und Isodityrosin **80** ausgedehnt, die einfachsten Verbindungen einer Klasse von natürlichen α -Aminosäuren und Peptiden, die oxidativ über die Arenringe von Tyrosinresten gekuppelt sind (Schema 45).^[62]

Ein Derivat der stark fluoreszierenden Aminosäure 6-(2-Dimethylaminonaphthoyl)alanin (DANA) wurde von Imperiali und Mitarbeitern durch eine asymmetrische Alkylierung von **2** mit dem α -Bromketon **81** und **17e** als Phasentransferkatalysator synthetisiert (Schema 46). Die Verbindung wurde dann in das S-Peptid von RNase S eingebaut, um Peptid-Protein-Wechselwirkungen durch eine starke Fluoreszenzänderung anzuzeigen.^[63]

Lygo und Andrews entwickelten einen alternativen Zugang zu Aroylalanin-Derivaten. Sie setzten dabei 2,3-Dibrompropen als maskiertes α -Halogenketon ein und kombinierten dies mit einer Suzuki-Miyaura-Kupplung und Ozonolyse (Schema 47).^[64]

Tabelle 3: Vergleich repräsentativer Katalysatoren bei der phasentransferkatalysierten Alkylierung von **2**.

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsmittel Base	T [°C]	Ausb. [%], ee [%] mit PhCH_2Br mit $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (oder E^+)	Anzahl RX	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	8c (10)		CH_2Cl_2 50% NaOH	25	75, 66 (<i>R</i>) 75, 66 (<i>R</i>)	6	60–82	42–66 [10a]
2	17a (10)		CH_2Cl_2 50% NaOH	25	85, 64 (<i>S</i>) 78, 62 (<i>S</i>)	4	78–85	48–64 [10a]
3	17c (10)		Toluol/ CH_2Cl_2 (7:3) 50% NaOH	5	87, 81 (<i>S</i>) —	—	—	— [10c]
4	8d (10)		Toluol 50% KOH	25	63, 89 (<i>R</i>) 62, 88 (<i>R</i>)	7	40–86	67–89 [13a, c]
5	17d (10)		Toluol 50% KOH	25	68, 91 (<i>S</i>) 76, 88 (<i>S</i>)	8	41–84	68–91 [13a, c]
6	17e (10)		CH_2Cl_2 $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ oder —60	—78	87, 94 (<i>S</i>) 89, 97 (<i>S</i>)	11	67–91	92–99.5 [14]
7	(<i>S,S</i>)- 20e $\text{Ar} = 3,4,5-\text{F}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (1)		Toluol 50% KOH	0	90, 99 (<i>R</i>) 80, 99 (<i>R</i>)	14 ^[a]	80–98	96–99 [16e]
8	26e (10)		Toluol/ CHCl_3 (7:3) 50% KOH	—20	96, 98 (<i>S</i>) 95, 96 (<i>S</i>)	12	60–96	94–>99 [18]
9	26h (5)		Toluol/ CHCl_3 (7:3) 50% KOH	—20	93, 98 (<i>S</i>) 94, 97 (<i>S</i>)	9	80–97	97–>99 [19]

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsmittel Base	T [°C]	Ausb. [%], ee [%] mit PhCH ₂ Br	Anzahl RX	Ausb. [%] mit CH ₂ =CHCH ₂ Br (oder E ⁺)	ee [%]	Lit.
10 ^[b] 17g (10)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	-20	94, 72 (S) -	3	87–94	68–72	[20a]
11 29a (5)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	-20	94, 95 (S) 86, 94 (S)	12	50–98	90–99	[21a]
12 29b (5)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	-20	94, 98 (S) 92, 97 (S)	6	81–94	97–>99	[21b]
13 30 (3)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	-20	94, 94 (S) 90, 95 (S)	10	65–95	90–97	[22]
14 31 (1)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	0	95, 97 (S) 95, 97 (S)	13	70–95	94–>99	[23]
15 32d (5)		Toluol/CHCl ₃ (7:3) 50% KOH	0	62, 84 (S) 70, 90 (S)	4	62–72	84–90	[25]
16 (<i>S,S</i>)- 33c Ar = 3,5-Ph ₂ C ₆ H ₃ (1)		Toluol 50% KOH	0	88, 96 (R) 92, 88 (R)	4	88–93	88–96	[26]
17 (<i>S,S</i>)- 20d Ar = 3,5-Ph ₂ C ₆ H ₃ + [18]Krone-6 (34) (0.1)		Toluol 50% KOH	0	98, 98 (S) 87, 85 (S)	4 ^[c]	70–98	85–98	[28]

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsmittel Base	T [°C]	Ausb. [%], ee [%] mit PhCH ₂ Br	Anzahl RX	Ausb. [%] mit CH ₂ =CHCH ₂ Br (oder E ⁺)	ee [%]	Lit.
18	(S)-35c R ¹ =3,5-Ph ₂ C ₆ H ₃ , R ² =Ph (1)		Toluol ges. CsOH	-15	87, 94 (R) 85, 93 (R)	4	61–91 93–94	[29]
19	(S,S)-36a Ar=3,5-Ph ₂ C ₆ H ₃ (1)		Toluol 50% KOH	0	87, 97 (R) 76, 93 (R)	4	76–91 93–97	[30]
20	(S)-38a (3)		Toluol 50% KOH	0	76, 63 (S) —	—	—	[31]
21	(S)-39 Ar=3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂ (0.05)		Toluol 50% KOH	0	98, 99 (R) 87, 98 (R)	5 ^[d]	67–98 97–99	[32]
22	(S)-40 Ar=3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂ (0.05–0.1)		Toluol 50% KOH	0–25	94, 97 (R) 99, 96 (R)	5	80–99 94–97	[33]
23	42 (2)		Toluol NaOH (fest)	25	>95, 80 (R) >90, 81 (R)	5	12–>95 7–81 ^[e]	[34]
24	44 (30)		CH ₂ Cl ₂ 1 M KOH	0	55, 90 (R) 61, 81 (R)	9	55–85 76–90	[35]
25	(S,S)-45a (10)		Toluol/CH ₂ Cl ₂ (7:3) CsOH·H ₂ O	-70	87, 93 (R) 79, 91 (R)	11	71–93 80–94	[36b]
26	46a (5)		CH ₂ Cl ₂ CsOH	-45	73, ^[f] 30 (R) 75, ^[f] 28 (R)	6	39–85 ^[f] –12–30	[37]
27	47 (20)		CH ₂ Cl ₂ 50% KOH	0	>95, 95 (R) —	—	—	[38]

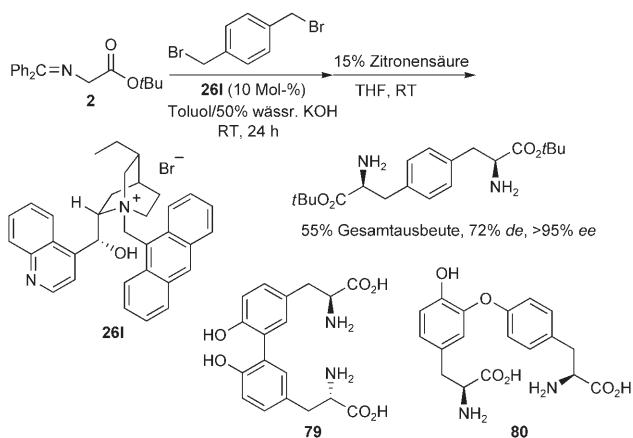
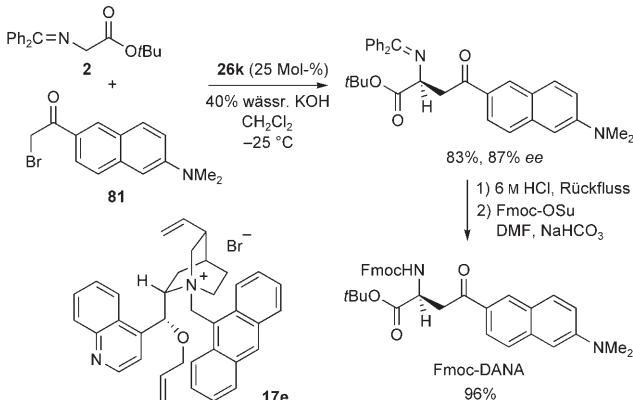
Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsmittel Base	T [°C]	Ausb. [%], ee [%] mit PhCH ₂ Br	Anzahl RX	Ausb. [%] mit CH ₂ =CHCH ₂ Br (oder E ⁺)	ee [%]	Lit.
28	48 (1)		Toluol 50% KOH	0	55, 58 (S) —	—	—	[39]
29	50 (1)		Toluol 15 M KOH	0	89, 97 (R) 83, 94 (R)	6	71–100	89–97 [40]
30	17i + {[Pd(C ₅ H ₅)Cl] ₂ }, (PhO) ₃ P (10)		Toluol 50% KOH	0	— —	6 ^[g]	39–89	91–96 [48]
31 ^[b]	17j (10)		Toluol 25% NaOH	0	90, 90 (S) 75, 32 (S)	14	22–90	20–90 [51b]
32	8f (10)		Toluol 50% KOH	0	60, 81 (R) 76, 37 (R)	4	60–80	37–81 [52]
33	17k (10)		Toluol 50% KOH	0	84, 81 (S) —	3	63–84	20–81 [53]
34	17l (10)		Toluol CsOH·H ₂ O	-50	67, 94 (S) —	—	—	[54]
35	17m (X=Cl, Br) (10)		CH ₂ Cl ₂ CsOH·H ₂ O	-78	75, 64 (S) —	—	—	[55]
36	(<i>R,R</i>)- 71 [Si=SiMe ₂ · {-(CH ₂) ₂ C ₈ H ₁₇ }] (3)		Toluol 50% KOH	0	82, 90 (S) —	5 ^[h]	81–93	87–93 [57]

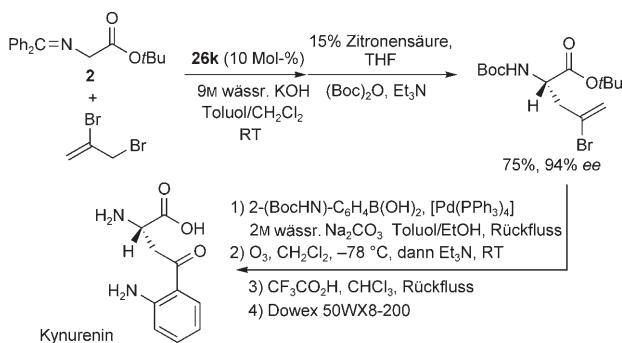
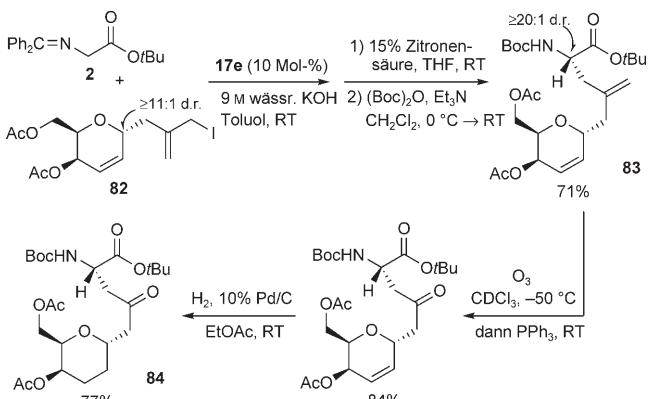
Tabelle 3: (Fortsetzung)

Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsmittel Base	T [°C]	Ausb. [%], ee [%] mit PhCH_2Br	Anzahl RX	Ausb. [%] mit $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (oder E^+)	ee [%]	Lit.
37 222 (10)		CH_2Cl_2 2 M NaOH	0 → 25	> 97, ^[f] 86 (R) —	—	—	—	[149]

[a] Für Mel und EtI: gesättigte CsOH-Lösung als Base bei -15°C . [b] Substrat: Schiffsche Base aus Isopropylglycinat und Benzophenon (27). [c] Mit je 0.05 Mol-% (*S,S*)-20d und 34 bei 1-(Brommethyl)naphthalin und je 0.5 Mol-% bei EtI. [d] Mit 0.1 Mol-% (*S*)-39 und CsOH·H₂O als Base bei EtI. [e] Dieses System ist für einfache Verbindungen RX wie Mel und EtI nicht geeignet. [f] Umwandlung. [g] Allylacetate als Elektrophile E⁺. [h] Für EtI: CsOH·H₂O als Base bei -20°C in α,α,α -Trifluortoluol. Tol. = Toluol.

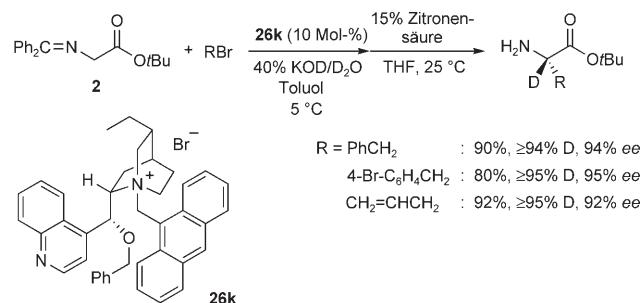

Schema 45. Stereoselektive Synthese von Bis-α-aminosäuren.

Schema 46. Enantioselektive Synthese des Fmoc-Derivats von 6-(2-Dimethylaminonaphthoyl)-Alanin (DANA). Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

Bei der stereoselektiven Synthese von C-Glycosylasparaginen verfolgten sie einen ähnlichen Ansatz: So lieferte die Alkylierung von **2** mit dem stereochemisch definierten Alkyliodid **82** unter den Bedingungen eines Flüssig-flüssig-Phasentransfers, gefolgt von einer Hydrolyse des Imins und neuerlichem Schützen hoch diastereoselektiv **83** in 71 % Gesamtausbeute. Die Zielverbindung **84** wurde durch die selektive oxidative Spaltung des 1,1-disubstituierten Olefins und anschließende Hydrierung der verbliebenen Doppelbindung erhalten (Schema 48).^[65]

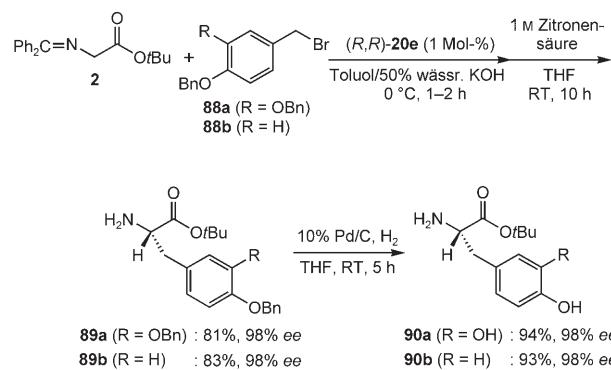

Schema 47. Enantioselektive Synthese eines Aroylalanin-Derivats.

Schema 48. Stereoselektive Synthese des C-verknüpften Glycosylasparagin-Derivats **84**.

Lygo und Humphreys wiesen auf ein weiteres nützliches Merkmal der Phasentransferalkylierung von **2** hin: einen schnellen H/D-Austausch von **2** mit KOD/D₂O als wässriger Phase. Auf diesem Weg sind isotopenmarkierte α -Aminosäureester bequem zugänglich (Schema 49).^[66]

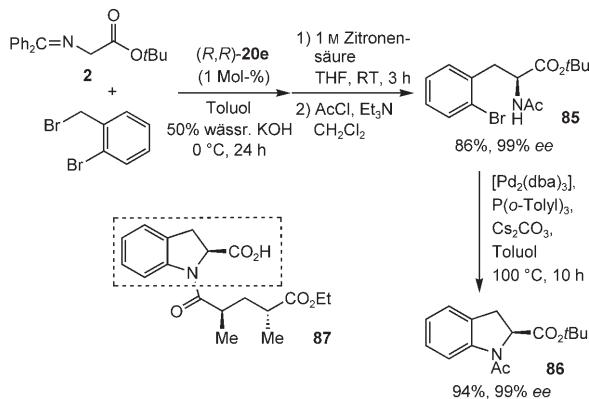
Da beide Enantiomere von **20e** verfügbar waren, führten wir eine asymmetrische Synthese von (*S*)-N-Acetylindolin-2-carboxylat (**86**) aus, einem Schlüsselintermediat auf dem Weg zu dem ACE-Inhibitor **87**. Bei der asymmetrischen Alkylierung von **2** mit *o*-Brombenzylbromid in Gegenwart von (*R,R*)-**20e** wurde nach Hydrolyse und N-Acetylierung in 86 % Ausbeute **85** mit der gewünschten Konfiguration erhalten (99% ee), das anschließend nach der Vorschrift von Buch-



Schema 49. Enantioselektive Synthese α-deuterierter α-Aminosäure-ester.



Schema 51. Kurze Synthese von L-Dopa-Ester 90a und Analoga.

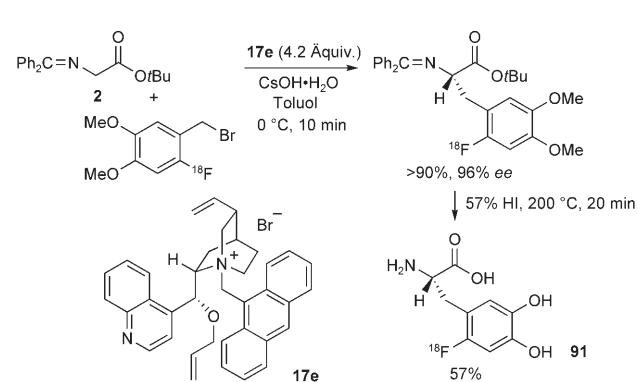


Schema 50. Asymmetrische Synthese von (S)-N-Acetylindolin-2-carboxylat 86.

wald nahezu quantitativ in **86** überführt wurde (94 %, 99 % ee, Schema 50).^[16e]

Die asymmetrische Phasentransferkatalyse mit **20e** wurde ferner zur Synthese von L-Dopa-Ester und seinen Analoga eingesetzt, die zuvor meist entweder durch eine asymmetrische Hydrierung von Enamiden oder durch enzymatische Prozesse erhalten und auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit untersucht worden waren. Die phasentransferkatalysierte Alkylierung von **2** mit Benzylbromid **88a** in Toluol/50-proz. wässriger KOH-Lösung lieferte bei 0 °C unter dem Einfluss von (R,R)-**20e** glatt den vollständig geschützten L-Dopa-*tert*-butylester, der anschließend zum entsprechenden Aminoester **89a** hydrolysiert wurde (98 % ee). Die Debenzylierung von **89a** durch katalytische Hydrierung lieferte dann den gewünschten L-Dopa-*tert*-butylester (**90a**) in 94 % Ausbeute. Da auch der natürliche Tyrosin-*tert*-butylester (**90b**) auf diese Weise zugänglich war, können so wahrscheinlich auch andere L-Dopa-Analoga enantioselektiv synthetisiert werden (Schema 51).^[16e,67]

Lemaire et al. synthetisierten [¹⁸F]Fluor-L-Dopa (**91**), ein wichtiges Radiopharmakon für die Positronenemissions tomographie (PET), indem sie **2** unter Phasentransferbedingungen mit 2-[¹⁸F]Fluor-4,5-dimethoxybenzylbromid, mit CsOH·H₂O als Base und **17e** asymmetrisch alkylierten. Zwar war ein Überschuss an **17e** erforderlich, der Umsatz war aber nach 10 min quantitativ und nach der Hydrolyse wurde radiochemisch reines und enantiomerenreines **91** erhalten (Schema 52).^[68]

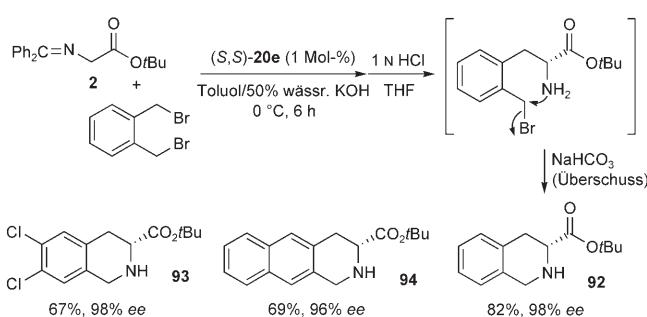


Schema 52. Enantioselektive Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-Dopa **91**.

