

Enantioselektive Katalyse mit kationischen Oxaza-borolidinen

E. J. Corey*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse ·

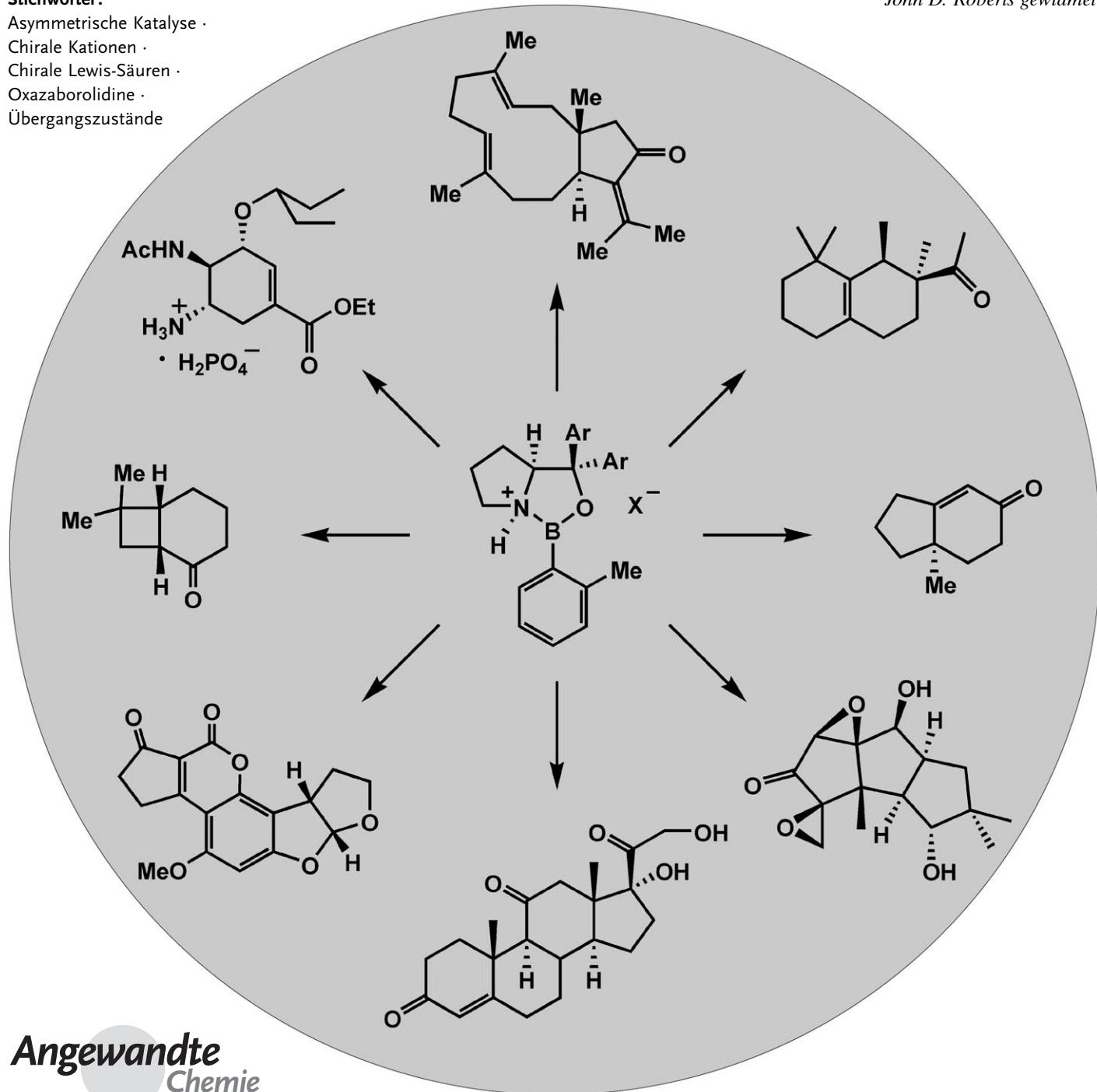
Chirale Kationen ·

Chirale Lewis-Säuren ·

Oxazaborolidine ·

Übergangszustände

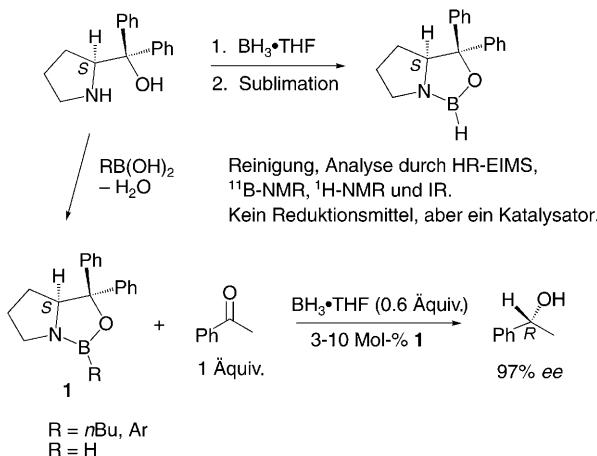
John D. Roberts gewidmet



In den letzten Jahrzehnten hat in der Chemie eine Revolution stattgefunden, die außerhalb unserer Disziplin – und selbst in anderen Wissenschaften – praktisch unbemerkt geblieben ist. Grundlegend gewandelt hat sich: 1) unser Verständnis davon, wie chemische Reaktionen ablaufen, 2) unsere Fähigkeit, neue Reaktionen zu entwickeln, 3) unsere Fähigkeit, Reaktionen nutzbar zu machen, die zur Synthese einer riesigen Vielfalt an nützlichen oder komplexen Molekülen geführt haben, und 4) unsere Fähigkeit, chemische Prinzipien und chemisches Wissen zum Verständnis biologischer und medizinischer Fragestellungen anzuwenden. Im Bereich der Synthesechemie ist eine ganz neue Art von Wissenschaft herangewachsen, die eine nahezu perfekte Kontrolle der absoluten und relativen Stereochemie ermöglicht und mit der gezielten Entwicklung von Katalysatoren einhergeht, deren Funktionsweisen vor Jahren noch unvorstellbar