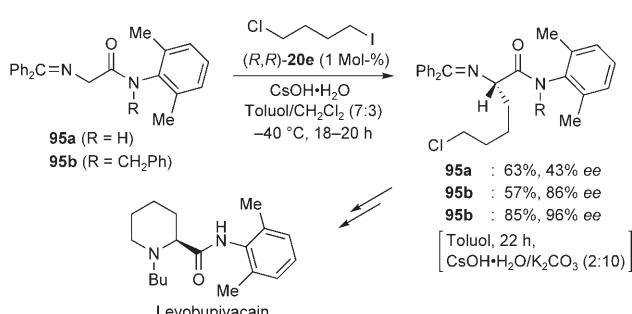
Die katalytische Aktivität und Stereoselektivität von (S,S)-**20e** wurde auch bei der asymmetrischen Synthese von Isochinolinderivaten genutzt, die als α-Aminosäuren mit eingeschränkter Konformativer Beweglichkeit wichtig sind. Bei der Reaktion von **2** mit α,α'-Dibrom-o-xylol unter den Bedingungen eines Flüssig-flüssig-Phasentransfers in Gegenwart von (S,S)-**20e** wurde die Schiff-Base quantitativ umgesetzt. Die Hydrolyse des Imins und die anschließende Umsetzung mit NaHCO₃ im Überschuss erleichterten den intramolekularen Ringschluss zu 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**92**) in 82 % Ausbeute und mit 98 % ee. In ähnlicher Weise sind weitere 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-Derivate mit aromatischen Substituenten, wie **93** und **94**, bequem und hoch enantioselektiv zugänglich (Schema 53).^[69]

Ramachandran und Kumar berichteten über einen effizienten katalytischen Zugang zu Levobupivacain, einem azacyclischen Aminosäureamid mit anästhetischer Wirkung. Der Schlüsselschritt ist hierbei eine durch (R,R)-**20e** katalysierte asymmetrische Phasentransferalkylierung des Glycinamidderivats **95**. Die Selektivität war dabei mit dem N-benzylierten Substrat **95b** höher (Schema 54).^[70]

Rao et al. setzten die enantioselektive Alkylierung von **2** zur Synthese des 16-gliedrigen cyclischen Tripeptids Teicoplanin ein.^[71] Shioiri und Hamada erhielten Theonellamid F, ein bicyclisches Dodecapeptid marinen Ursprungs, durch die

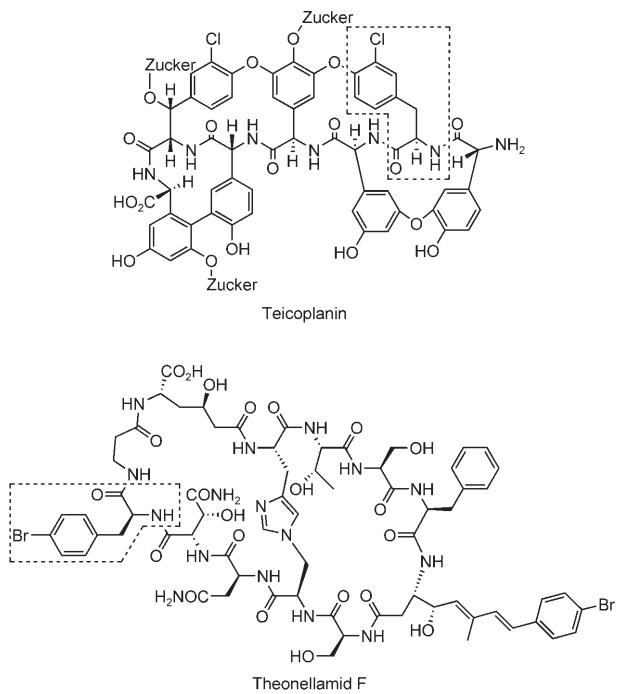


Schema 53. Stereoselektiver Zugang zu 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat **92**.



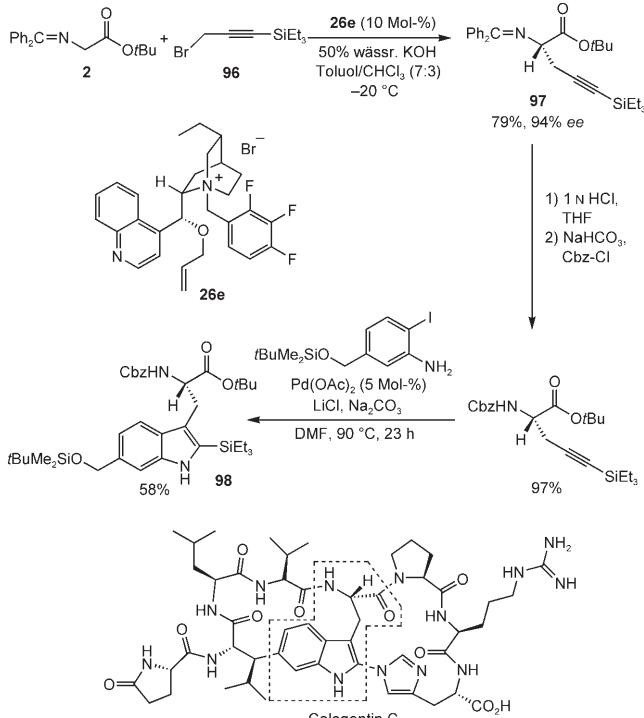
Schema 54. Asymmetrische Synthese von Levobupivacain.

asymmetrische Phasentransferalkylierung von **2** mit *p*-Brombenzylbromid.^[72]



Wie Castle und Srikanth nachwiesen, wird die Alkylierung von **2** mit dem Propargylbromid **96** unter Phasentrans-

ferbedingungen durch das chirale quartäre Ammoniumbromid **26e** katalysiert. Das enantiomerenangereicherte Produkt **97** wurde dann durch eine palladiumkatalysierte Heteroanellierung in **98**, die zentrale Tryptophaneinheit von Celogenin C, überführt. Auf diese Weise sind effizient Tryptophanderivate mit substituiertem Indolring zugänglich (Schema 55).^[73]

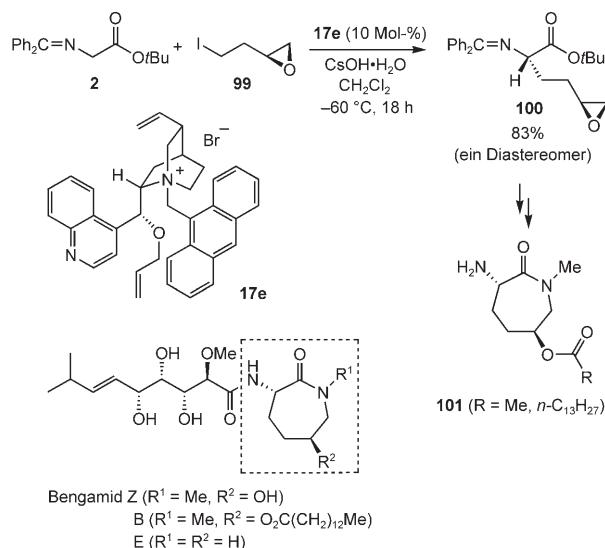


Schema 55. Asymmetrische Synthese des Tryptophanteils von Celogenin C.

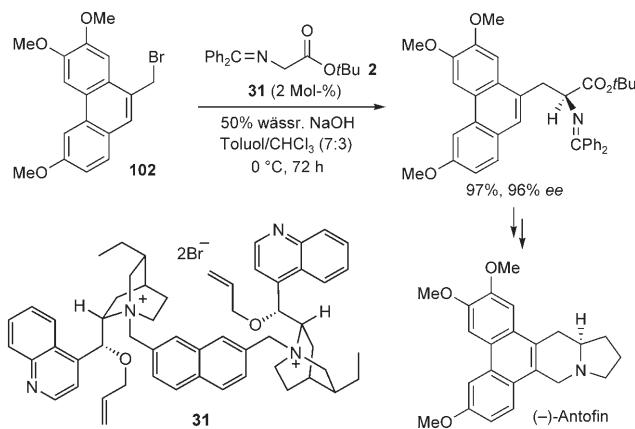
Im Rahmen einer enantioselektiven Totalsynthese der Bengamide B, E und Z gelang Boeckman und Mitarbeitern gemäß einer Vorschrift von Corey die hoch diastereoselektive Alkylierung von **2** mit dem optisch aktiven Iodepoxyd **99**. Das nahezu diastereomerenreine Produkt **100** wurde dann in das gewünschte Aminocaprolactam **101** umgewandelt (Schema 56).^[74]

Kims Arbeitsgruppe nutzte den dimeren Dhydrocinchonidinkatalysator **31** zur enantioselektiven Alkylierung von **2** mit dem funktionalisierten Phenanthrylbromid **102**; diese Umsetzung ist einer der Schlüsselschritte bei der asymmetrischen Totalsynthese von (–)-Antofin (Schema 57).^[75]

Shibasaki und Mitarbeiter bewiesen die Leistungsfähigkeit des aus Tartrat erhaltenen Bis(ammonium)-Salzes **45** bei der enantioselektiven Synthese von Aeruginosin 298A und seinen Analoga, die inhibierend auf die Serinprotease wirken. Bei der asymmetrischen Alkylierung von **2** mit diesem chiralen Phasentransferkatalysator wurden die drei charakteristischen Aminosäurebausteine D-Leu, L-Chi und L-Algo mit der gewünschten Struktur und Konfiguration erhalten (Schema 58).^[36b, 76]



Schema 56. Herstellung von **101**, einer Zwischenstufe bei der asymmetrischen Totalsynthese der Bengamide B, E und Z.

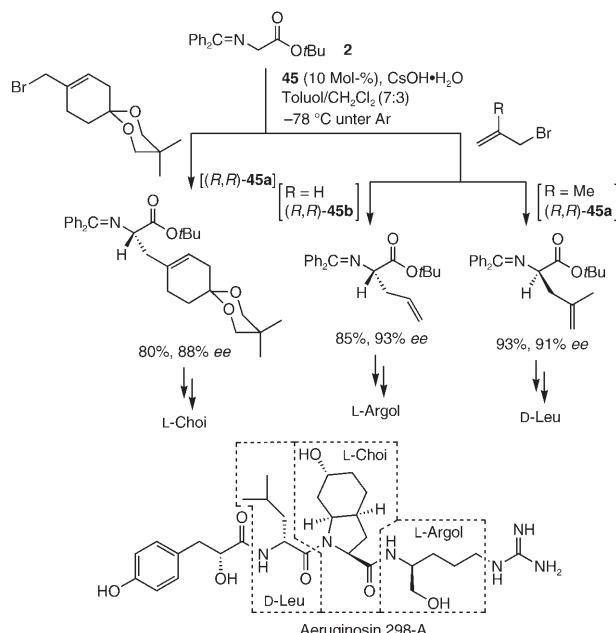


Schema 57. Ein Teilschritt der Totalsynthese von (-)-Antofin.

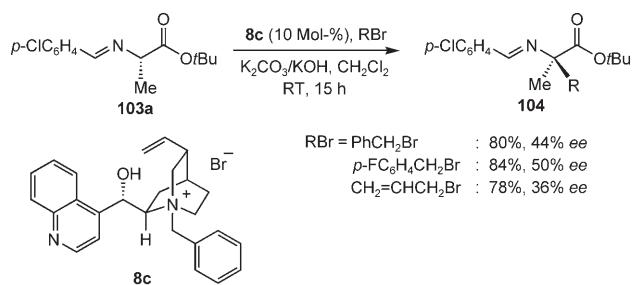
3.2.3. Zweite Alkylierung der Schiff-Basen von α -Alkyl- α -amino-säuren

Nichtproteinogene chirale α,α -Dialkyl- α -aminoäuren mit konfigurationsstabilen quartären Kohlenstoffzentren werden aus zwei Gründen synthetisiert: weil diese Verbindungen viele Enzyme stark inhibieren und weil sie für die Aufklärung enzymatischer Vorgänge unabdingbar sind. Zu den zahlreichen Versuchen, effiziente Synthesewege zu entwickeln,^[77] hat auch die Phasentransferkatalyse einen wesentlichen Beitrag geleistet.

1992 gelang O'Donnell und Wu die Synthese des optisch aktiven α -Methyl- α -aminoäurederivats **104** durch eine katalysierte Phasentransferalkylierung des *p*-Chlorbenzaldehyd-Imins von Alanin-*tert*-butylester (**103a**) mit dem Katalysator **8c** (Schema 59).^[78] In vergleichenden Untersuchungen erwies sich eine Mischung der festen Basen KOH/K₂CO₃ als bestes Reagens. Die Enantioselektivitäten sind zwar mäßig, die Untersuchung belegte aber erstmals, dass optisch aktive



Schema 58. Enantioselektive Synthese von Aeruginosin 298A.



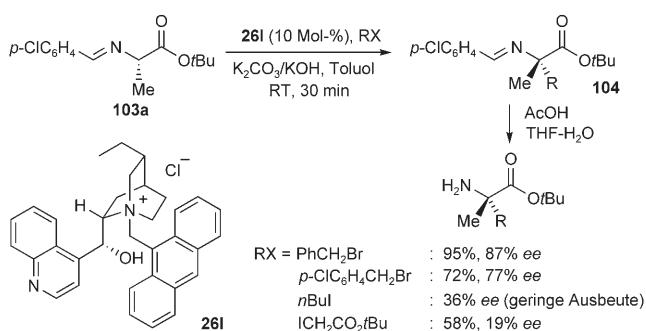
Schema 59. Die erste katalysierte Reaktion mit **103a** als Substrat.

α,α -Dialkyl- α -aminoäuren durch eine asymmetrische Phasentransferkatalyse herstellbar sind.

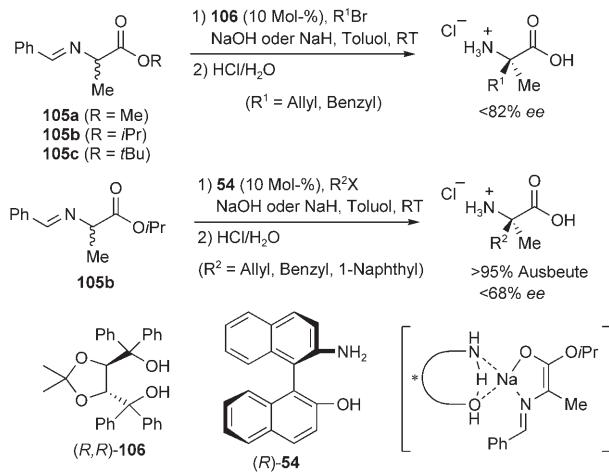
Wie die Gruppe um Lygo entdeckte, nimmt die Enantioselektivität von Alkylierungen mit Benzylbromiden beim Einsatz von **26l** deutlich zu, was den Wert dieses Ansatzes zur Synthese von α,α -Dialkyl- α -aminoäuren erhöht. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, muss die feste Base KOH/K₂CO₃ dabei frisch hergestellt werden. Die fehlende Stereoselektivität bei Reaktionen mit anderen Elektrophilen wurde konkurrierenden nichtselektiven Alkylierungen zugeschrieben (Schema 60).^[79]

Auch andere Arten chiraler Phasentransferkatalysatoren eignen sich zur enantioselektiven Alkylierung des Alaniner-tert-Butylesters **105**. Die enantiomerenreinen Verbindungen (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (**106**, Taddol) und Nobin (**54**) wirken, nach einer In-situ-Deprotonierung mit festem NaOH oder NaH, als chirale Basen.^[80] Ihre chelatisierende Bindung an Natriumkationen führt dazu, dass das Natriumenolat in Toluol löslich wird, und bewirkt überdies eine enantiofaciale Differenzierung im Übergangszustand (Schema 61).

Wegen seiner Eignung als chiraler Phasentransferkatalysator kann der Kupfer(II)-Salen-Komplex **42** für Quaterni-

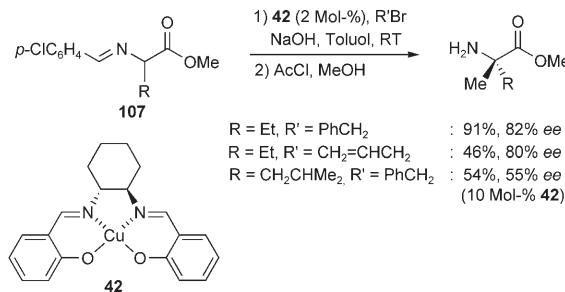


Schema 60. Bessere Enantioselektivitäten durch den Katalysator **26I**.



Schema 61. Einsatz der Anionen von Taddol (**106**) oder Nobin (**54**) als chirale Basen.

sierungen genutzt werden. Mit **42** (2 Mol-%) können die Aldimine der α -Alkyl- α -aminosäuremethylester **107** enantioselektiv alkyliert werden (Schema 62).^[34,81] Da die alky-

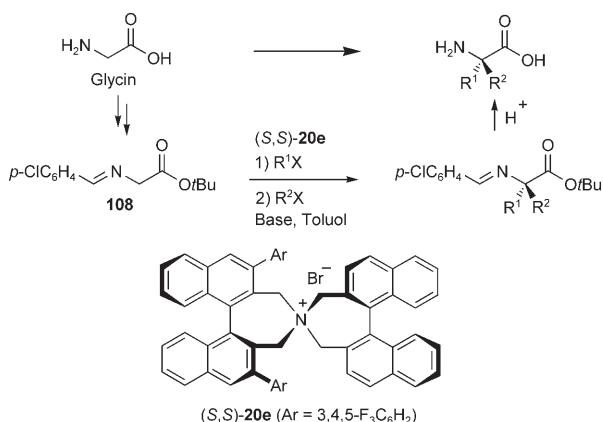


Schema 62. Der Kupfer(II)-Salen-Komplex **42** als Katalysator.

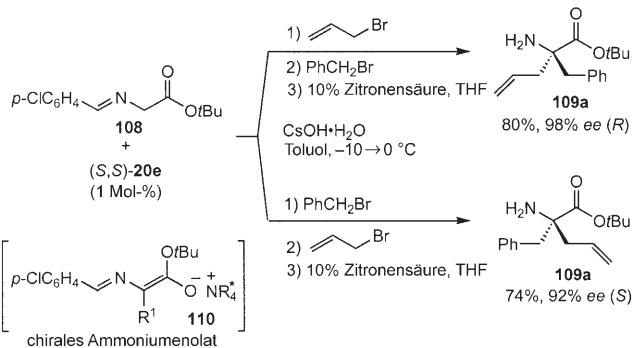
lierten Imine in der Reaktionsmischung hydrolysiert werden, wurde eine erneute Veresterung mit Methanol und Acetylchlorid angeschlossen.

Die Schiff-Base **108** ist leicht aus Glycin zugänglich. Daher eröffnet die direkte stereoselektive Einführung zweier unterschiedlicher Seitenketten in **108** durch asymmetrische Phasentransferkatalyse einen leistungsfähigen Zugang zu chiralen α,α -Dialkyl- α -aminosäuren. In der Tat gelang mit

dem chiralen quartären N-Spiroammoniumbromid **20e** eine asymmetrische Doppelalkylierung als Eintopfreaktion.^[82]



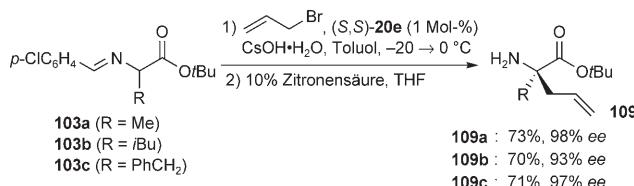
108 und **(S,S)-20e** (1 Mol-%) wurden zunächst in Toluol gelöst und bei -10°C mit Allylbromid (1 Äquiv.) und $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt. Die anschließende Reaktion mit Benzylbromid (1.2 Äquiv.) bei 0°C und Hydrolyse führten zur Bildung von **109a** in 80% Ausbeute (98% ee). Wurden die Halogenide bei dieser Doppelalkylierung in umgekehrter Reihenfolge zugesetzt, wies **109a** am neu gebildeten Stereozentrum die entgegengesetzte absolute Konfiguration auf. Dies deutet auf eine Beteiligung des chiralen Ammonium-enolats **110** an der zweiten Alkylierung hin (Schema 63).



Schema 63. Eine hoch enantioselektive doppelte Alkylierung als Eintopfreaktion.

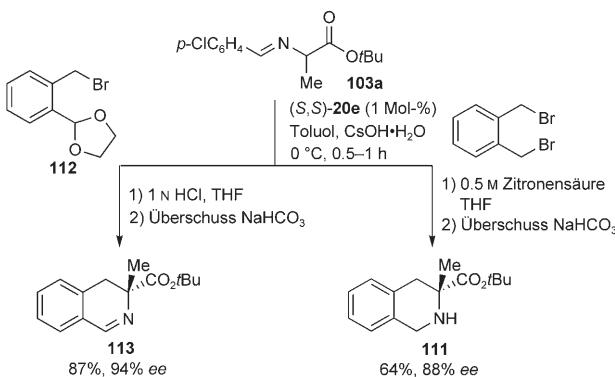
Dieses Verfahren sollte sich daher prinzipiell auch zur asymmetrischen Alkylierung des Aldimins **103** der entsprechenden α -Aminosäuren einsetzen lassen. In der Tat können die Imine **103a-c** von DL-Alanin, Phenylalanin und Leucin unter ähnlichen Bedingungen glatt und mit hervorragender asymmetrischer Induktion zu den Estern **109** nichtkodierter Aminosäuren alkyliert werden (Schema 64).^[82]

Mit dieser leistungsfähigen Methode gelang die katalytische asymmetrische Synthese quartärer Isochinolinderivate aus **103a**. Wurde **103a** in Toluol bei 0°C mit α,α' -Dibrom-oxytol, $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ und **(S,S)-20e** (1 Mol-%) umgesetzt, entstand schnell das Monoalkylierungsprodukt und daraus bei der Aufarbeitung das gewünschte Produkt **111** (64%, 88%



Schema 64. Katalytische Alkylierung der Aldimine **103** mit **20e**.

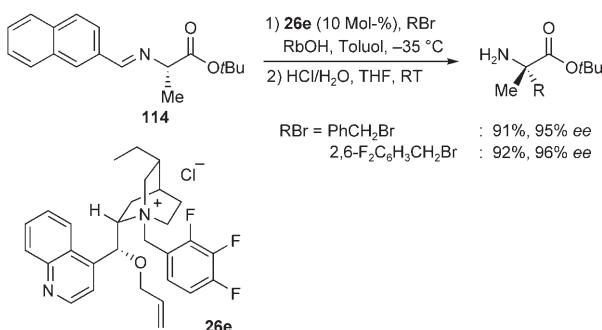
ee). Die katalytische asymmetrische Alkylierung von **103a** mit dem funktionalisierten Benzylbromid **112** und die folgende Zugabe von 1N HCl und dann NaHCO₃ im Überschuss lieferte das entsprechende Dihydroisochinolinderivat **113** in 87% Ausbeute (94% ee, Schema 65).^[69]



Schema 65. Katalytische asymmetrische Synthese von Isochinolinderivaten mit quartären Stereozentren.

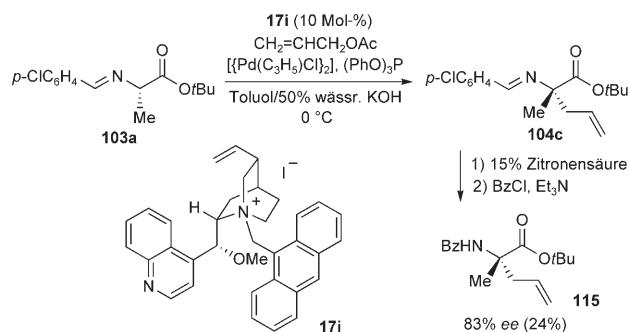
Jew und Park suchten systematisch nach effizienten Verfahren zur asymmetrischen Synthese von α -Alkylalaninen mit Cinchona-Alkaloid-Phasentransferkatalysatoren. Dabei wurde der sperrigere 2-Naphthylalmin-*tert*-butylester **114** als geeignetes Substrat entdeckt, dessen Alkylierung in Gegenwart der stärkeren Base Rubidiumhydroxid und mit **26e** bei -35°C hoch enantioselektiv verlief (Schema 66).^[83]

Takemoto et al. wiesen nach, dass eine Kombination aus Palladiumkatalyse und asymmetrischer Phasentransferkatalyse zur asymmetrischen Allylierung von **103a** führt. Ohne Zusatz von chiralen Phosphanliganden für den Palladium-



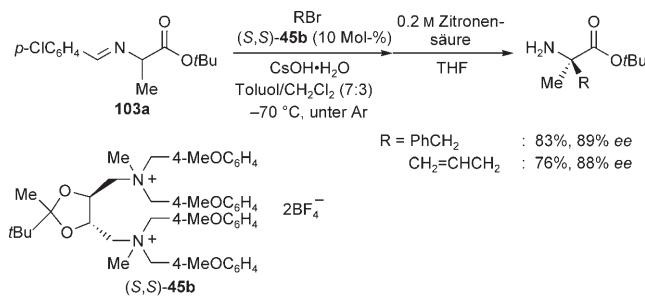
Schema 66. Höchste Enantioselektivität durch optimale Kombination von Substrat, Katalysator und Reaktionsbedingungen.

komplex wurde nach Hydrolyse des Iminrests und anschließender Benzoylierung das gewünschte Produkt **115** mit 83% ee erhalten (Schema 67).^[48b]



Schema 67. Kombination aus Palladiumkatalyse und asymmetrischer Phasentransferkatalyse.

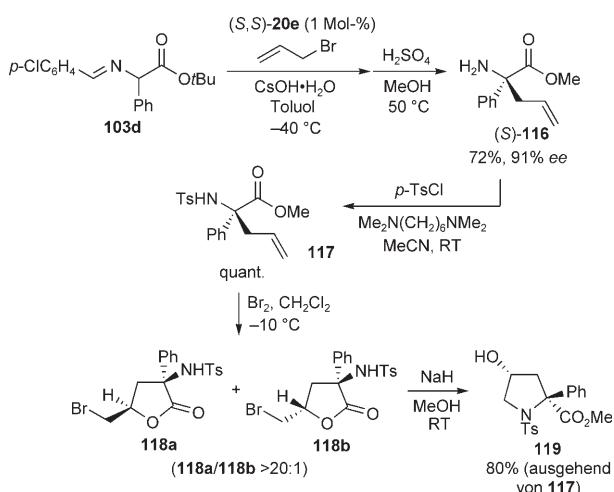
Das von der Arbeitsgruppe um Shibasaki entwickelte Bis(ammonium)-Tetrafluoroborat **45b** begünstigt schon bei tiefen Temperaturen die Alkylierung von **103a** zum entsprechenden α,α -Dialkyl- α -aminoester in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität (Schema 68).^[36b] Namentlich wurde eine durch (*R,R*)-**45b** katalysierte Allylierung unter optimierten Bedingungen bei der Synthese eines Aeruginosin-298A-Analogons eingesetzt.



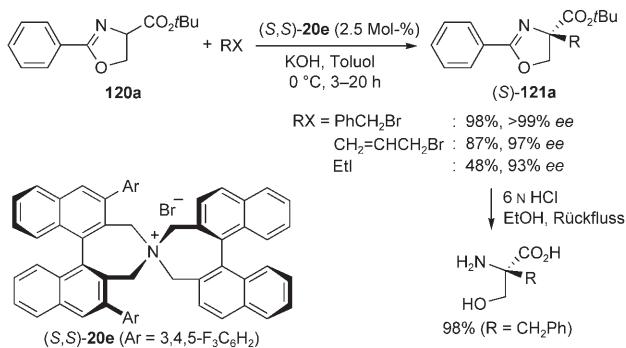
Schema 68. Einsatz des chiralen Zweizentren-Phasentransferkatalysators (S,S)-**45b**.

Maeda und Mitarbeiter setzten (S,S)-**20e** als Katalysator zur asymmetrischen Alkylierung von **103d** ein und bauten stereoselektiv ein 4-Hydroxy-2-phenylprolin-Gerüst auf. Nach Hydrolyse und Umesterung wurde das Produkt (*S*)-**116** zum Tosylat **117** derivatisiert, das anschließend mit Br₂ in CH₂Cl₂ bei -10°C hoch diastereoselektiv zu den γ -Lactonen **118** umgesetzt wurde. Diese reagierten dann mit NaH in Methanol zu dem nahezu enantiomerenreinen (*2S,4R*)-4-Hydroxy-2-phenylprolin-Derivat **119** (Schema 69).^[84]

Diese effiziente Phasentransferalkylierung mit **20e** wurde von einer Gruppe um Jew und Park auf die asymmetrische Synthese von α -Alkylserinen aus dem Phenoxazolin-Derivat **120a** übertragen. Die allgemein anwendbare Reaktion eröffnet einen Zugang zu optisch aktiven α -Alkylserinen (nach Hydrolyse mit Säure, Schema 70).^[85]



Schema 69. Stereoselektive Synthese von 4-Hydroxy-2-phenylprolin-Derivat 119.

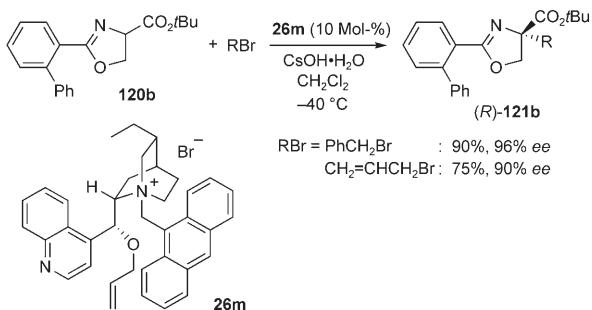


Schema 70. Katalytische asymmetrische Synthese von α -Alkylerin.

Dieselbe Gruppe tauschten den Phenylrest von Substrat **120a** auch gegen andere aromatische Substituenten aus; dabei ergab die Kombination der *o*-Biphenylverbindung **120b** mit dem Phasentransferkatalysator **26m** eine hohe Enantioselektivität (Schema 71).^[86]

3.2.4. Alkylierung als Schiff-Basen aktivierter Peptide

Natürliche Peptide werden auf ihre pharmazeutische Einsetzbarkeit hin untersucht. Für ein effizientes Screening und eine Leitstrukturoptimierung ist die Modifizierung dieser



Schema 71. Hoch enantioselektive Reaktion von *o*-Biphenylenalogon 120b.

Peptide entscheidend. So wurden Seitenketten direkt mit dem Peptidgerüst verknüpft.^[87] Im Allgemeinen wurden dazu achirale Glycinderivate verwendet, und Glycinolat, Radikale und Glycinkationenäquivalente waren die reaktiven Intermediate. Allerdings ist es schwierig, diese Reaktionen vollständig stereoselektiv auszuführen, besonders wenn unverzweigte Peptide modifiziert werden sollen. Daher war die Entwicklung eines allgemein anwendbaren und hinreichend stereoselektiven Verfahrens von zentraler Bedeutung.

Ein Grund für die Probleme bei der stereoselektiven Alkylierung von Peptiden sind acide Protonen in den Aminosäureresten und Amidgruppen, deren Abspaltung zur Racemisierung und/oder zu N-Alkylierungen führen kann. O'Donnell und Mitarbeiter verglichen die pK_s -Werte von Peptiden, die als Schiff-Basen aktiviert worden waren, mit denjenigen von vier Modellverbindungen (Abbildung 4, Mitte). Die Befunde deuten darauf hin, dass eine selektive Deprotonierung der N-terminalen Aminosäure unter geeigneten Bedingungen möglich ist.^[88]

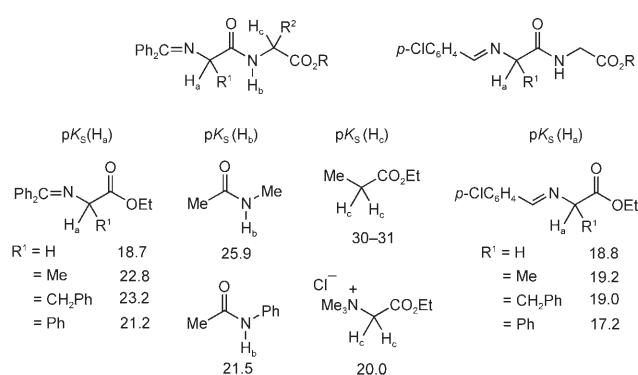
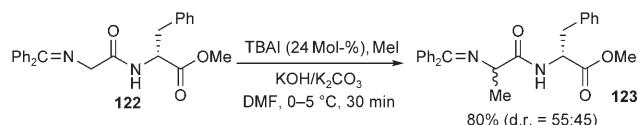


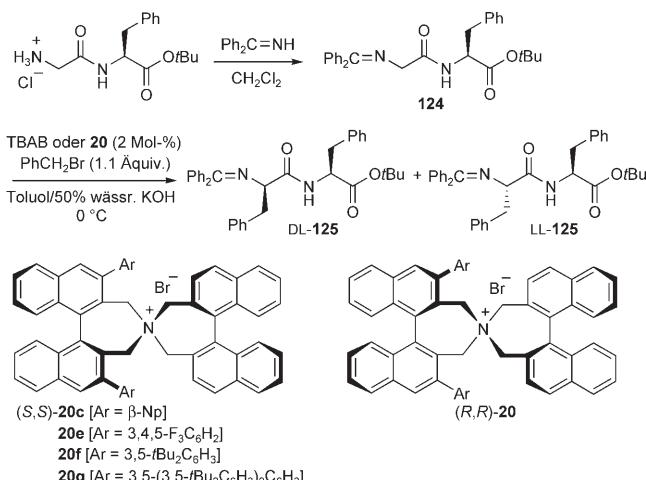
Abbildung 4. pK_s -Werte von Modellverbindungen mit aciden Protonen (in DMSO).

In der Tat gelang die N-terminalen Alkylierung als Schiff-Basen aktivierter Dipeptide unter Phasentransferbedingungen^[10d, 88] oder durch den Einsatz nichtionischer Basen^[89] ohne Störungen durch die erwähnten Nebenreaktionen. So verlief die Methylierung des Gly-D-Phe-Derivats **122** mit Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator und der Base KOH/K₂CO₃ in DMF glatt mit 80% Ausbeute; das Diastereomerenverhältnis für das Produkt **123** betrug allerdings nur 55:45 (Schema 72).^[88]

Wir vermuteten, dass der chirale Phasentransferkatalysator eine entscheidende Rolle für einen guten Chiralitätstransfer bei der Alkylierung von Peptiden spielt, und untersuchten die Alkylierung des Derivats **124** des Dipeptids Gly-L-Phe (Schema 73 und Tabelle 3). Bei der Umsetzung von **124**



Schema 72. N-Terminale Alkylierung von Dipeptid **122** (aktiviert als Schiff-Base) unter Phasentransferbedingungen.

**Schema 73.** Stereoselektive N-terminale Alkylierung von Dipeptid 124.

und Tetrabutylammoniumbromid (TBAB, 2 Mol-%) in Toluol mit einer 50-proz. wässrigen KOH-Lösung und Benzylbromid wurde nach 4 h bei 0°C das Benzylierungsprodukt **125** in 85 % Ausbeute erhalten (Nr. 1 in Tabelle 4; Diaste-

Tabelle 4: Diastereoselektive Phasentransferbenzylierung von **124** in Gegenwart chiraler C₂-symmetrischer quartärer Ammoniumsalze.

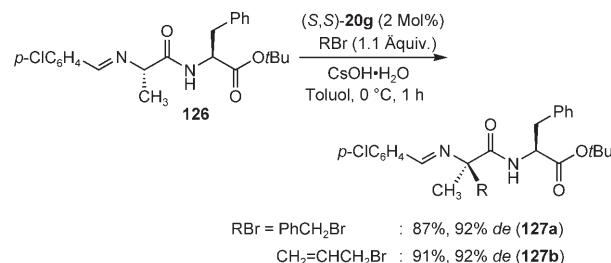
Nr.	Kat.	t [h]	Ausb. [%]	de [%]
1	TBAB	4	85	8
2	(S,S)-20c	4	88	55
3	(R,R)-20c	6	83	20
4	(S,S)-20e	8	43	81
5	(S,S)-20f	4	98	86
6	(S,S)-20g	6	97	97

TBAB = Tetrabutylammoniumbromid.

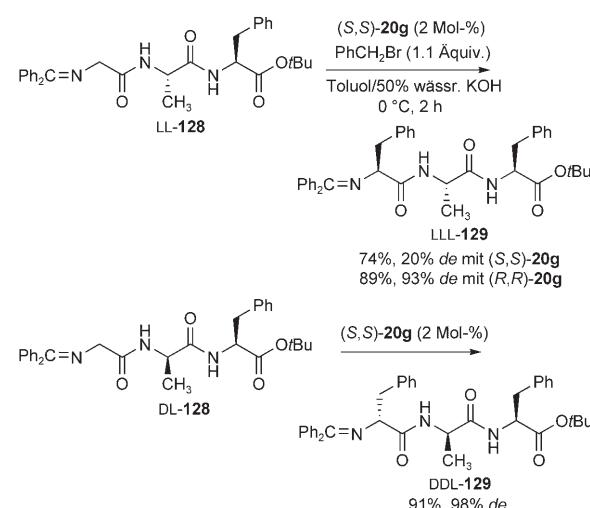
reomerenverhältnis **DL-125/LL-125** 54:46 (8 % de)). Dagegen lieferte die Reaktion mit dem chiralen Ammoniumbromid (*S,S*)-**20c** unter ähnlichen Bedingungen das Produkt **125** mit 55 % de (Nr. 2). Mit (*R,R*)-**20c** entstand bevorzugt, aber mit geringerem Enantiomerenüberschuss, **LL-125**. (*R,R*)-**20c** eignet sich daher nicht gut zur diastereofacialen Differenzierung von **124** (Nr. 3). Bei einem Austausch der aromatischen Substituenten in 3,3'-Stellung von **20** nahm die Stereoselektivität drastisch zu, und (*S,S*)-**20g** mit 3,5-Bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)phenyl-Gruppen ergab fast vollständig diastereoselektive Reaktionen (Nr. 4–6).^[90]

Bei dieser Alkylierung können zahlreiche Alkylhalogenide als Elektrophile eingesetzt werden. Die Übertragungseffizienz der stereochemischen Information wird durch die Seitenketten der Aminosäurereste nicht beeinflusst. Auf diesem Weg war auch der asymmetrische Aufbau nichtkodierter α,α -Dialkyl- α -aminosäurereste am Peptidende möglich, wie die stereoselektive Alkylierung des Derivats **126** des Dipeptids L-Ala-L-Phe erkennen lässt (Schema 74).

Die asymmetrische Phasentransferkatalyse mit (*S,S*)-**20g** wurde erfolgreich auf die stereoselektive Alkylierung am N-Terminus des Gly-Ala-Phe-Derivats **128** ausgedehnt. Aus diesem Tripeptid wurde bevorzugt das Stereoisomer mit der

**Schema 74.** Asymmetrische Synthese von α,α -Dialkyl- α -aminosäure-Derivaten **127**.

umgekehrten Konfiguration gebildet (Schema 75). Die Benzylierung von **LL-128** mit (*S,S*)-**20g** führte unter optimierten Bedingungen hauptsächlich zu **LLL-129**, die Diastereoselek-

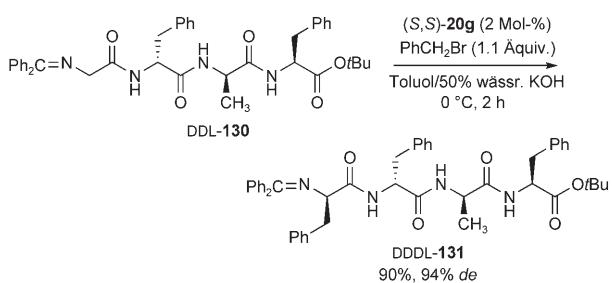
**Schema 75.** Diastereoselektive N-terminale Alkylierung von Tripeptid **128**.

tivität war dabei aber niedrig (20 % de). Die Selektivität stieg mit dem Katalysator (*R,R*)-**20g** auf 93 %. Weiterhin stellte sich (*S,S*)-**20g** als geeigneter Katalysator für die Benzylierung von **DL-128** heraus, bei der fast ausschließlich **DDL-129** gebildet wurde.

Diese Tendenz bei der Übertragung der stereochemischen Informationen wird bestätigt durch die Ergebnisse der Alkylierung von **DDL-130** unter Phasentransferbedingungen: Das entsprechende geschützte Tetrapeptid **DDDL-131** wurde in 90 % Ausbeute und mit ausgezeichneten 94 % de erhalten (Schema 76).^[90]

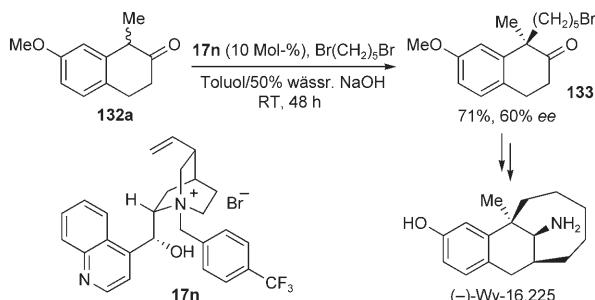
3.3. Andere Alkylierungen

Die asymmetrische Alkylierung des Isotetralonderivats **132a** mit 1,5-Dibrompentan unter Phasentransferbedingungen mit dem Cinchonidin-Katalysator **17n** muss wegen der leichten Oxidation in α -Stellung unter striktem Sauerstoffausschluss durchgeführt werden. Die *R*-Konfiguration des Produkts **133** (die durch die Synthese des wirksamen



Schema 76. Asymmetrische Synthese von Tetrapeptid DDDL-131.

Schmerzmittels (–)-Wy-16225 bewiesen wurde) legt die Beteiligung eines Ionenpaares nahe (ähnlich wie **4** in Abbildung 1), wie es ähnlich bei der Alkylierung von Indanon auftritt (Schema 77).^[91]

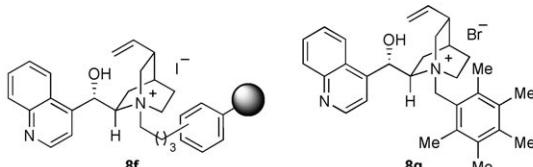
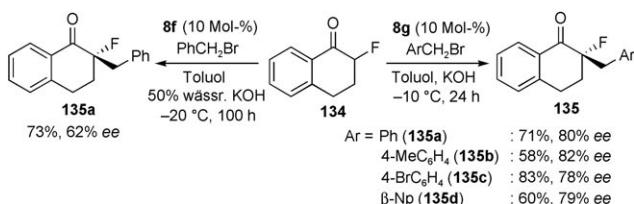


Schema 77. Asymmetrische Alkylierung von Isotetralonderivat **132a** als Teilschritt der Synthese des Schmerzmittels (–)-Wy-16,225.