schienen. Dieser Aufsatz befasst sich mit einem speziellen Aspekt dieser Chemie, der erst in den letzten Jahren aufgetaucht ist: der Erzeugung und Anwendung der supersauren chiralen Oxazaborolidiniumionen in der enantioselektiven Katalyse. Die Fortschritte in diesem Bereich sind vielschichtiger Natur und betreffen 1) die Bildung der Katalysatoren, 2) die Aufklärung der detaillierten Mechanismen, über die sich Reaktionen steuern und beschleunigen lassen, 3) Erkenntnisse über die katalysierten Reaktionen und 4) die Entwicklung und Optimierung von Syntheseverfahren.

1. Einleitung

Die Forschungen unserer Arbeitsgruppe zur Entwicklung enantioselektiver Diels-Alder-Reaktionen, die einen Zeitraum von drei Jahrzehnten überspannten, haben wir 2002, einhundert Jahre nach der Geburt von Kurt Alder, in einem Aufsatz in der *Angewandten Chemie* zusammengefasst.^[1,2] Seither gab es etliche bedeutende Entwicklungen auf diesem Gebiet,^[2f-h] von denen eine den Schwerpunkt dieses Aufsatzes



Schema 1. Bildung der von (S)-Prolin abgeleiteten Oxazaborolidine des Typs 1 und ihre Verwendung als Katalysatoren in der Reduktion von Acetophenon mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ als stöchiometrischem Reduktionsmittel.