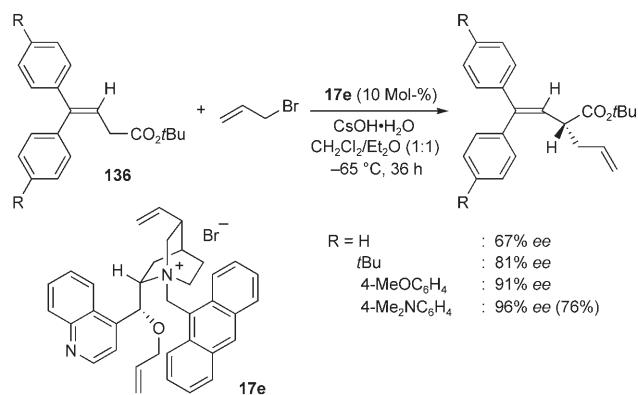
Wegen der besonderen Eigenschaften von Organofluorverbindungen wird seit längerem nach einem einfachen Verfahren zur asymmetrischen Synthese dieser Verbindungen gesucht.^[92] Aus diesem Grund erforschten Shioiri, Arai und Mitarbeiter die asymmetrische Alkylierung von α -Fluortetralon (**134**) unter Phasentransferbedingungen mit den chiralen quartären Ammoniumbromiden **8**. Bei der Suche nach Katalysatoren für die Benzylierung von **134** wurde der Arylmethyl-Substituent am Stickstoffatom variiert. Der beste Katalysator, **8g** mit einer (2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)methyl-Gruppe, setzte einige Benzylbromide um, deren Substituenten sich in ihren sterischen und elektronischen Eigenschaften unterschieden (Schema 78).^[93]

Mit Polystyrol verknüpftes Cinchoniniumiodid (**8f**) lieferte bei der Benzylierung von **134** in Toluol/50-proz. wässriger KOH-Lösung nach 100 h Rühren bei –20 °C **135a** in 73 % Ausbeute (62 % ee, Schema 78).^[54] Die Enantioselektivität war also niedriger, die Immobilisierung des Katalysators könnte aber praktische Vorteile bringen, wie eine einfachere Rückgewinnung des Katalysators und Reinigung des Produkts.

Corey und Mitarbeiter setzten den Katalysator **17e** zur asymmetrischen Alkylierung der β,γ -ungesättigten Ester **136** unter Phasentransferbedingungen ein. Dabei hing die Enantioselektivität in vorhersagbarer Weise vom elektronischen Einfluss der Substituenten R ab. Dies lässt sich mit dem Vorliegen eines Kontaktionspaares mit bestimmter Struktur



Schema 78. Asymmetrische Alkylierung von α -Fluortetralon **134**.



Schema 79. Alkylierung β,γ -ungesättigter Ester **136**.

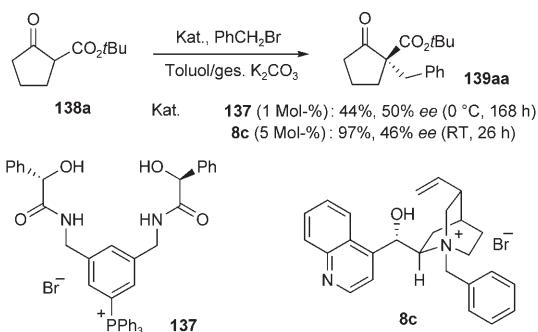
erklären, wie es für die Alkylierung des Glycinats **2** postuliert wurde (Schema 79).^[94]

Manabe entwickelte chirale Phosphoniumsalze wie **137**, die mehrere Zentren für Wasserstoffbrücken aufweisen. Die Eignung von **137** als chiraler Phasentransferkatalysator wurde durch die asymmetrische Alkylierung von β -Ketoester **138a** nachgewiesen, bei der ein quartäres Kohlenstoffstereozentrum entsteht. Reaktivität und Selektivität müssen zwar noch gesteigert werden, das Konzept zur Entwicklung chiraler Oniumsalze ist aber zukunftsweisend (Schema 80).^[95] Auch das Cinchona-Alkaloid-Derivat **8c** katalysiert unter ähnlichen Bedingungen die Benzylierung von **138a** zu **139aa**, die Ausbeute war dabei ausgezeichnet und der Enantiomerenüberschuss betrug 46 % ee (Schema 80).^[96]

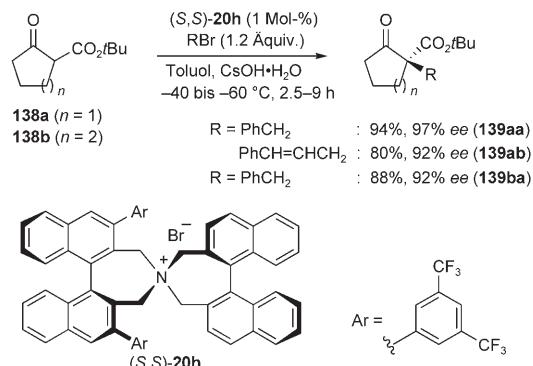
Ein hoch enantioselektiver Zugang zu quartären Stereozentren in β -Ketoestern gelang mit dem chiralen N-Spiroammoniumbromid **20h** als Katalysator,^[97] der vielfältige β -Ketoester und Alkylhalogenide umsetzt (Schema 81). Die Alkylierungsprodukte **139** können leicht in die β -Hydroxyester **140** und β -Aminoester **141** umgewandelt werden (Schema 82).

Kim et al. wiesen die Wirksamkeit des Cinchoninkatalysators **8h** mit einem voluminösen Substituenten am Brückenkopf-Stickstoffatom bei der asymmetrischen Alkylierung von β -Ketoestern wie **142** nach. Die Enantioselektivität

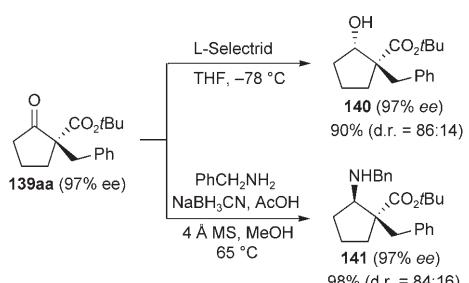
Phasentransferkatalyse



Schema 8a. Asymmetrische Alkylierung von β -Ketoester **138a**.



Schema 81. Effizienz des Katalysators **20h** beim Aufbau quartärer Stereozentren in β -Ketoestern.

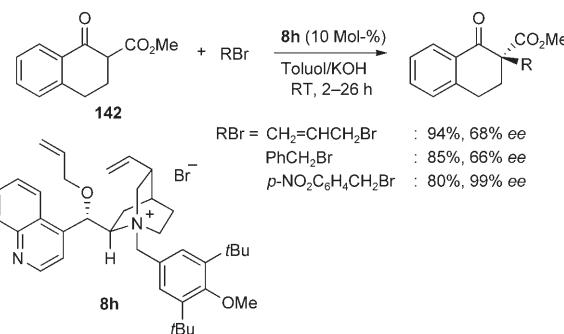


Schema 82. Glatte Umsetzung von **139** zu β -Hydroxy- und β -Amino-estern. MS = Molekularsieb.

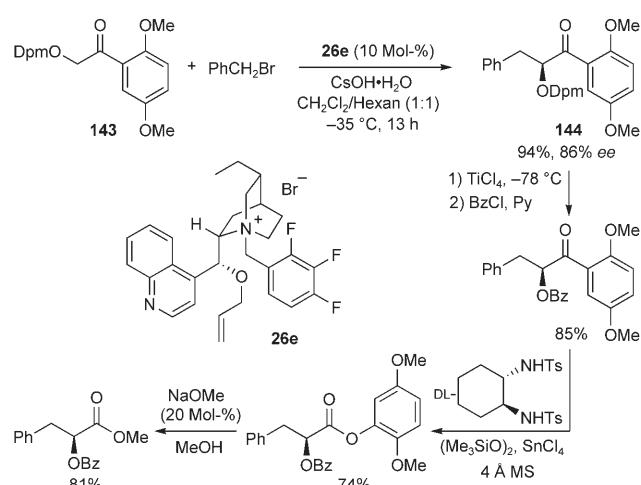
scheint empfindlich vom Alkylhalogenid abzuhängen (Schema 83).^[98]

Andrus und Mitarbeiter führten kürzlich Diphenylmethoxy-2,5-dimethoxyacetophenon (**143**) als oxygeniertes Substrat ein, mit dem in Gegenwart des Trifluorbenzyl-Dihydrocinchonidiniumbromid-Phasentransferkatalysators **26e** von Jew und Park eine hoch selektive katalytische Glycolatalkylierung eintritt. Nach Austausch der Schutzgruppe wurde aus **144** durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation und eine selektive Umesterung ohne Verlust der Enantioselektivität das entsprechende α -Hydroxyester-Derivat erhalten (Schema 84).^[99]

Die Arbeitsgruppe von Jørgensen beschrieb eine katalytische, regio- und enantioselektive nucleophile aromatische Substitution von aktivierten Arenen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen unter Phasentransferbedingungen. Die Reaktion



Schema 83. Wirksamkeit von **8h** bei der Alkylierung von β -Ketoester **142**.

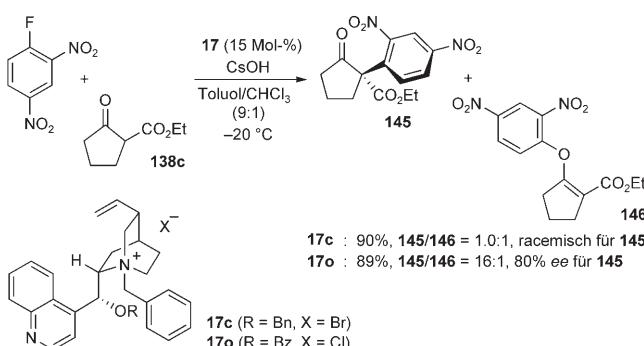


Schema 84. Katalytische asymmetrische Alkylierung der α -Oxoverbindung **143**. MS = Molekularsieb.

von 2,4-Dinitrofluorbenzol mit 2-Carboethoxycyclopentanon (**138c**) ergab nur mit dem O-benzoylierten Katalysator **17o** hoch enantioselektiv die C-arylierte Verbindung **145** als Hauptprodukt (Schema 85).^[100]

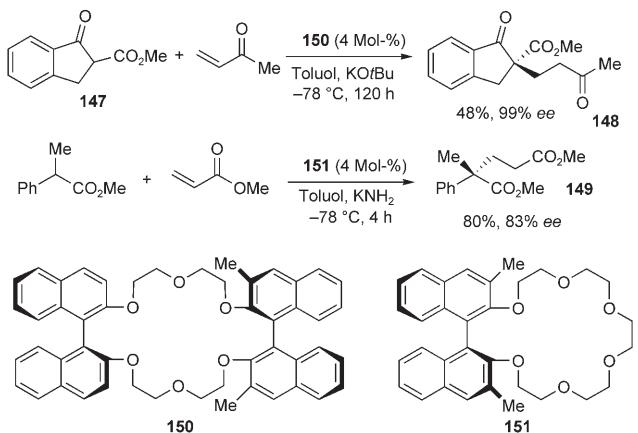
4. Michael-Additionen

Die asymmetrische Michael-Addition von Verbindungen mit aktiver Methylen- oder Methingruppe an elektronenarme



Schema 85. Katalytische, regio- und enantioselektive nukleophile aromatische Substitution an einem aktivierten Aren.

Olefine, besonders α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, ist ein wichtiges Syntheseverfahren für funktionalisierte Produkte.^[101] Die ersten Michael-Additionen unter Phasentransferkatalyse gelangen mit den gezielt entworfenen chiralen Kronenether **150** und **151**. In Gegenwart von Katalysator **150** wurde der β -Ketoester **147** in mäßiger Ausbeute, aber vollständig stereoselektiv an Methylvinylketon (MVK) addiert. **151** katalysiert die Umsetzung von Methyl-2-phenylpropionat mit Methylacrylat, bei der das Michael-Addukt **149** in 80 % Ausbeute entsteht (83 % ee, Schema 86).^[102]

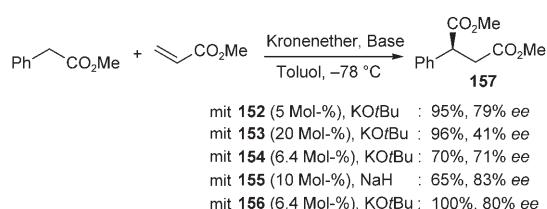


Schema 86. Chirale Kronenether als Phasentransferkatalysatoren.

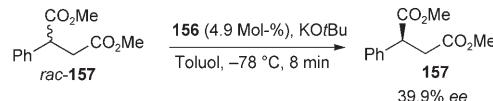
Die katalytische Wirkung weiterer chiraler Kronenether auf die asymmetrische Michael-Addition von Methylphenylacetat an Methylacrylat wurde ebenfalls untersucht (Schema 87).^[103–107] Da das Michael-Addukt **157** noch ein acides Methinproton enthält, könnte bei längerer Reaktionszeit eine weitere Deprotonierung-Reprotozonierung eintreten. Dies wurde von Töke et al. genutzt, um racemisches **157** mit dem Katalysator **156** zu deracemisieren (Schema 88).^[107]

Als Teil der Bemühungen zur stereoselektiven Funktionalisierung des Indanon-Derivats **9** berichtete die Arbeitsgruppe bei Merck über die Michael-Addition von **9b** an MVK, als Katalysator wurde wieder **8a** eingesetzt. Die Reaktion in Toluol/50-proz. wässriger NaOH-Lösung lieferte glatt in 95 % Ausbeute das Diketon **158** (80 % ee, Schema 89).^[108] Auf diese Weise wurde auch das Phenylindanon-Derivat **9a** mit MVK umgesetzt, Ausbeute und Enantioselektivität waren hier aber niedriger (Schema 89).^[109]

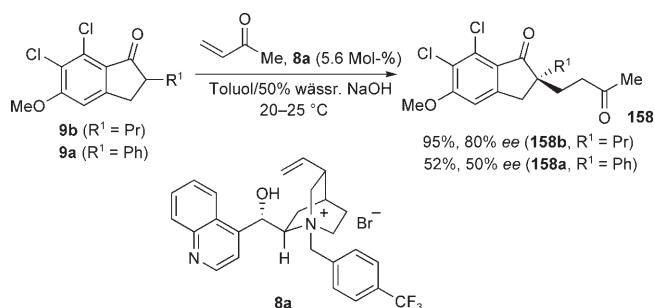
Ferner wurde dieser Katalysatortyp für asymmetrische Michael-Additionen von Tetralon-Derivaten an Enone im Zuge von Robinson-Anellierungen eingesetzt. So lieferte die Reaktion von **132b** mit Ethylvinylketon unter dem Einfluss des Dihydrocinchonidin-Derivats **26n** in Toluol/60-proz. wässriger KOH-Lösung zunächst das Michael-Addukt **159**. Zugabe von [18]Krone-6 und 12 h Röhren bei Raumtemperatur lieferten anschließend das cyclische Enon **160** (81 % Ausbeute, 81 % ee), das weiter zum tricyclischen Enon (+)-Podocarp-8(14)-en-13-on, einem Schlüsselintermediat bei der



Schema 87. Weitere katalytisch wirksame chirale Kronenether.



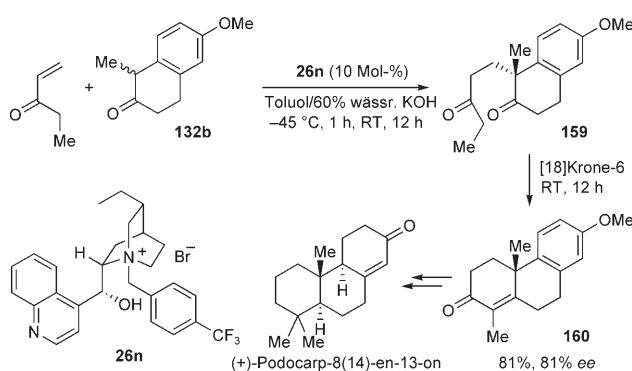
Schema 88. Deracemisierung von **157**.



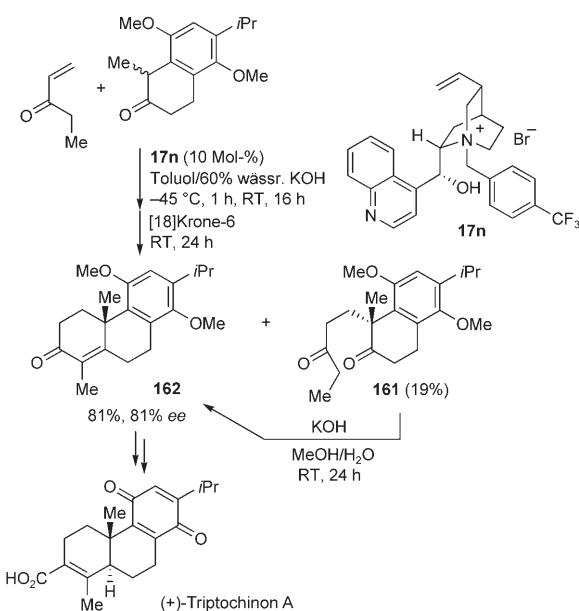
Schema 89. Asymmetrische Michael-Addition von Indanon-Derivat **9** an Methylvinylketon (MVK).

Synthese mehrerer Diterpene, umgesetzt wurde (Schema 90).^[91]

Shishido erhielt mit diesem Verfahren und mit dem chiralen Ammoniumbromid **17n** als Katalysator (+)-Triptochinon A (Schema 91).^[110] Das Addukt **161** war nach der Umsetzung mit [18]Krone-6 zwar in 19 % Ausbeute isolierbar, wurde aber durch KOH in MeOH/H₂O in **162** überführt. Diese Reaktionsfolge ließ sich auch mit 2-Phenylcyclohexa-



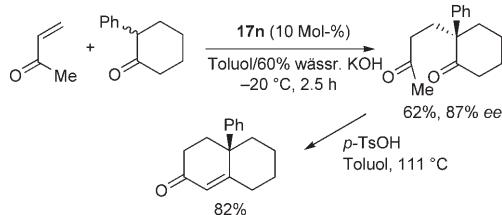
Schema 90. Die Robinson-Anellierung zum Tricyclus **160**.



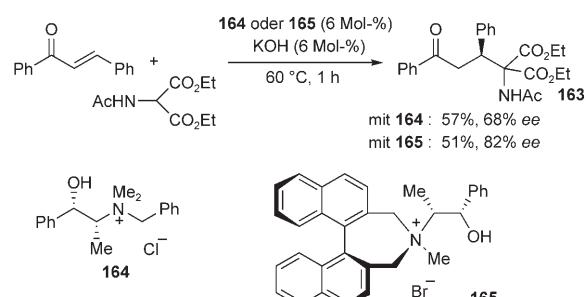
Schema 91. Anwendung der Reaktionsfolge in Schema 90 auf die asymmetrische Synthese von (+)-Triptochinon A.

non und MVK in Gegenwart des Katalysators **17n** ausführen (Schema 92).^[91,109]

Loupy, Zaparucha et al. berichteten, dass die Reaktion von Diethylacetylaminomalonat mit Chalkon in Gegenwart einer katalytischen Menge KOH und des von (-)-N-Methylephedrin abgeleiteten Ammoniumsalzes **164** ohne Lösungsmittel zur Bildung des Michael-Addukts **163** führte (57% Ausbeute, 68% ee). Wurde **165** mit einer chiralen Binaphthyleinheit als Katalysator verwendet, stieg die Enantioselektivität auf 82% ee. Dies wurde einer verstärkten π-π-Wechselwirkung zwischen den Arylgruppen von Katalysator und Chalkon zugeschrieben (Schema 93).^[111]

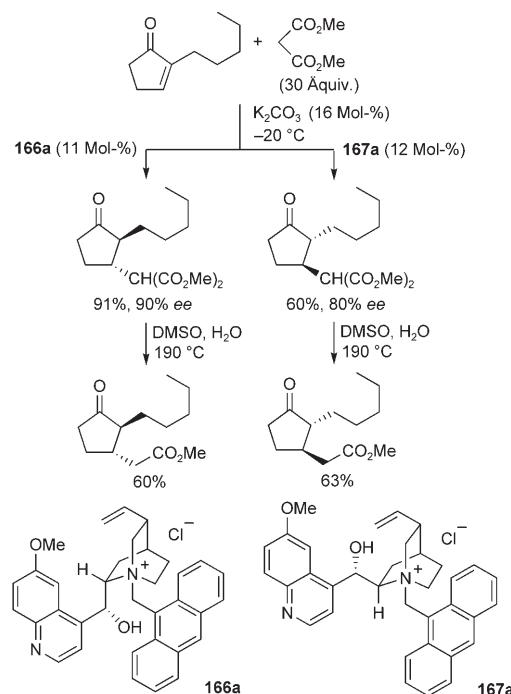


Schema 92. Robinson-Anellierung von 2-Phenylcyclohexanon mit MVK.



Schema 93. Michael-Addition von Acetylamino-Diethylmalonat an Chalkon ohne Lösungsmittel und unter Phasentransferbedingungen.

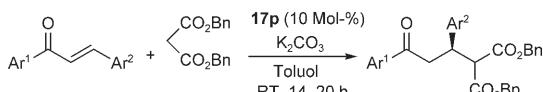
Der Arbeitsgruppe um Plaquevent gelang unter Phasentransferbedingungen eine hoch enantioselektive Michael-Addition von Dimethylmalonat an 2-Pentyl-2-cyclopentenon; dabei dienten K_2CO_3 als Base und die aus Chinin oder Chinidin erhaltenen Verbindungen **166a** bzw. **167a** als Katalysator. Diese Umsetzung ermöglichte eine kurze, selektive Synthese beider Enantiomere von Methyldihydrojasmonat (Schema 94).^[112]



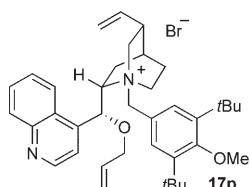
Schema 94. Enantioselektive Synthese von Methyldihydrojasmonat.

Kim et al. setzte zur asymmetrischen Michael-Addition von Malonaten an Chalkonderivate den Katalysator *N*-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxy)benzylcinchonidiniumbromid (**17p**) ein. Die Reaktionen von Dibenzylmalonat mit unterschiedlich substituierten Chalkonderivaten in Toluol verliefen bei Raumtemperatur in Gegenwart von 10 Mol-% **17p** und K_2CO_3 im Überschuss mäßig enantioselektiv (Schema 95).^[113]

Die Arbeitsgruppe um Salunkhe führte ähnliche phasentransferkatalysierte Michael-Reaktionen durch, bei denen Dimethylmalonat in ionischen Flüssigkeiten wie 1-Butyl-

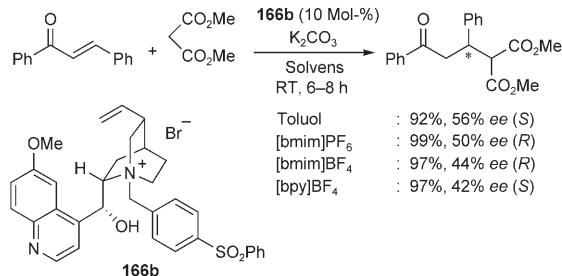


Ar¹ = Ar² = Ph : 91%, 70% ee
Ar¹ = 2-Thienyl, Ar² = Ph : 94%, 51% ee
Ar¹ = m-BrC₆H₄, Ar² = β-Np : 60%, 67% ee



Schema 95. Michael-Addition von Dibenzylmalonat an Chalkonderivate unter Phasentransferbedingungen.

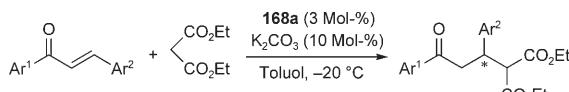
methylimidazoliumhexafluorophosphat [bmim]PF₆, -tetrafluoroborat [bmim]BF₄ oder 1-Butyl-3-pyridiniumtetrafluoroborat [bpy]BF₄ in Gegenwart des Chininiumbromids **166b** mit Chalkon umgesetzt wurde. Die Produkte wurden nach relativ kurzer Reaktionsdauer in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. In [bpy]BF₄ wurden die gleichen Enantiomere gebildet wie in Toluol, in [bmim]PF₆ und [bmim]BF₄ entstanden dagegen überraschenderweise die anderen Enantiomere (Schema 96).^[114]



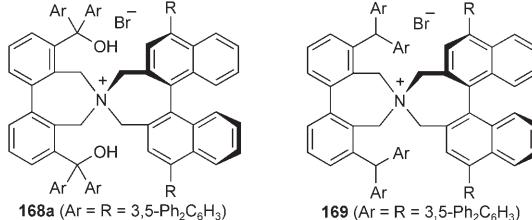
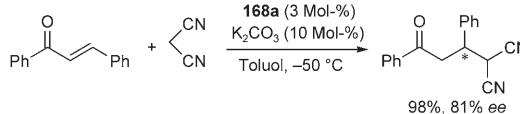
Schema 96. Phasentransferkatalysierte Michael-Addition von Dimethylmalonat an Chalkon in ionischen Flüssigkeiten.

Kürzlich berichteten wir darüber, dass die Enantioselektivität bei Michael-Additionen von Malonaten an Chalkonderivate hoch ist, wenn die von uns entwickelten, zweifach funktionalisierten Phasentransferkatalysatoren wie **168a** verwendet werden (Schema 97).^[115] So verlief die Reaktion von Diethylmalonat mit Chalkon in Toluol in Gegenwart von K₂CO₃ und **168a** (3 Mol-%) bei -20°C glatt und mit hervorragender Enantioselektivität, mit **169** (ohne OH-Gruppe) war die Selektivität dagegen deutlich geringer. Auch Michael-Additionen mit Malononitril sind auf diese Weise möglich (Schema 97).

Das Ziel bei der Entwicklung enantioselektiver Michael-Additionen von Glycinderivaten durch asymmetrische Phasentransferkatalyse war die Synthese funktionalisierter α-Alkylaminosäuren. Corey setzte das Cinchonidiniumbromid **17e** als Katalysator bei hoch enantioselektiven Michael-Additionen von Glycinat **2** an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen ein (Schema 98).^[116,117] Mit Methylacrylat als Akzeptor entsteht der α-tert-Butyl-γ-methylester von (*S*)-Glutaminsäure, der wegen der beiden unterschiedlichen Carbo-

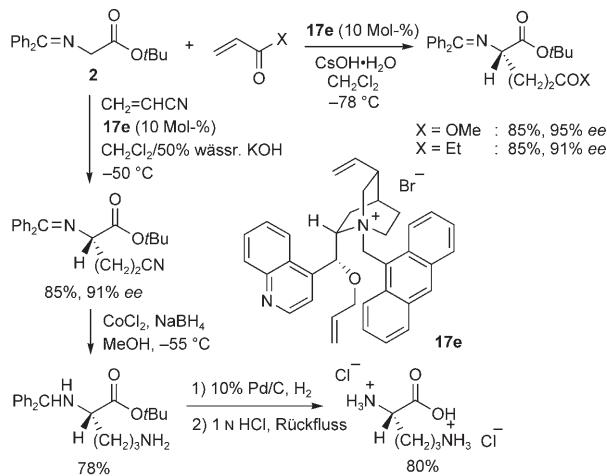


Ar¹ = Ar² = Ph : 99%, 90% ee (*R*)
Ar¹ = Ar² = Ph [mit **169** bei 0 °C] : 98%, 15% ee (*R*)
Ar¹ = Ph, Ar² = 2-Thienyl : 99%, 94% ee
Ar¹ = 2-Thienyl, Ar² = Ph : 99%, 94% ee



Schema 97. Asymmetrische Michael-Additionen von Diethylmalonat und Malononitril an Chalkonderivate unter dem Einfluss von **168a**.

nylgruppen sehr nützlich für Synthesen ist. Mit Acrylnitril als Akzeptor wurde in einer kurzen Synthese das Dihydrochlorid der natürlichen Aminosäure (*S*)-Ornithin erhalten (Schema 98).^[117]

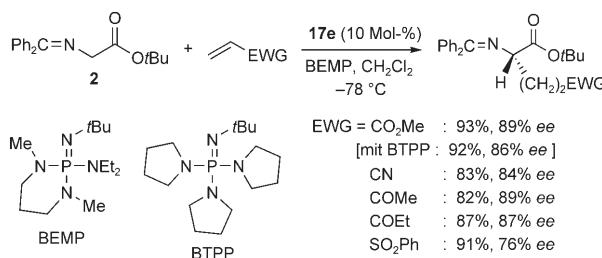


Schema 98. Hoch enantioselektive Michael-Reaktionen von **2** mit dem Katalysator **17e** der dritten Generation.

O'Donnell und Mitarbeiter setzten bei diesen Michael-Additionen die in organischen Solventien löslichen Basen BEMP und BTPP ein. Im Allgemeinen erwies sich die schwächere Base BEMP als überlegen, da sie mit einigen typischen Michael-Akzeptoren verträglich ist (Schema 99).^[118] Dieses Verfahren ist auch auf die Festphasensynthese mit harzgebundenen Glycinat-Schiff-Basen anwendbar.

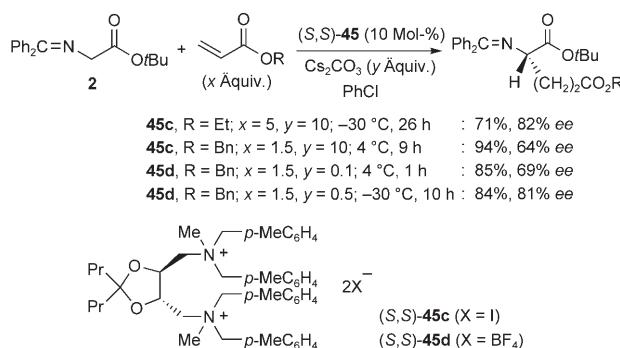
Die Gruppe von Shibasaki katalysierte die asymmetrische Michael-Addition von **2** an Acrylate mit dem C₂-symmetrischen Bis(ammonium)-Salz **45**. Ein Austausch des Gegenions

Phasentransferkatalyse



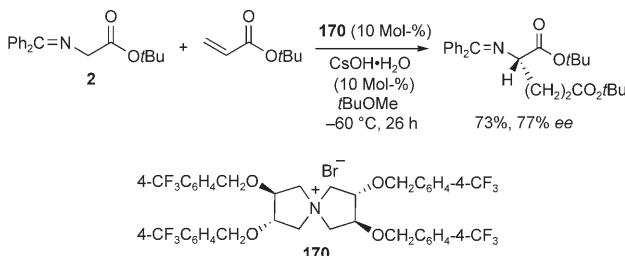
Schema 99. Einsatz der in organische Solventien löslichen Base BEMP.

Iodid gegen Tetrafluoroborat (mit dem entsprechenden Silbersalz) steigerte die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch, selbst wenn nur katalytische Mengen an Base vorhanden waren (Schema 100).^[36]



Schema 100. Wirksamkeit der von Tartrat abgeleiteten Bis(ammonium)-Salze **45** als Katalysatoren.

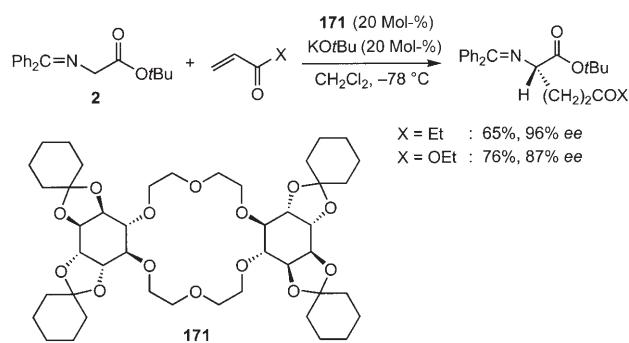
Arai und Nishida entwickelten für ähnliche asymmetrische Michael-Additionen den chiralen Phasentransferkatalysator **170**, eine Spiroverbindung mit Tartratgerüst (Schema 101).^[119]



Schema 101. Wirksamkeit des von Tartrat abgeleiteten N-Spiroammoniumsalzes **170** als Katalysator.

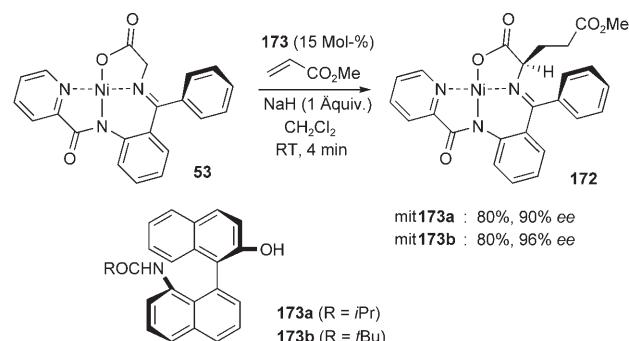
Akiyama und Mitarbeiter synthetisierten ausgehend von *chiro*-Inositol den Kronenether **171** und untersuchten seine Reaktivität und Selektivität anhand asymmetrischer Michael-Additionen von **2**. Die Enantioselektivität bei Reaktionen von Alkylvinylketonen mit Acrylaten war hoch (Schema 102).^[120]

Belokon et al. erforschten die asymmetrische Addition des Nickelkomplexes **53** an Methylacrylat unter Phasen-



Schema 102. Ein Kronenether mit *chiro*-Inositol-Gruppen als Katalysator.

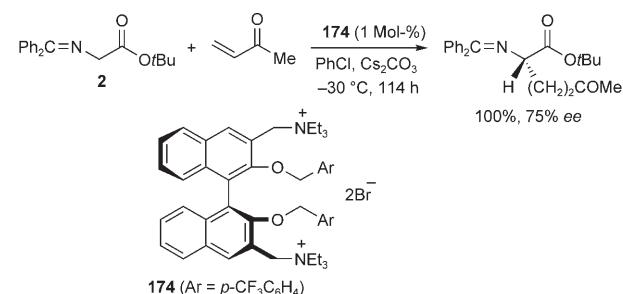
transferbedingungen. Neben Taddol wurden mehrere Nobin- und *iso*-Nobin-Derivate mit der Base NaH kombiniert; dabei stellte sich *N*-Pivaloyl-*iso*-Nobin (**173b**) als sehr effizienter Katalysator heraus, der das Produkt **172** in 80% Ausbeute und mit 96% ee lieferte (Schema 103).^[42b]



Schema 103. Michael-Reaktion von **53** mit den *iso*-Nobin-Derivaten **173** als Katalysator.

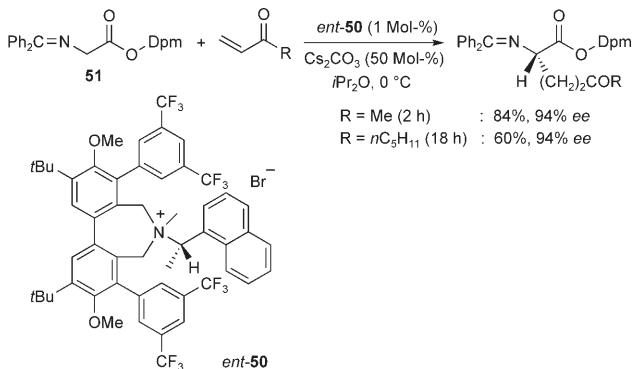
Arai und Mitarbeiter stellten aus (*S*)-1,1'-Bi-2-naphthal das Bis(ammonium)-Salz **174** her, das sich als effizienter chiraler Phasentransferkatalysator erwies. So verlief die Reaktion von **2** mit Methylvinylketon in Gegenwart von Cs_2CO_3 und 1 Mol-% **174** in Chlorbenzol bei -30 °C quantitativ (75% ee, Schema 104). Das wichtigste Merkmal dieses Katalysators ist, dass sich die Substituenten der Ether- und Ammonium-einheiten leicht anpassen lassen.^[121]

Die Gruppe um Lygo berichtete kürzlich über die Optimierung der asymmetrischen Michael-Addition von Glycin-



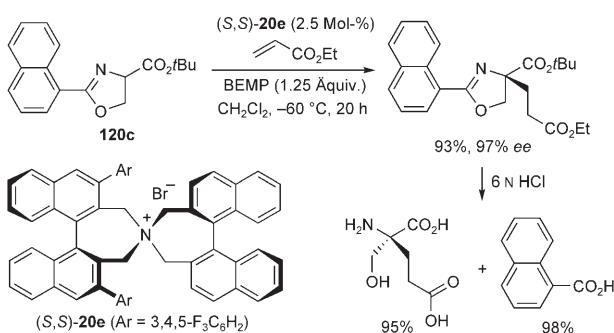
Schema 104. Das chirale Binaphthyl-Bis(ammonium)-Salz als Katalysator.

derivaten an Methylvinylketon mit dem aus (α -Naphthylmethyl)amin hergestellten quartären Ammoniumsalz **ent-50** als Katalysator. Dabei kam Base und Lösungsmittel entscheidende Bedeutung zu. Hohe Enantioselektivitäten sind möglich, wenn die Addition der Schiff-Base **51** von Glycidiphenylmethylester an einfache Alkylvinylketone bei 0°C und in Gegenwart von 50 Mol-% Cs_2CO_3 und 1 Mol-% **ent-50** in Diisopropylether erfolgt (Schema 105).^[122]



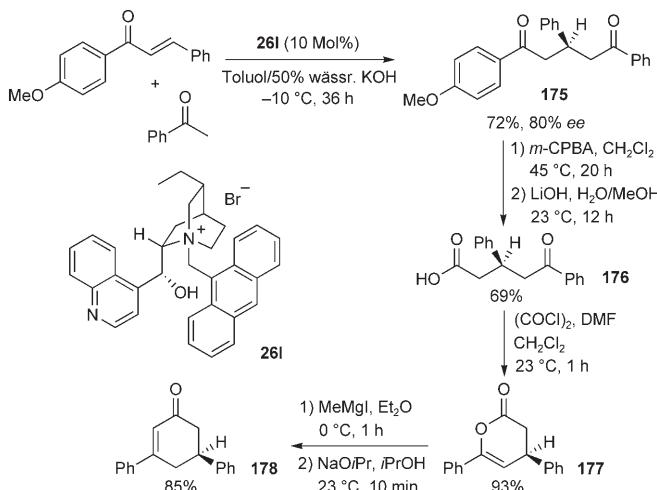
Schema 105. Das aus (α -Naphthylmethyl)amin hergestellte Ammoniumsalz **ent-50** als Katalysator.

Einer Gruppe um Jew und Park gelang die hoch enantioselektive Synthese von (2S)- α -(Hydroxymethyl)glutaminsäure, einem hoch wirksamen Liganden metabotroper Rezeptoren, durch die Michael-Addition des Oxazolin-4-carbonsäure-*tert*-butylesters **120c** an Ethylacrylat unter Phasentransferbedingungen. Dabei scheint die Selektivität der Katalyse durch **20e** bei -60°C nur mit BEMP als Base hervorragend zu sein (Schema 106).^[123]



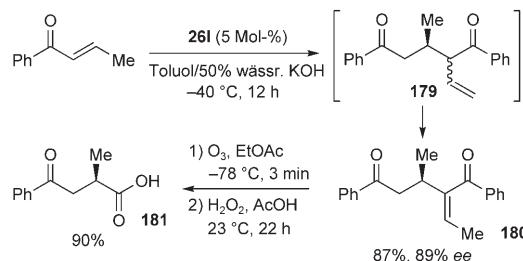
Schema 106. Asymmetrische Synthese von (2S)- α -(Hydroxymethyl)glutaminsäure.

Corey und Zhang katalysierten die asymmetrische Michael-Addition von Acetophenon an 4-Methoxychalcon unter milden Phasentransferbedingungen mit dem Cinchona-Alkaloid-Derivat **26I**. Eine selektive Baeyer-Villiger-Oxidation des Addukts **175** und eine anschließende Verseifung lieferten die Ketosäure **176**, die nach einer Umkristallisation nahezu enantiomerenrein vorlag. Ferner ließ sich **176** über das Enol- γ -lacton **177** einfach in das optisch aktive 2-Cyclohexenon-Derivat **178** überführen (Schema 107).^[117]



Schema 107. Enantioselektive Synthese des chiralen 2-Cyclohexenons **178**. m-CPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoësäure.

26I katalysiert auch wirksam die enantioselektive Dimerisierung α,β -ungesättigter Ketone unter Phasentransferbedingungen. Dabei schließt sich an eine Michael-Reaktion zu **179** eine basenkatalysierte Verschiebung der Doppelbindung unter Bildung der chiralen 1,5-Dicarbonylverbindung **180** an (Schema 108).^[124] Aus **180** kann durch Ozonolyse und nachfolgende Oxidation mit H_2O_2 einfach die entsprechende α -Alkyl- γ -ketosäure **181** erhalten werden.

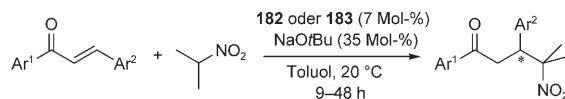


Schema 108. Enantioselektive Dimerisierung eines α,β -Enons.