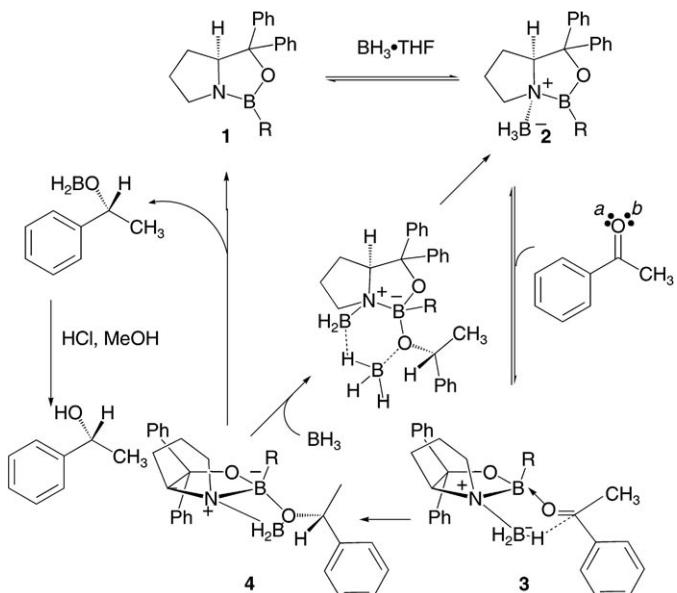
Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einleitung | 2135 |
| 2. Aktivierung von Oxazaborolidinen durch Protonierung. Diels-Alder- Reaktionen von α,β -Enalen | 2136 |
| 3. Diels-Alder-Reaktionen anderer α,β -ungesättigter Carbonyl- verbindungen | 2137 |
| 4. Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen | 2140 |
| 5. Diels-Alder-Reaktionen von AlBr_3 - aktivierten Oxazaborolidinen | 2141 |
| 6. Enantioselektive Katalyse durch Lewis-saure N-Methyloxaza- borolidinium-Kationen | 2142 |
| 7. Anwendung chiraler kationischer Oxazaborolidinium-Katalysatoren in der enantioselektiven Synthese | 2144 |
| 8. Schlussfolgerungen | 2150 |

bildet, nämlich die Verwendung chiraler Kationen, die durch Aktivierung von Oxazaborolidinen erzeugt wurden. Einer der ersten Schritte auf diesem Gebiet war die Verwendung der von Prolin abgeleiteten Oxazaborolidine des allgemeinen Typs 1 (Schema 1) als Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen.^[3] Von nicht minder großer Bedeutung war die Aufklärung der detaillierten Mechanismen solcher Reaktionen. Die Bildung des Oxazaborolidinkatalysators und dessen Anwendung in der enantioselektiven Reduktion eines typischen Ketons, Acetophenon, ist in Schema 1 gezeigt. Der Substratbereich dieser Reduktion ist sehr groß; die hauptsächlichen Einschränkungen röhren von der Erfordernis Lewis-basischer Gruppen in einem ketonischen Substrat her, die bevorzugt an BH_3 koordinieren können. Die Methode, die zahlreiche Anwendungen in der enantioselektiven Synthese von chiralen sekundären Alkoholen aus Ketonen gefunden hat, wird gewöhnlich als Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Reduktion bezeichnet.^[4]

Der schlüssigste Mechanismus für die Oxazaborolidinkatalysierte Reduktion von Ketonen durch Boran ist in Schema 2 zusammengefasst. Im ersten Schritt der Reaktion

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



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die katalytische enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen wie Acetophenon durch chirale Oxazaborolidine **1**.

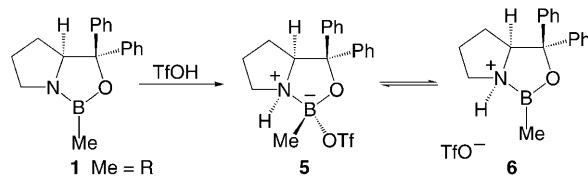
führt die Koordination von BH_3 zu einem *cis*-ständigen Katalysator-BH₃-Komplex **2**. Die *cis*-Geometrie, die stabiler ist als die entsprechende *trans*-Anordnung, wurde durch Ein-kristall-Röntgenstrukturanalyse von **2** ($\text{R} = \text{Me}$) bestätigt.^[4,5] Die Koordination des Borans in **2** erhöht die Lewis-Acidität des Ring-Borans, das nun leicht in der Lage ist, mit dem Sauerstoffatom des Ketons zu koordinieren. Im Fall von Acetophenon entsteht so der stabilere Komplex **3** (durch Koordination mit dem einsamen Elektronenpaar *b*). Die Größe des Phenylsubstituenten am Oxazaborolidinring schränkt die Drehung um die B-OCR₂-Bindung in **3** ein, sodass der intramolekulare Hydridtransfer vom Bor zum Kohlenstoff unter Bildung von **4** mit hoher π -facialer Selektivität stattfindet. Die Keton-Reduktion liefert letztlich ein Dialkylboran, und der Katalysator **1** wird regeneriert. Somit vermittelt der von (*S*)-Prolin abgeleitete Katalysator **1** selektiv die Bildung von (*R*)-1-Phenylethanol aus Acetophenon und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Der in Schema 2 gezeigte Mechanismus scheint allgemeingültig und hochgradig bevorzugt zu sein. Infolgedessen ist es möglich, den absoluten stereochemischen

Verlauf Oxazaborolidin-katalysierter Reduktionen verlässlich vorauszusagen.