Unter Verwendung von D -Glucose synthetisierten Töke, Bakó et al. Monoazaderivate von [15]Krone-5 (**182** und **183**) und untersuchten ihre Eignung als chirale Phasentransferkatalysatoren in der Michael-Addition von 2-Nitropropan an Chalkonderivate. Die Substituenten im Zuckerrest und am Stickstoffatom des Kronenetherrings beeinflussten die Reaktivität und Selektivität erheblich: Am höchsten war die Enantioselektivität für **183d**, das eine Butylseitenkette mit Phosphinoxidgruppe aufweist (Schema 109).^[125]

Wir entwickelten eine diastereo- und enantioselektive konjugierte Addition von Nitroalkanen an Alkylenmalonate unter milden Phasentransferbedingungen und setzten dabei das chirale Ammoniumbromid **20i** als effizienten Katalysator ein. Dieses Verfahren eröffnet einen einfachen Zugang zu optisch aktiven γ -Aminosäure-Derivaten (Schema 110).^[126]

Die enantioselektive Michael-Addition von β -Ketoestern an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen liefert Verbin-



Ar¹ = Ar² = Ph

182 : 82%, 90% ee

183a : 78%, 84% ee

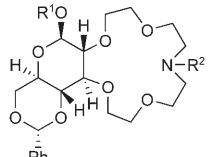
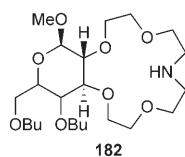
183b : 85%, 61% ee

183c : 39%, 83% ee

183d : 43%, 94% ee

Ar¹ = Ph, Ar² = 2-Furyl

183d : 56%, 79% ee



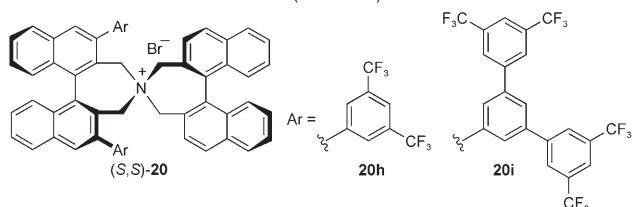
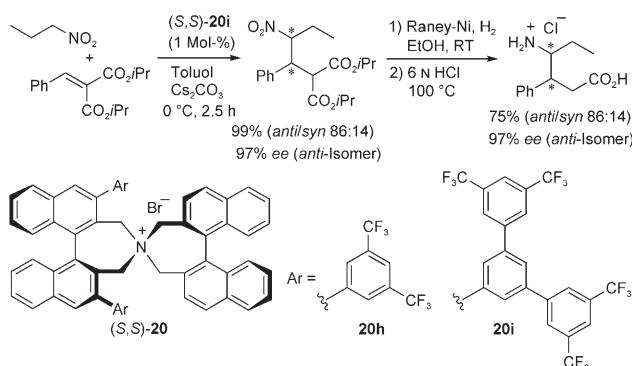
183a [R¹ = Ph, R² = (CH₂)₂Ph]

183b [R¹ = Me, R² = (CH₂)₂OH]

183c [R¹ = Me, R² = (CH₂)₄P(O)(OEt)₂]

183d [R¹ = Me, R² = (CH₂)₄P(O)Ph₂]

Schema 109. Michael-Reaktion von 2-Nitropropan mit Chalkon und einem Derivat.

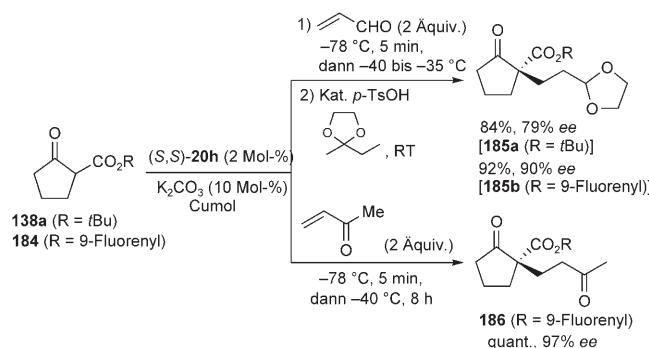


Schema 110. Michael-Addition von Nitropropan an ein Alkylidenmalonat.

dungen mit quartären Kohlenstoffstereozentren. Charakteristisch für den chiralen Katalysator **20h** (Schema 110) ist dabei, dass α,β -ungesättigte Aldehyde als Akzeptoren eingesetzt werden können, wodurch Produkte mit einem quartären Stereozentrum und drei unterschiedlichen Carbonylfunktionen entstehen. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion mit 2-*tert*-Butoxycarbonylcyclopentanon (**138a**). Interessanterweise nahm die Enantioselektivität mit dem Einsatz von Fluorenylester **184** stark zu. Bei der Additon von **184** an MVK wurde unter ähnlichen Bedingungen quantitativ das gewünschte Produkt **186** erhalten (97% ee; Schema 111).^[97]

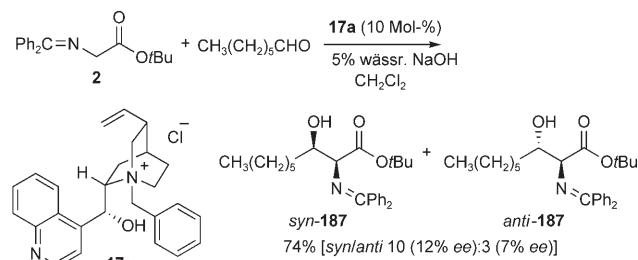
5. Aldolreaktionen und verwandte Umsetzungen

Enantioselektive direkte Aldolreaktionen von Glycinodinen mit Aldehyden als Akzeptoren unter Phasentransferkatalyse sollten sich ideal zum stereoselektiven Aufbau chiraler β -Hydroxy- α -aminoäuren eignen, die besonders aus pharmazeutischer Sicht sehr wichtig sind. Dennoch gibt es bislang nur wenige Beispiele hierfür. Über das erste berichtete Miller, dem auf diesem Weg in Anlehnung an die α -



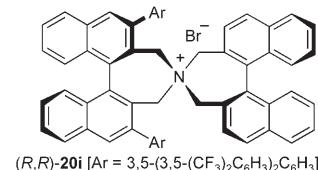
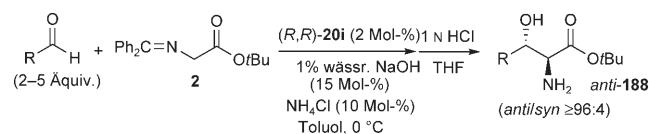
Schema 111. Asymmetrische Michael-Addition von β -Ketoestern an β -Ketonaldehyd und MVK.

Alkylierung des Glycinats **2** die katalytische asymmetrische Synthese von β -Hydroxy- α -aminoäuren gelang. Die Umsetzung von **2** mit Heptanal in Gegenwart des Katalysators **17a** lieferte **187** in 74% Ausbeute, die Diastereo- und Enantioselektivität waren allerdings unzureichend (Schema 112).^[127]



Schema 112. Die erste phasentransfekatalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktion.

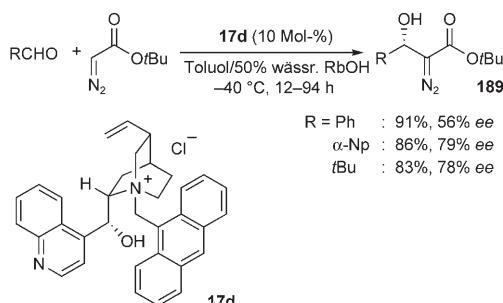
In einer effizienten, hoch diastereo- und enantioselektiven direkten Aldolreaktion von **2** mit aliphatischen Aldehyden unter milden Phasentransferbedingungen setzten wir kürzlich das chirale N-Spiroammoniumsalz **20i** als Katalysator ein. Bei der Umsetzung trat auch eine hoch stereoselektive Retro-Aldolreaktion ein, die durch katalytische Mengen NaOH (als 1-proz. wässrige Lösung) und Ammoniumchlorid zurückgedrängt werden konnte. Damit existiert nun ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese optisch aktiver *anti*- β -Hydroxy- α -aminoester **188** (Schema 113).^[128]



R = Ph(CH ₂) ₂	: 82%, 98% ee
Me(CH ₂) ₄	: 79%, 97% ee
iPr ₂ SiOCH ₂	: 73%, 98% ee
Me	: 54%, 99% ee
c-Hex	: 83%, 98% ee [in CPME]

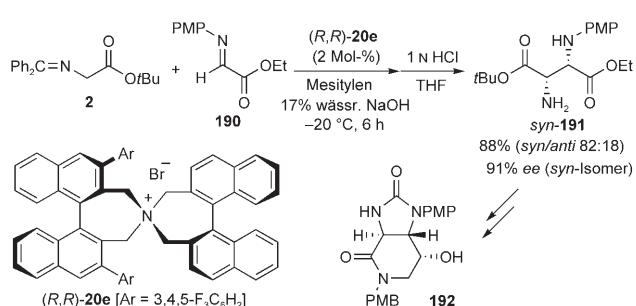
Schema 113. Hoch diastereo- und enantioselektive direkte Aldolreaktion von **2** mit aliphatischen Aldehyden.

Arai und Nishida untersuchten die katalytische asymmetrische Aldolreaktion zwischen *tert*-Butyldiazoacetat und Benzaldehyd unter Flüssig-flüssig-Phasentransferbedingungen mit dem Ammoniumchlorid **17d** als Katalysator. Die Reaktion lieferte in Toluol und einer 50-proz. wässrigen Lösung der Base RbOH schon bei -40°C glatt das gewünschte Addukt **189** in 91 % Ausbeute und mit 56 % *ee*. Die elektronischen Eigenschaften der Substituenten am Benzolring beeinflussen dabei die Enantioselektivität stark. Aliphatische Aldehyde reagieren analog (Schema 114).^[129]



Schema 114. Asymmetrische Aldolreaktion eines Diazoesters.

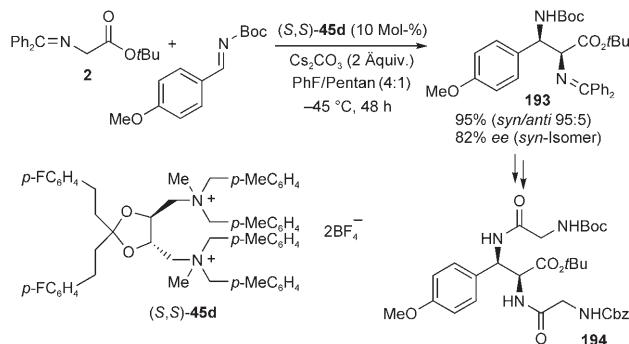
Die phasentransferkatalysierte direkte Mannich-Reaktion von **2** mit dem α -Iminoester **190** gelang hoch enantioselektiv mit dem Ammoniumbromid **20e** als Katalysator (Schema 115).^[130] Auf diese Weise ist das differenziell ge-



Schema 115. Direkte Mannich-Reaktion zu einem Stickstoffanalogen (syn-191) von Dialkyltartrat. PMB = *para*-Methoxybenzyl, PMP = *para*-Methoxyphenyl.

schützte 3-Aminoaspartat *syn*-191 zugänglich; dieses Stickstoffanalogen von Dialkyltartrat wurde anschließend in die Streptolidinlactam-Vorstufe **192** überführt.

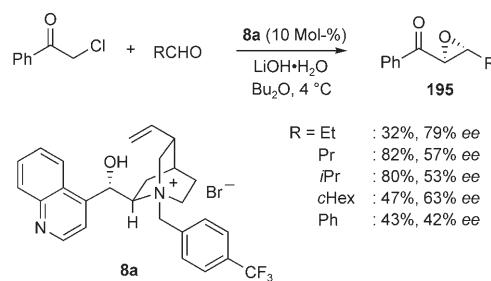
Die von Ohshima und Shibasaki entwickelten, hoch diastereoselektiven Mannich-Reaktionen sind vielseitiger. Das ursprüngliche, von Tartrat abgeleitete Bis(ammonium)-Salz **45b** wurde durch Einführen eines Arenrings in den Acetal-seitenketten modifiziert. Die 4-Fluorophenyl-substituierte Verbindung **45d** erwies sich als optimaler Katalysator für die Reaktion von **2** mit *N*-Boc-Iminen unter den Bedingungen eines Fest(Cs_2CO_3)-flüssig(Fluorbenzol/Pentan)-Phasentransfers (Schema 116).^[131] Aus dem Mannich-Addukt **193** ist in einer einfachen Synthese das optisch reine Tripeptid **194** zugänglich.



Schema 116. Direkte Mannich-Reaktion mit einem *N*-*tert*-Butoxycarbonylimin. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

6. Darzens-Reaktion

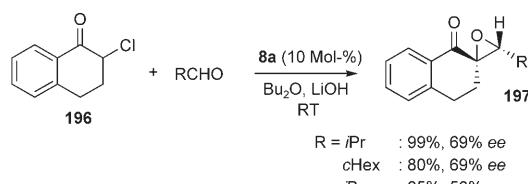
Die Darzens-Reaktion ist eines der leistungsfähigsten Syntheseverfahren für α,β -Epoxykarbonyl- und verwandte Verbindungen. Shioiri und Arai wiesen nach, dass Phenacylchlorid in einer asymmetrischen Darzens-Kondensation unter Phasentransferbedingungen mit dem Katalysator **8a** und der Base LiOH·H₂O in Dibutylether mit Aldehyden zu den Epoxiketonen **195** reagiert. Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren dabei mäßig (Schema 117).^[132]



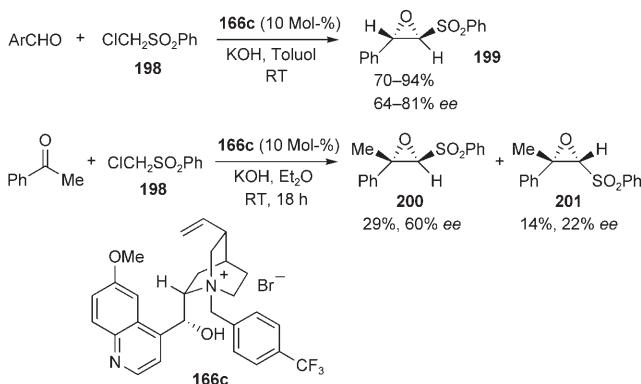
Schema 117. Asymmetrische Darzens-Reaktion von Phenacylchlorid mit Aldehyden.

Asymmetrische Darzens-Kondensationen des cyclischen α -Chlorketons **196** mit Aldehyden ergaben unter ähnlichen Bedingungen mit dem gleichen Katalysator die enantiomerenangereicherten Epoxiketone **197** (Schema 118).^[132b, 133]

Auf diesem Weg gelang auch die Synthese von optisch aktiven α,β -Epoxysulfonen durch Umsetzung von Chlormethylenphensulfon (**198**) mit Arylaldehyden (Schema 119).^[134] Arylketone reagierten im Allgemeinen langsam, und es wurden Diastereomerengemische der Epoxide gebildet, deren Mengenverhältnis stark vom Substituenten im Keton



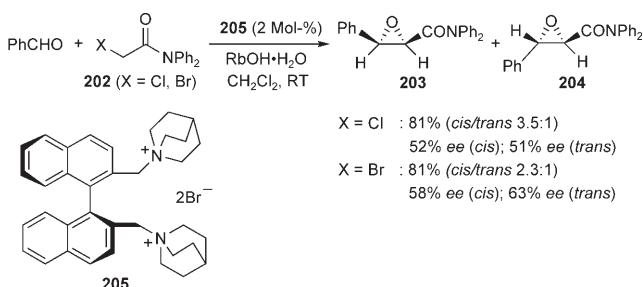
Schema 118. Asymmetrische Darzens-Reaktion von α -Chlorketon **196** mit Aldehyden.



Schema 119. Asymmetrische Synthese von α,β -Epoxy sulfonen in einer Darzens-Reaktion.

und der Struktur des Katalysators abhing. Bei der Kondensation von Acetophenon mit **198** unter Katalyse durch das aus Chinin erhaltene Ammoniumbromid **166c** betrug der Enantiomerenüberschuss des Hauptisomers **200** 60 % ee.

Die Gruppe um Arai entwarf das quartäre Bis(aminium)-Salz **205**, das einfach aus optisch reinem (*S*)-1,1'-Bi-2-naphthol erhältlich ist, und katalysierte damit die Umsetzung halogenierter aromatischer Amide **202** mit Aldehyden zu Gemischen der optisch aktiven *cis*- und *trans*- α,β -Epoxyamide **203** und **204** (Schema 120).^[135]

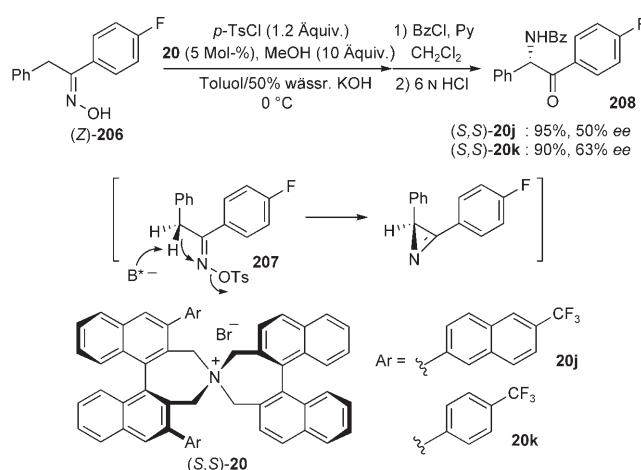


Schema 120. Asymmetrische Synthese von α,β -Epoxyamiden in einer Darzens-Reaktion.

7. Neber-Umlagerung

Für den Mechanismus der Neber-Umlagerung von Oximsulfonaten wurden ein Verlauf über Nitrene oder über Anionen vorgeschlagen. Trifft letzteres zu, so könnten bestimmte chirale Basen zwischen den beiden enantiotopen α -Protonen unterscheiden, und es würden optisch aktive α -Aminoketone erhalten. Durch eine asymmetrische Neber-Umlagerung des Oximsulfonats **207**, das in situ aus dem Oxim (*Z*)-**206** entsteht, unter Phasentransferbedingungen und mit den starren chiralen N-Spiroverbindungen **20j** oder **20k** als Katalysator wurde diese Hypothese verifiziert. Das geschützte α -Aminoketon **208** wurde in hoher Ausbeute und mit bemerkenswertem Enantiomerenüberschuss erhalten (Schema 121).^[136]

Der stereochemische Verlauf dieser Umlagerung lässt sich durch die Annahme erklären, dass das Katalysator-Sub-



Schema 121. Asymmetrische Neber-Umlagerung von Oximsulfonat **207**. Bz = Benzoyl, Py = Pyridin.

strat-Ionenpaar im Übergangszustand die Konformation mit der maximalen π - π -Wechselwirkung einnimmt (Abbildung 5).

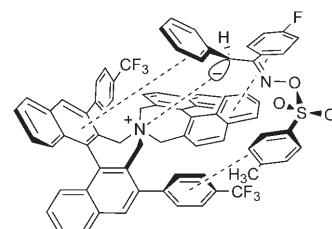
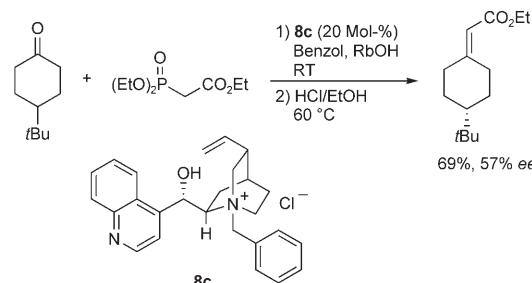


Abbildung 5. Modell des Übergangszustands der asymmetrischen Neber-Umlagerung von **207**.

8. Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

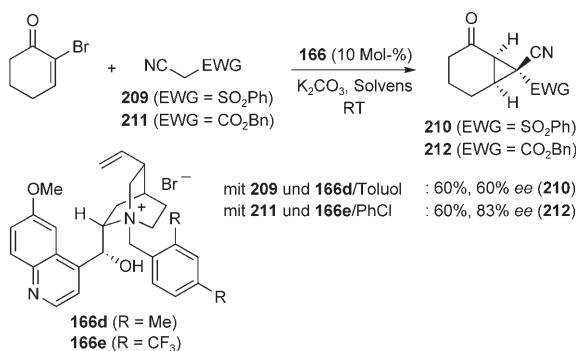
Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ist ein nützliches Syntheseverfahren zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. Bei allen asymmetrischen Reaktionen, über die bislang berichtet wurde, wurden stöchiometrische Mengen chiraler Ausgangsstoffe zugesetzt. Arai und Shioiri beschrieben die erste katalytische asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit einem prochiralen Keton und dem Cinchona-Alkaloid-Phasentransferkatalysator **8c** (Schema 122).^[137]



Schema 122. Asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem prochiralen 4-*tert*-Butylcyclohexanon.

9. Cyclopropanierungen

Die asymmetrische Cyclopropanierung von α -Bromcyclohexenon mit Cyanmethylenphenylsulfon (**209**) unter Phasentransferbedingungen mit einem Cinchona-Alkaloid-Katalysator lieferte Produkte mit Kohlenstoffstereozentren im Cyclopropanring.^[138] Eine genaue Untersuchung ergab, dass das gewünschte Produkt **210** in 60% Ausbeute und mit 60% ee entsteht, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur in Toluol und in Gegenwart von **166d** (mit einer 2,4-Dimethylphenylmethyl-Gruppe) und K_2CO_3 ausgeführt wird. Auch der Cyanessigsäurebenzylester **211** mit nucleophilem Kohlenstoffatom erwies sich als sehr reaktiv. Für diese Umsetzung ist Chlorbenzol als Lösungsmittel ideal, und die Einführung eines Benzylrests mit elektronenziehenden Substituenten am Stickstoffatom hatte einen positiven Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss von **212** (Schema 123).

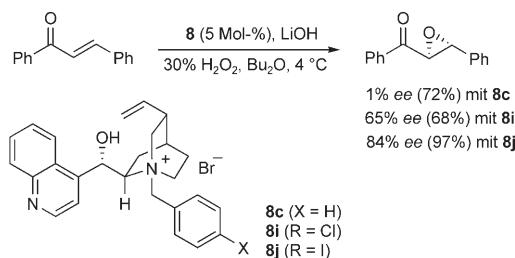


Schema 123. Asymmetrische Cyclopropanierung von α -Bromcyclohexenon.

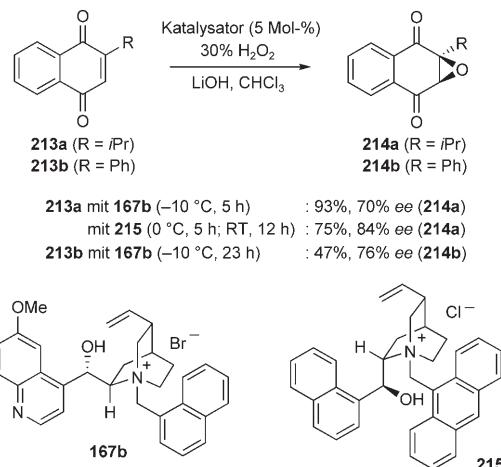
10. Epoxidierungen

Die katalytische asymmetrische Epoxidierung elektro-nenarmer Olefine – und besonders α,β -ungesättigter Ketone – ist intensiv untersucht worden, und es gibt inzwischen brauchbare Verfahren dafür.^[139] Dabei besticht die asymmetrische Phasentransferkatalyse durch ihre praktischen Vorteile. Auf diesem Weg sind hoch enantioselektive Epoxidierungen von *trans*- α,β -ungesättigten Ketonen möglich. Shioiri und Arai beschrieben asymmetrische Epoxidierungen von Chalkon und seinen Derivaten mit 30-proz. Wasserstoffperoxid und chiralen Ammoniumsalzen **8** als Phasentransferkatalysatoren.^[140] Die Enantiomerenreinheit des Epoxychalkons hängt dabei stark von den *para*-Substituenten in **8** ab (Schema 124).

Im Unterschied zu den *trans*-Enonen sind enantioselektive Epoxidierungen von *cis*-Enonen immer noch selten, und nur für die Epoxidierung von Naphthochinonen sind bislang Beispiele bekannt. Dabei wurden 2-substituierte Naphthochinone **213** meist in Chloroform in Gegenwart chiraler Ammoniumbromide wie **167b** und **215** mit 30% H_2O_2 und LiOH umgesetzt, und es entstanden die entsprechenden Epoxide **214** mit guten Enantiomerenreinheiten.^[140b] Interesan-terweise war die Enantioselektivität mit der Desazaverbindung **215** höher (Schema 125).^[96]

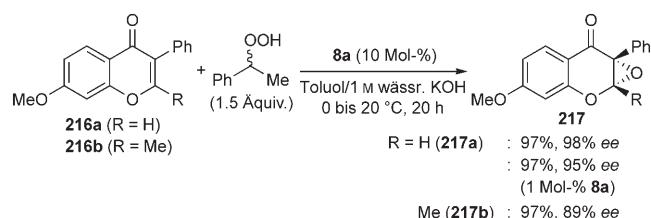


Schema 124. Asymmetrische Epoxidierung von Chalkon.



Schema 125. Asymmetrische Epoxidierung von Naphthochinonen **213**.

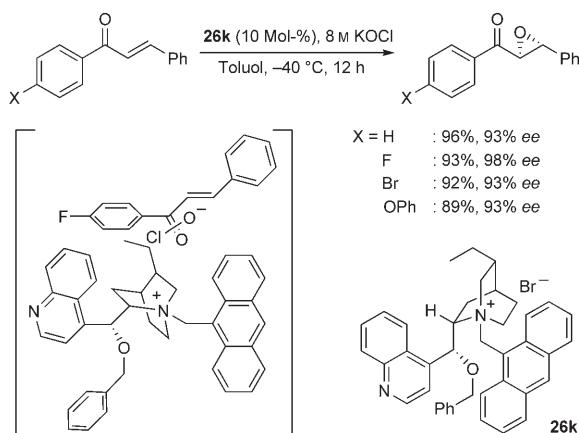
Die asymmetrische Epoxidierung von Chalkon wird durch das Oxidationsmittel stark beeinflusst. Im Widerspruch zu den Ergebnissen von Shioiri^[140] entdeckten Lygo und Wainwright, dass der Einsatz von Natriumhypochlorit die Stereoselektivität gegenüber wässrigem Wasserstoffperoxid wesentlich verbessert,^[141] und die Epoxidierung trat bereits mit 1 Mol-% eines chiralen Cinchona-Alkaloid-Katalysators ein.^[142] Der Gruppe um Liang gelangen asymmetrische Epoxidierungen mit Trichlorisocyanursäure als sicherem, preiswertem und mildem Oxidationsmittel.^[143] Auch mehrere Alkylhydroperoxide wurden in phasentransferkatalysierten asymmetrischen Epoxidierungen konformativ flexibler oder starrer Enone mit mäßiger bis hoher Enantioselektivität eingesetzt. Adam epoxidierte die Isoflavone **216** mit kommerziell verfügbarem Cumylhydroperoxid als Oxidationsmittel in Gegenwart des Katalysators **8a** (Schema 126). Auch mit 1 Mol-% Katalysator entstand nahezu quantitativ und hoch enantioselektiv das Isoflavonepoxid **217a**. Das 2-Methyl-Derivat **216b** lieferte das entsprechende Epoxid



Schema 126. Asymmetrische Epoxidierung von Isoflavonen **216**.

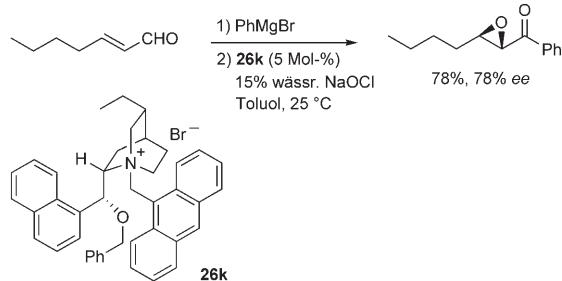
217b, das zwei benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren aufweist, in 97% Ausbeute und mit 89% ee.^[144]

Corey und Zhang untersuchten die phasentransferkatalysierte Epoxidierung von α,β -Enonen mit stöchiometrischen Mengen 8 M wässriger KOCl-Lösung als Oxidationsmittel und dem starren quartären Dihydrocinchonidin-Ammoniumsalz **26k** als Katalysator, und sie beobachteten eine ausgezeichnete Enantioselektivität.^[145] Nach einer Analyse des Reaktionsmechanismus wurde eine Struktur für den Übergangszustand vorgeschlagen (Schema 127).



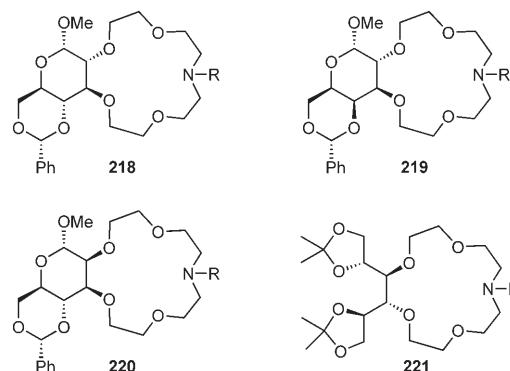
Schema 127. Vorgeschlagener Übergangszustand bei der hoch enantioselektiven Epoxidierung von Chalkonderivaten.

Lygo und To entwickelten ferner ein Zweiphasenverfahren zur direkten asymmetrischen Oxidation von Allylalkoholen zu α,β -Epoxyketonen. Durch die Kombination dieser Reaktion mit einer gewöhnlichen Alkylierung der Carbonylgruppe lassen sich α,β -ungesättigte Aldehyde glatt und mit guter Enantioselektivität in chirale Epoxyketone überführen (Schema 128).^[146]



Schema 128. Asymmetrische Umsetzung eines α,β -ungesättigten Aldehyds zu einem α,β -Epoxyketon.

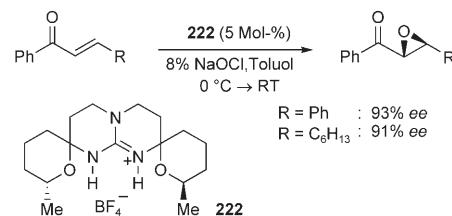
Wie Bakó und Mitarbeiter berichteten, eignen sich die aus D-Glucose (**218**), D-Galactose (**219**), D-Mannose (**220**) und D-Mannit (**221**) hergestellten chiralen Kronenether Monoazaiso-[15]Krone-5 als Phasentransferkatalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung von Chalkonen mit *tert*-Butylhydroperoxid (Schema 129). Bei **218** war die Enantioselektivität am höchsten (94% ee).^[147] Militzer et al. fanden heraus, dass auch Poly-L-leucin bei dieser Umsetzung verwendet werden kann,



Schema 129. Aus Monosacchariden erhaltene Azakronenether-Katalysatoren **218–221** [$R = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$] für asymmetrische Epoxidierungen.

deren Geschwindigkeit bei Zugabe zusätzlicher, achiraler Phasentransferkatalysatoren stark zunimmt.^[148]

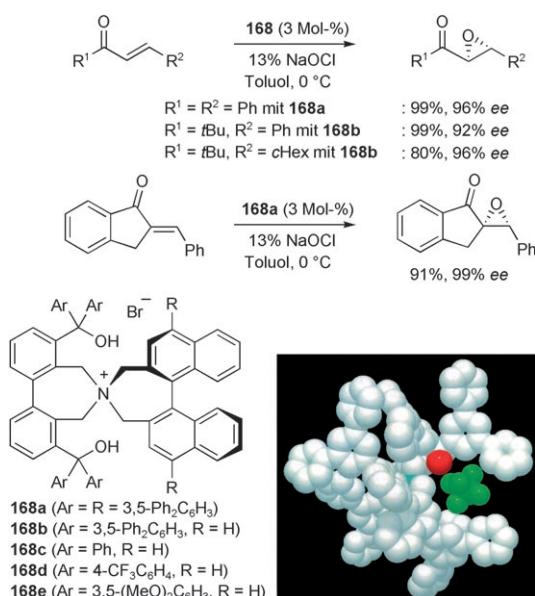
Die Arbeitsgruppe von Murphy synthetisierte aus (*S*)-Hydroxybernsteinsäure tetracyclische C_2 -symmetrische Guanidiumsalze **222** und setzte sie für asymmetrische Reaktionen wie die Epoxidierung von Chalkonderivaten (Schema 130) und die enantioselektive Alkylierung von Glycinat **2** ein (siehe Nr. 37 in Tabelle 3).^[149]



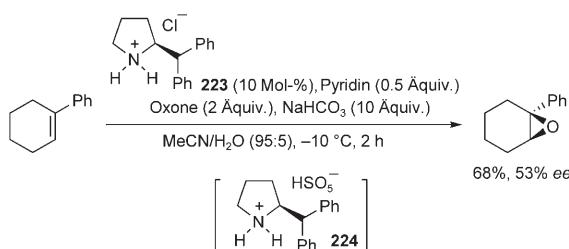
Schema 130. Der Guanidin-Katalysator **222** für asymmetrische Epoxidierungen.

Das von uns entwickelte chirale N-Spiroammoniumsalz **168** (siehe auch Schema 97) katalysiert wirksam die asymmetrische Epoxidierung von Enonen (Schema 131).^[150] Wie die Kristallstruktur des Kations von **168a** (mit PF_6^- als Genion) verdeutlicht, lässt sich die überaus starke asymmetrische Induktion der Fähigkeit des Katalysators zuschreiben, die Enonsubstrate anhand der OH-Gruppen-Anordnung und der chiralen Umgebung des Moleküls zu erkennen. In der Tat hängt die Enantioselektivität stark von der Raumerfüllung und den elektronischen Eigenschaften beider Substituenten Ar und R in **168** ab; für **168c–168e** war sie bei der Chalkon-epoxidierung deutlich niedriger (61–66% ee).

Aggarwal und Mitarbeiter führten ein Verfahren zur asymmetrischen Epoxidierung einfacher Alkene mit Oxone als Oxidationsmittel ein, bei dem chirale Amine als Katalysatoren dienen (Schema 132).^[151] Mechanistische Untersuchungen sprachen für eine Doppelrolle des protonierten sekundären Ammoniumsalzes **223**: Es bringt als Phasentransferkatalysator das Oxidationsmittel in Lösung, und es aktiviert Oxone durch Wasserstoffbrücken im aktiven Oxidans **224**.



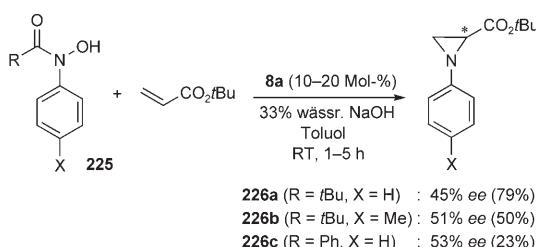
Schema 131. Der zweifach funktionalisierte N-Spirokatalysator **168** zur asymmetrischen Epoxidierung; Kalottenmodell von **168a**-PF₆ (N blau, O rot, PF₆ grün).



Schema 132. Durch das chirale Amin **223** katalysierte asymmetrische Epoxidierung einfacher Olefine mit Oxone als Oxidationsmittel.

11. Aziridinierungen

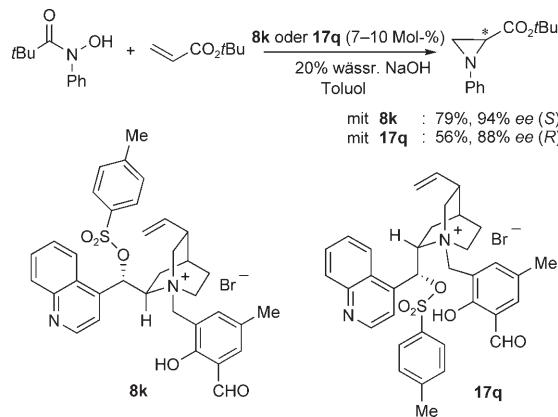
Chirale Aziridine sind als Auxiliare, als Liganden für Übergangsmetalle und zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen wie Aminosäuren, β-Lactame und Alkaloide eingesetzt worden. So erhielten Prabhakar und Mitarbeiter unter Phasentransferbedingungen in Gegenwart des Ammoniumsalzes **8a** bei asymmetrischen Aziridinierungen elektronenarmer Olefine wie Acrylaten mit den *O*-Pivaloyl-*N*-arylhydroxylaminen **225** mit mäßigen Enantioselektivitäten die



Schema 133. Asymmetrische Aziridinierung von Acrylaten mit *N*-Acyln-*N*-arylhydroxylaminen **225**.

entsprechenden chiralen *N*-Arylaziridine **226** (Schema 133).^[152]

Murugan und Siva erzielten mit den chiralen Cinchonidin- und Cinchonin-Phasentransferkatalysatoren **8k** bzw. **17q** ausgezeichnete Enantioselektivitäten in asymmetrischen Aziridinierungen (Schema 134).^[153]



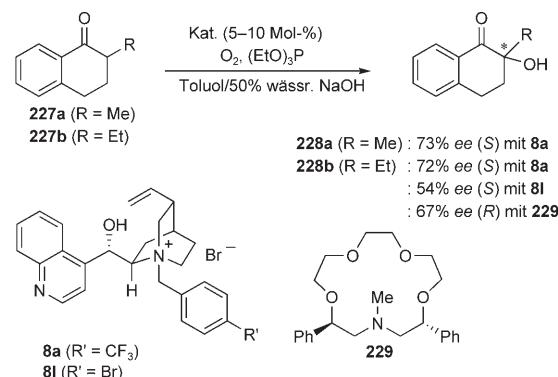
Schema 134. Asymmetrische Aziridinierung mit den chiralen Phasentransferkatalysatoren **8k** und **17q**.

12. Oxidationen

12.1. α-Hydroxylierungen

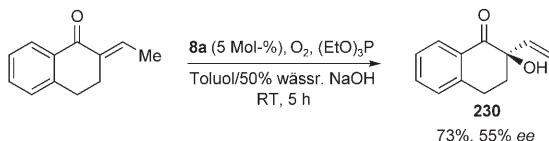
Die katalytische enantioselektive α-Hydroxylierung von Tetralon-Derivaten wie **227a** und **227b** sowie von Indanon-Derivaten mit molekularem Sauerstoff und chiralen Phasentransferkatalysatoren ist seit dem ersten Bericht der Arbeitsgruppe von Shioiri wiederholt untersucht worden.^[154] Die Cinchonin-Katalysatoren **8a** und **8l** waren dabei universell einsetzbar, und es entstanden in Ausbeuten über 90% und mit guten Enantioselektivitäten α-Hydroxyketone mit quartären Kohlenstoffstereozentren (**228**). Auch der chirale Kronenether **229** katalysierte diese Oxidationen (Schema 135).^[155]

α,β-Ungesättigte Ketone sind ebenso geeignete Substrate für α-Hydroxylierungen. Beispielsweise wurde (*E*)-2-Ethyl-



Schema 135. Katalytische asymmetrische α-Hydroxylierung der Tetralone **227**.

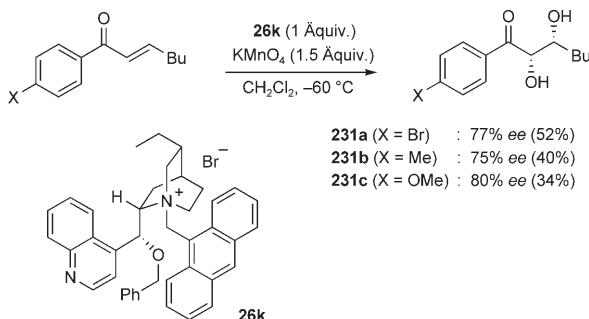
den-1-tetralon unter ähnlichen Bedingungen in 73% Ausbeute zum α -Hydroxyketon **230** oxidiert (55% ee; Schema 136).^[154a]



Schema 136. Asymmetrische α -Hydroxylierung eines α,β -ungesättigten Ketons.

12.2. Dihydroxylierungen

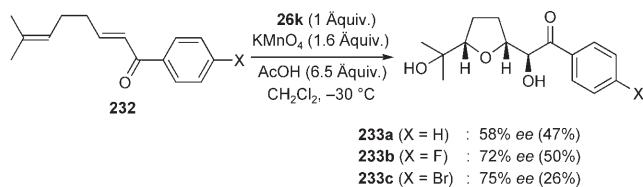
Asymmetrische Phasentransferdihydroxylierungen α,β -ungesättigter Ketone mit dem Ammoniumsalz **26k** als Katalysator und $KMnO_4$ als Oxidationsmittel wurden von Brown und Mitarbeitern ausgearbeitet (Schema 137).^[156] Mit



Schema 137. Asymmetrische Dihydroxylierung α,β -ungesättigter Ketone.

anderen Olefinen wurden schlechtere Ergebnisse erhalten: Ein einfaches Alken mit endständiger Doppelbindung lieferte das entsprechende racemische Diol, und Stilben und Chalkon wurden weiteroxidiert.

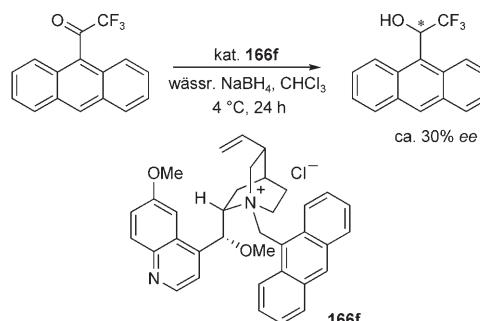
Das Verfahren wurde auch auf asymmetrische Oxidationen von 1,5-Dienen unter schwach sauren Bedingungen ausgedehnt, durch die ein intramolekularer Ringschluss ausgelöst werden sollte. 1,5-Diene mit konjugierter Ketogruppe (**232**) ergaben gute bis sehr gute Enantioselektivitäten (Schema 138).^[157]



Schema 138. Asymmetrische oxidative Cyclisierung von Dienon **232**.

13. Reduktionen

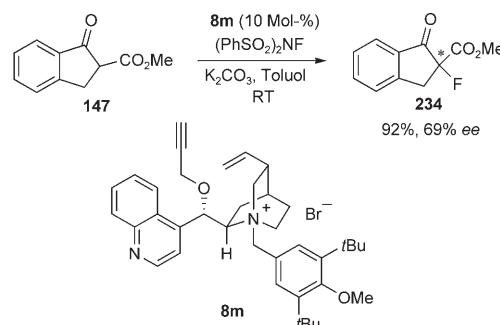
Die Struktur von Ionenpaaren aus dem Kation von **166f** und Tetrahydridoborat in Lösung wurde NMR-spektroskopisch charakterisiert.^[158] Bei der asymmetrischen Reduktion von Anthracenyltrifluormethylketon unter Phasentransferbedingungen war nur eine geringe asymmetrische Induktion zu verzeichnen (Schema 139).