2. Aktivierung von Oxazaborolidinen durch Protonierung. Diels-Alder-Reaktionen von α,β -Enalen

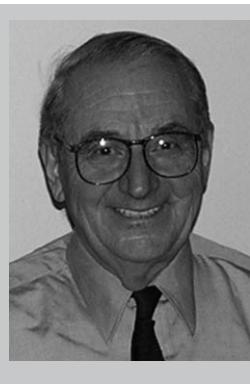
Die Annahme schien vernünftig, dass der in Schema 2 postulierte Katalysetyp auf andere enantioselektive Prozesse übertragen werden könnte, insbesondere auf solche, die durch starke Lewis-Säuren katalysiert werden. Vor allem interessierte uns die Möglichkeit, enantioselektive Varianten besonders leistungsfähiger Synthesemethoden wie der Diels-Alder-Reaktion und anderer Cycloadditionen zu entwickeln.^[1,5]

Die Überlegung war, dass die Koordination einer Lewis-Säure mit **1** eine zum Boran-Komplex **2** analoge Spezies mit einer stark Lewis-sauren und chiralen Bor-Einheit hervorbringen könnte (vgl. Schema 2). Es wurden Experimente durchgeführt, die klären sollten, ob Komplexe von **1** ($\text{R} = \text{Me}$) mit verschiedenen Lewis-Säuren die enantioselektive Diels-Alder-Addition von Cyclopentadien an reaktive Dienophile wie 2-Methylacrolein vermitteln. Erste Studien mit BF_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 und AlCl_3 verliefen aber wenig vielversprechend. In der Folge wurden dann protische Säuren zur Aktivierung von **1** getestet, und die besten Ergebnisse wurden mit Trifluormethansulfonsäure (TfOH) erzielt.^[6] Die ¹H-NMR-Analyse einer äquimolaren Mischung von **1** ($\text{R} = \text{Me}$) und TfOH in CDCl_3 bei -80°C zeigte das Vorliegen zweier protonierter Spezies, **5** und **6**, in einem Verhältnis 1.5:1 bei einer Konzentration von 0.05 M (Schema 3). Mit Methansul-



Schema 3. Bildung einer Gleichgewichtsmischung von tetrakoordinierten (**5**) und trikoordinierten Oxazaborolidiniumspezies (**6**) durch Protonierung von **1** mit TfOH.

fonsäure und schwächeren Säuren blieb die Protonierung von **1** ($\text{R} = \text{Me}$) unvollständig. Die Lewis-Acidität von **6** ist hoch, was angesichts der Tatsache, dass eine sehr starke Protonensäure (TfOH) zur Bildung von **6** aus **1** benötigt wird, auch zu erwarten ist. Das Gleichgewicht zwischen **5** und **6** lässt sich leicht verschieben (obwohl es auf der NMR-Zeitskala bei 80°C langsam ist), sodass **6** kontinuierlich nachgebildet wird und sehr effektiv die Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und 2-Methylacrolein katalysiert. In Versuchen zur Optimierung der Ausbeute und Enantioselektivität dieser Reaktion, bei denen neben anderen Reaktionsparametern der Substituent am Bor variiert wurde (Tabelle 1), ergab ein *o*-Tolyl-Substituent am Bor die besten Ergebnisse.^[6] Der C-Aryl-Substituent 3,5-Dimethylphenyl (*m*-Xylol oder Mexyl) lieferte geringfügig bessere Ergebnisse als Phenyl, vermutlich wegen seiner höheren Basizität in seiner Funktion als be-



Elias J. Corey, geboren 1928 in Methuen, 30 Meilen nördlich von Boston, studierte von 1945 bis 1950 Chemie am Massachusetts Institute of Technology und promovierte bei John C. Sheehan mit einer Arbeit über synthetische Penicilline. Im Januar 1951 trat er eine Stelle als Instructor für Chemie an der University of Illinois in Urbana-Champaign an und wurde dort 1956 zum Professor ernannt. Seit 1959 ist er Professor an der Harvard University. Zusammen mit Barbara Czakó und László Kürti veröffentlichte er 2007 das interdisziplinäre Lehrbuch *Molecules and Medicine*.