Schema 139. Asymmetrische Phasentransferreduktion eines Trifluormethylketons.

14. Fluorierungen

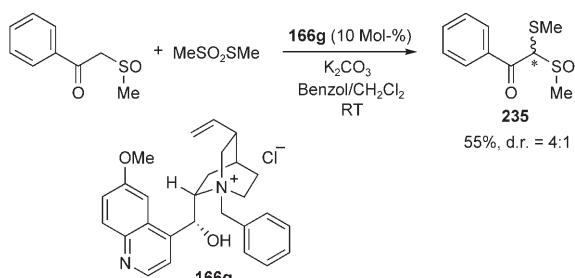
Wegen der Bedeutung optisch aktiver Organofluorverbindungen für viele Teilgebiete der Chemie wurde seit langem nach Möglichkeiten zur katalytischen enantioselektiven Fluorierung von Carbonylverbindungen gesucht. Hierzu zählt die asymmetrische elektrophile Fluorierung von β -Ketoestern **147** unter Phasentransferbedingungen. In Gegenwart des modifizierten Katalysators **8m** und mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid als Fluorierungsmittel sowie K_2CO_3 als Base wurde in Toluol das gewünschte Produkt **234** in 92% Ausbeute und mit 69% ee erhalten (Schema 140).^[159]



Schema 140. Katalytische asymmetrische Fluorierung von β -Ketoester **147**.

15. Sulfenylierungen

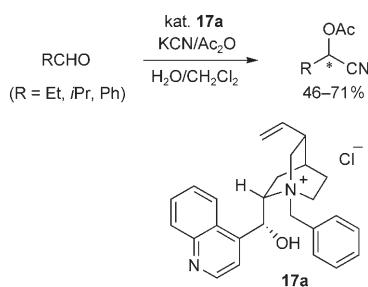
Die asymmetrische Sulfenylierung eines β -Ketosulfoxids mit *N*-Benzylchininiumchlorid (**166g**) und Kaliumcarbonat in einem Fest-flüssig-Zweiphasensystem lieferte **235** mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 (Schema 141).^[160]



Schema 141. Asymmetrische Sulfenylierung eines β -Ketosulfoxids.

16. Cyanierungen

Bei der Cyanierung von Aldehyden mit KCN/Ac₂O unter Phasentransferbedingungen und mit *N*-Benzylcinchonidiniumchlorid (**17a**) als Katalysator wurde eine geringe asymmetrische Induktion nachgewiesen (Schema 142).^[161]



Schema 142. Asymmetrische Cyanierung von Aldehyden.

17. Schlussfolgerungen

Nach der bahnbrechenden Entdeckung einer Arbeitsgruppe bei Merck wurden zahlreiche Derivate natürlicher Alkaloide entwickelt, die sich als leicht verfügbare, leistungsfähige chirale Phasentransferkatalysatoren erwiesen. Darüber hinaus sind auch vollsynthetische chirale quartäre Oniumsalze und Kronenether mit charakteristischen Vorzügen bekannt. Mit dieser Katalysatorvielfalt konnten nicht nur die Reaktivität und Stereoselektivität, sondern auch die Anwendungsbreite asymmetrischer Phasentransferkatalysen in der modernen organischen Synthese verbessert werden. Insbesondere die von O'Donnell und Mitarbeitern eingeführte enantioselektive Funktionalisierung von Glycinat-Schiff-Basen diente neuen Katalysatoren wiederholt als Prüfstein, und dadurch entwickelte sich das Verfahren zu einer zuverlässigen Synthesemethode für optisch reine α -Aminosäuren und ihre Derivate. Gleichzeitig wurden die Grenzen der bekannten Systeme deutlich, die zur Weiterentwicklung der asymmetrischen Phasentransferkatalyse anspornen sollten, um nachhaltige Prozesse zu entwerfen und zu einer anderen Sichtweise auf chemische Synthesen beizutragen. Die kontinuierliche Entwicklung neuer Phasentransferkatalysatoren und ihre Anwendung in der Synthese sollten in diesem Jahrhundert maßgeblich zur nachhaltigen Produktion wichtiger Verbindungen beitragen.

Wir danken unseren Kollegen an den Universitäten Hokkaido und Kyoto, deren Namen im Literaturteil aufgeführt sind, für ihre Mitarbeit und ihr Engagement. Ohne ihre Begeisterung wären unsere Forschungsarbeiten zur asymmetrischen Phasentransferkatalyse undenkbar gewesen.

Eingegangen am 3. Mai 2006

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.
- [2] Die Arbeiten von Makosza sind repräsentativ, siehe: a) M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4621; b) M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5489; c) M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 673; d) M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 677; siehe auch: e) A. Brändström, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 267.
- [3] a) E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1993**; b) C. M. Starks, C. L. Liotta, M. E. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, **1994**; c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, **1997**; d) *Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, **1997** (ACS Symposium Series 659).
- [4] a) T. Shioiri in *Handbook of Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: Y. Sasson, R. Neumann), Blackie Academic & Professional, London, **1997**, Kap. 14; b) M. J. O'Donnell, *Phases—The Sachem Phase Transfer Catalysis Review* **1998**, Heft 4, S. 5; c) M. J. O'Donnell, *Phases—The Sachem Phase Transfer Catalysis Review* **1999**, Heft 5, S. 5; d) A. Nelson, *Angew. Chem. 1999*, **111**, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, **38**, 1583; e) T. Shioiri, S. Arai in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 123; f) M. J. O'Donnell in *Catalytic Asymmetric Syntheses*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 10; g) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, **34**, 3; h) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, **103**, 3013; i) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, **37**, 506; j) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, **37**, 518.
- [5] a) M. Makosza, *Pure Appl. Chem.* **1975**, **43**, 439; b) H.-M. Yang, H.-S. Wu, *Catal. Rev.* **2003**, **45**, 463.
- [6] a) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, **106**, 446; b) D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, **52**, 4745.
- [7] A. Bhattacharya, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K. M. Ryan, L. M. Weinstock, *Angew. Chem.* **1986**, **98**, 442; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, **25**, 476.
- [8] L. Ducry, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, **82**, 981.
- [9] T. B. K. Lee, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, **56**, 872.
- [10] a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, **111**, 2353; b) K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1991**, **56**, 5181; c) I. A. Esikova, T. S. Nahreini, M. J. O'Donnell in *Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, Kap. 7 (ACS Symposium Series 659); d) M. J. O'Donnell, I. A. Esikova, D. F. Shullenberger, S. Wu in *Phase-Transfer Catalysis* (Hrsg.: M. E. Halpern), American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, Kap. 10 (ACS Symposium Series 659).
- [11] M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, **50**, 4507.
- [12] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, W. A. Bruder, W. N. Jacobsen, K. Knuth, B. LeClef, R. L. Polt, F. G. Boldwell, S. R. Mrozack, T. A. Cripe, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, **110**, 8520.

- [13] a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595; b) B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2391; c) B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, J. A. Peterson, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403.
- [14] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- [15] B. Lygo, B. I. Andrews, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015.
- [16] a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519; b) K. Maruoka, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 95; c) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288; d) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576; e) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.
- [17] T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1675.
- [18] S.-s. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong II, Y. Park, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245.
- [19] M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, J. H. Lee, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129.
- [20] a) G. Guillena, R. Kreiter, R. van de Coevering, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, P. Mazón, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705; b) P. Mazón, R. Chinchilla, C. Nájera, G. Guillena, R. Kreiter, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2181.
- [21] a) S.-s. Jew, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, H. Huh, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244; b) H.-g. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, B.-s. Park, M. G. Kim, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497.
- [22] H.-g. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, M.-k. Park, H. Huh, S.-s. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.
- [23] H.-g. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, M.-k. Park, Y.-J. Lee, M.-J. Kim, S.-s. Jew, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036.
- [24] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.
- [25] R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.
- [26] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3313.
- [27] T. Ooi, E. Tayama, K. Doda, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synlett* **2000**, 1500.
- [28] S. Shirakawa, K. Yamamoto, M. Kitamura, T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 625.
- [29] T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551.
- [30] T. Hashimoto, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1599.
- [31] T. Kano, S. Konishi, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1243.
- [32] M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549.
- [33] Z. Han, Y. Yamaguchi, M. Kitamura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8555.
- [34] Y. N. Belokon, M. North, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, V. I. Maleev, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2491.
- [35] T. Kita, A. Georgieva, Y. Hashimoto, T. Nakata, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832.
- [36] a) T. Shibuguchi, Y. Fukuta, Y. Akachi, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibusaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539; b) T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibusaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743.
- [37] W. E. Kowtoniuk, D. K. MacFarland, G. N. Grover, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5703. Siehe auch: M. E. Ruegger, L. K. Fort, D. K. MacFarland, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3297.
- [38] H. Sasai (Jpn. Kokai Tokkyo Koho), JP2003335780, **2003**.
- [39] N. Mase, T. Ohno, N. Hoshikawa, K. Ohishi, H. Morimoto, H. Yoda, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4073.
- [40] B. Lygo, B. Allbutt, S. R. James, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629.
- [41] B. Lygo, B. Allbutt, *Synlett* **2004**, 326.
- [42] a) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, S. Vyskocil, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948; b) Y. N. Belokon, N. B. Bespalova, T. D. Churkina, I. Cisarová, M. G. Ezernitskaya, S. R. Harutyunyan, R. Hrdina, H. B. Kagan, P. Kovacs, K. A. Kochetkov, O. V. Larionov, K. A. Lyssenko, M. North, M. Polásek, A. S. Peregudov, V. V. Prisyazhnyuk, S. Vyskocil, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12860.
- [43] S. Kumar, U. Ramachandran, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2539.
- [44] T. Ooi, D. Sakai, M. Takeuchi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5868.
- [45] T. Ooi, M. Takeuchi, D. Kato, Y. Uematsu, E. Tayama, D. Sakai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5073.
- [46] R. Lépine, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Synlett* **2003**, 1455.
- [47] A. Armstrong, J. N. Scutt, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2331.
- [48] a) M. Nakaji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329; b) M. Nakaji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418.
- [49] M. J. O'Donnell, F. Delgado, C. Hostettler, R. Schwesinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775.
- [50] M. J. O'Donnell, F. Delgado, R. S. Pottorf, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347.
- [51] a) R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277; b) R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
- [52] B. Thierry, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 983.
- [53] B. Thierry, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1671.
- [54] B. Thierry, T. Perrard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Synthesis* **2001**, 1742.
- [55] T. Danelli, R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Tocco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461.
- [56] a) H. Yu, H. Koshima, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9209; b) H. Tu, S. Takigawa, H. Koshima, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8405.
- [57] S. Shirakawa, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1429.
- [58] B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 757.
- [59] a) B. Imperiali, T. J. Prins, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1613; b) J. K. Kise, Jr., B. E. Bowler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3319.
- [60] B. Imperiali, R. S. Roy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1891.
- [61] A. Torrado, B. Imperiali, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8940.
- [62] a) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385; b) B. Lygo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389; c) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6447.
- [63] M. Nitz, A. R. Mezo, M. H. Ali, B. Imperiali, *Chem. Commun.* **2002**, 1912.
- [64] B. Lygo, B. I. Andrews, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4499.
- [65] B. Lygo, B. I. Andrews, D. Slack, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9039.
- [66] B. Lygo, L. D. Humphreys, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6677.
- [67] T. Ooi, M. Kameda, H. Tannai, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8339.
- [68] C. Lemaire, S. Gillet, S. Guillouet, A. Plenevaux, J. Aerts, A. Luxen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2899.
- [69] T. Ooi, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synthesis* **2001**, 1716.
- [70] S. Kumar, U. Ramachandran, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 19.
- [71] A. V. R. Rao, K. L. Reddy, A. S. Rao, T. V. S. K. Vittal, M. M. Reddy, P. L. Pathi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3023.

- [72] K. Tohdo, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 247.
- [73] S. L. Castle, G. S. C. Srikanth, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3611.
- [74] R. K. Boeckman, Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2109.
- [75] S. Kim, J. Lee, T. Lee, H.-g. Park, D. Kim, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2703.
- [76] T. Ohshima, V. Gnanadesikan, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, T. Nemoto, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11206.
- [77] a) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517; b) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 65.
- [78] M. J. O'Donnell, S. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 591.
- [79] B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8671.
- [80] a) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, A. A. Chesnokov, O. V. Larionov, V. S. Parmar, R. Kumar, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 851; b) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, S. Vyskocil, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1723; c) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, A. A. Chesnokov, O. V. Larionov, I. Singh, V. S. Parmar, S. Vyskocil, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7041.
- [81] a) Y. N. Belokon, M. North, V. S. Kublitski, N. S. Ikonnikov, P. E. Krasik, V. I. Maleev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6105; b) Y. N. Belokon, R. G. Davies, M. North, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7245; c) Y. N. Belokon, R. G. Davies, J. A. Fuentes, M. North, T. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8093; d) Y. N. Belokon, D. Bhave, D. D'Addario, E. Groaz, M. North, V. Tagliazucca, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1849; e) Y. N. Belokon, J. A. Fuentes, M. North, J. W. Steed, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3191.
- [82] T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5228.
- [83] S.-s. Jew, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, Y.-J. Lee, B.-s. Park, M. G. Kim, H.-g. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4514.
- [84] K. Maeda, R. A. Miller, R. H. Szmigala, Jr., A. Shafiee, S. Karady, J. D. Armstrong III, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1545.
- [85] S.-s. Jew, Y.-J. Lee, J. Lee, M. J. Kang, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, M.-J. Kim, S.-h. Choi, J.-M. Ku, H.-g. Park, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2382.
- [86] Y.-J. Lee, J. Lee, M.-J. Kim, T.-S. Kim, H.-g. Park, S.-s. Jew, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1557.
- [87] Eine umfassende Übersicht zum Einsatz von Peptidenolaten: D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Bd. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 1.
- [88] M. J. O'Donnell, T. P. Burkholder, V. V. Khau, R. W. Roeske, Z. Tian, *Pol. J. Chem.* **1994**, 68, 2477.
- [89] a) M. J. O'Donnell, C. Zhou, W. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6070; b) M. J. O'Donnell, M. D. Drew, R. S. Pottorf, W. L. Scott, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 172.
- [90] a) T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 579; b) K. Maruoka, E. Tayama, T. Ooi, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5824.
- [91] W. Nerinckx, M. Vandewalle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 265.
- [92] a) P. Bravo, G. Resnati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 661; b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737; c) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, **1999**.
- [93] S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6785.
- [94] E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000.
- [95] a) K. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5807; b) K. Manabe, *Tetrahedron* **1998**, 54, 14465.
- [96] E. V. Dehmlow, S. Düttmann, B. Neumann, H.-G. Stammier, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087.
- [97] T. Ooi, T. Miki, M. Taniguchi, M. Shiraishi, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3796.
- [98] E. J. Park, M. H. Kim, D. Y. Kim, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6897.
- [99] a) M. B. Andrus, E. J. Hicken, J. S. Stephens, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2289; b) M. B. Andrus, E. J. Hicken, J. S. Stephens, D. K. Bedke, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3670.
- [100] M. Bella, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3670.
- [101] Aktuelle Übersichten zu katalytischen asymmetrischen Michael-Reaktionen: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171; b) M. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033; c) M. Kanai, M. Shibasaki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 569; d) K. Tomioka, Y. Nagao in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kap. 31.1.
- [102] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625.
- [103] S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7229.
- [104] J. Crosby, J. F. Stoddart, X. Sun, M. R. W. Venner, *Synthesis* **1993**, 141.
- [105] E. V. Dehmlow, V. Knufinke, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 283.
- [106] E. Brunet, A. M. Poveda, D. Rabasco, E. Oreja, L. M. Font, M. S. Batra, J. C. Rodrígues-Ubis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 935.
- [107] L. Töke, P. Bakó, G. M. Keserü, M. Albert, L. Fenichel, *Tetrahedron* **1998**, 54, 213.
- [108] R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4710.
- [109] E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, A. Rodríguez, P. Sánchez-Verdú, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1835.
- [110] K. Shishido, K. Goto, S. Miyoshi, Y. Takaishi, M. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 406.
- [111] a) A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zaparucha, C. Merienne, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 333; b) A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 473.
- [112] T. Perrard, J.-C. Plaquevent, J.-R. Desmurs, D. Hébrault, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2959.
- [113] D. Y. Kim, S. C. Huh, S. M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6299.
- [114] R. T. Dere, R. R. Pal, P. S. Patil, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5351.
- [115] T. Ooi, D. Ohara, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3195.
- [116] E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.
- [117] F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097. Ähnliche Michael-Reaktionen mit Silylenolethern als Donorsubstraten, bei denen die Halogen-Silicium-Wechselwirkung genutzt wird: F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 639. Eine Übersicht zu dieser Art der Katalyse mit chiralen quartären Ammoniumsalzen ist kürzlich erschienen: T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 526.
- [118] M. J. O'Donnell, F. Delgado, E. Domínguez, J. de Blas, W. L. Scott, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 821.
- [119] S. Arai, R. Tsuji, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9535.
- [120] T. Akiyama, M. Hara, K. Fuchibe, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2003**, 1734.
- [121] S. Arai, K. Tokumaru, T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 646.
- [122] B. Lygo, B. Allbutt, E. H. M. Kirton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4461.
- [123] Y.-J. Lee, J. Lee, M.-J. Kim, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, T.-S. Kim, J. Lee, J.-M. Ku, S.-s. Jew, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3207.
- [124] F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3397.

- [125] a) P. Bakó, T. Kiss, L. Tőke, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259; b) P. Bakó, K. Vizvárdi, Z. Bajor, L. Tőke, *Chem. Commun.* **1998**, 1193; c) P. Bakó, T. Novák, K. Ludányi, B. Pete, L. Tőke, G. Keglevich, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2373; d) T. Novák, J. Tatai, P. Bakó, M. Czugler, G. Keglevich, L. Tőke, *Synlett* **2001**, 424; e) T. Novák, P. Bakó, G. Keglevich, A. Dobó, K. Vékey, L. Tőke, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *40*, 207; f) T. Bakó, P. Bakó, Á. Szöllősy, M. Czugler, G. Keglevich, L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 203.
- [126] T. Ooi, S. Fujioka, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11790.
- [127] C. M. Gasparski, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367.
- [128] a) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542; b) T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.
- [129] S. Arai, K. Hasegawa, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023.
- [130] T. Ooi, M. Kameda, J. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397.
- [131] A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564.
- [132] a) S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2145; b) S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.
- [133] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Chem. Commun.* **1999**, 49.
- [134] a) S. Arai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299; b) S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407.
- [135] S. Arai, K. Tokumaru, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1845.
- [136] T. Ooi, M. Takahashi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7640.
- [137] S. Arai, S. Hamaguchi, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2997.
- [138] S. Arai, K. Nakayama, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4215.
- [139] a) M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215; b) T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 94.
- [140] a) S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563; b) S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623.
- [141] a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599; b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289.
- [142] B. Lygo, D. C. M. To, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1343.
- [143] a) J. Ye, Y. Wang, R. Liu, G. Zhang, Q. Zhang, J. Chen, X. Liang, *Chem. Commun.* **2003**, 2714; b) J. Ye, Y. Wang, J. Chen, X. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 691.
- [144] a) W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 121; b) W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, A. Levai, T. Patonay, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259.
- [145] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287.
- [146] B. Lygo, D. C. M. To, *Chem. Commun.* **2002**, 2360.
- [147] a) T. Bakó, P. Bakó, G. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589; b) P. Bakó, T. Bakó, A. Mészáros, G. Keglevich, A. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, *Synlett* **2004**, 643.
- [148] a) T. Geller, A. Gerlach, C. M. Krüger, H.-C. Militzer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5065; b) T. Geller, C. M. Krüger, H.-C. Militzer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5069.
- [149] M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A. Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677.
- [150] T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844.
- [151] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596.
- [152] J. Aires-Sousa, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3183.
- [153] E. Murugan, A. Siva, *Synthesis* **2005**, 2022.
- [154] a) M. Masui, A. Ando, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2835; b) E. V. Dehmlow, S. Wagner, A. Müller, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6335.
- [155] E. F. J. de Vries, L. Ploeg, M. Colao, J. Brussee, A. van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1123.
- [156] R. A. Bhunnoo, Y. Hu, D. I. Lainé, R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3479.
- [157] R. C. D. Brown, J. F. Keily, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4496.
- [158] C. Hofstetter, P. S. Wilkinson, T. C. Pochapsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8794.
- [159] D. Y. Kim, E. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545.
- [160] B. Wladislaw, L. Marzorati, F. C. Biaggio, R. R. Vargas, M. B. Bjorklund, J. Zukerman-Schpector, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12023.
- [161] S. Juliá, A. Ginebreda, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2171.