Tabelle 1: Optimierung asymmetrischer Diels-Alder-Reaktionen.

| Nr. | R | Ar | HX (6 Mol-%) | Ausb. [%] (<i>exo</i> : <i>endo</i>) | ee [%] |
|-----|--|--|-----------------|---|--------|
| 1 | Me | Ph | TfOH | 98 (92:8) | 20 |
| 2 | Bu | Ph | TfOH | 98 (93:7) | 6 |
| 3 | Ph | Ph | TfOH | 91 (83:17) | 75 |
| 4 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | Ph | TfOH | 96 (89:11) | 76 |
| 5 | 4-Me-C ₆ H ₄ | Ph | TfOH | 95 (88:12) | 77 |
| 6 | 2-Me-C ₆ H ₄ | Ph | TfOH | 91 (89:11) | 90 |
| 7 | 2-Et-C ₆ H ₄ | Ph | TfOH | 73 (89:11) | 78 |
| 8 | 2-iPr-C ₆ H ₄ | Ph | TfOH | – (–) | – |
| 9 | 2-Biphenyl | Ph | TfOH | 91 (92:8) | 56 |
| 10 | 2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | TfOH | – (–) | – |
| 11 | 1-Naphthyl | Ph | TfOH | 93 (80:20) | 81 |
| 12 | 2-Me-C ₆ H ₄ | Ph | NfOH | 95 (88:12) | 91 |
| 13 | 2-Me-C ₆ H ₄ | Ph | MsOH | 30 (87:13) | 90 |
| 14 | 2-Me-C ₆ H ₄ | Ph | – | – (–) | – |
| 15 | 2-Me-C ₆ H ₄ | 2-Naphthyl | TfOH | 92 (92:8) | 91 |
| 16 | 2-Me-C ₆ H ₄ | 3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃ | TfOH | 99 (89:11) | 96 |

nachbare π -reiche aromatische Gruppe.^[1,5,7] Angesichts des bevorzugten Vorübergangszustands **8** (Abbildung 1), den wir ähnlich in früheren Arbeiten schon beschrieben hatten,^[1,7] entsprach die hoch enantioselektive Bildung des Addukts **7** aus Cyclopentadien und 2-Methylacrolein der Erwartung. Für den Komplex des Katalysators mit 2-Methylacrolein wurde eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem Formyl-Wasserstoff und dem Ringsauerstoff vorgeschlagen, die die Koordination zwischen dem Formyl-Sauerstoff und dem Bor-Atom ergänzt und verstärkt.^[1,7] In der Anordnung **8** befindet sich der Formyl-Kohlenstoff, der durch die Koordination an das Bor-Zentrum positiviert wird, im Van-der-Waals-Kontaktabstand oberhalb des C(2)-Atoms (eines *ortho*-Kohlenstoffs) der benachbarten Methylgruppe. Die anziehenden Wechselwirkungen zwischen diesen zwei Gruppierungen werden im Übergangszustand beibehalten, selbst wenn nun das Dien zur α,β - π -Bindung des Enals beiträgt. Diese π - π -Wechselwirkung schirmt die Rückseite des komplexierten *s-trans*- α,β -Enals ab und dirigiert die Addition zur Vorderseite von **8**. Das mechanistische Modell **8** erlaubt verlässliche Vorhersagen des absoluten stereochemischen Verlaufs von Diels-Alder-Reaktionen von α,β -Enalen in Gegenwart katalytischer kationischer Oxazaborolidine. Die Enantioselektivität dieser Diels-Alder-Reaktionen ist bei niedrige-

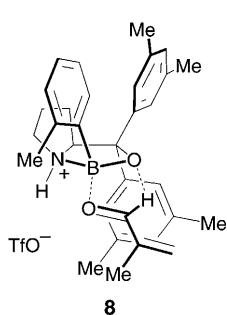


Abbildung 1: Modell für den reaktiven Komplex eines Oxazaborolidinium-Kations mit dem Dienophil α -Methylacrolein.

ren Temperaturen für gewöhnlich höher. Dies ist eine Folge des hohen Organisationsgrades von Anordnungen wie **8** und damit einhergehend einer beträchtlichen negativen Aktivierungsentropie (ΔS^\ddagger) für diesen bevorzugten Reaktionspfad. Aus der Beziehung $\Delta G^\ddagger = \Delta H - T\Delta S^\ddagger$ folgt damit eine niedrigere freie Aktivierungsenergie (ΔG^\ddagger) (Reaktionsbarriere) bei niedrigeren Temperaturen.

3. Diels-Alder-Reaktionen anderer α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen

Die Diels-Alder-Reaktion der 2-substituierten α,β -Enale 2-Methylacrolein und 2-Bromacrolein mit einer Auswahl von Dienen recht unterschiedlicher Reaktivität ergab in Gegenwart der protonierten Oxazaborolidinkatalysatoren **9A** und **9B** hohe Enantioselektivitäten (Tabelle 2).^[6] Die protonenaktivierten Oxazaborolidine **9A** und **9B** erwiesen sich außerdem als effektive Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen vieler anderer α,β -ungesättiger Carbonylverbindungen, darunter α,β -ungesättigte Ester, Lactone, Ketone und

Tabelle 2: Diels-Alder-Reaktionen von 1,3-Dienen mit 2-Methacrolein und 2-Bromacrolein mit der chiralen Lewis-Säure **9A** ($R=H$) oder **9B** ($R=Me$) als Katalysator (in CH_2Cl_2).

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

insbesondere Chinone.^[8] Die Ergebnisse orientierender Studien zur Addition von Cyclopentadien an einfache acyclische α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit **9A** und **9B** sind in Tabelle 3 zusammengefasst.^[8] Acrylat- und Crotonatester

Tabelle 3: Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit einfachen acyclischen Dienophilen mit der chiralen Lewis-Säure **9A** oder **9B** als Katalysator (in CH_2Cl_2).

| Dienophil R | 9 (Mol-%) | $T [\text{°C}]$, $t [\text{h}]$ | Produkt Ausbeute [%] (<i>endo</i> : <i>exo</i>) | <i>ee</i> [%] |
|---------------------------|------------------|----------------------------------|---|---------------|
| | | | | |
| Et | 9B (20) | -20, 2 | 99 (94:6) | 97 |
| OH | 9A (20) | -35, 1.5 | 99 (95:5) | 98 |
| OEt | 9A (20) | -20, 16 | 94 (97:3) | 98 |
| OEt | 9B (20) | -20, 16 | 96 (97:3) | >99 |
| | | | | |
| Et | 9A (20) | -20, 2 | 97 (69:31) | 65 |
| OEt | 9B (13) | +4, 72 | 46 (91:9) | >98 |
| OCH_2CF_3 | 9A (20) | -20, 16 | 93 (95:5) | >98 |

erweisen sich als zufriedenstellende Dienophile. Im Fall der weniger reaktiven Crotonatester empfiehlt sich die Verwendung der reaktiveren Trifluorethylester anstelle der Methyl- und Ethylester.

Unsere Experimente ergaben, dass die Diels-Alder-Addition des Dienophils an Acrylat- und Crotonatester mit der umgekehrten Seitenselektivität wie die Addition an die oben beschriebenen α,β -Enale verläuft (Tabelle 2). Der wahrscheinliche Grund für dieses unterschiedliche Verhalten trat in röntgenkristallographischen Analysen von Komplexen α,β -ungesättigter Ester und Enone mit BF_3 zu Tage. Demzufolge befindet sich eines der Fluoratome des BF_3 im Van-der-Waals-Kontaktabstand (2.67 Å) zum α -C-H-Proton, wie in den kristallinen Komplexen **10**, **11** und **12** zu erkennen ist (Abbildung 2). Diese Daten lassen den Schluss zu, dass die

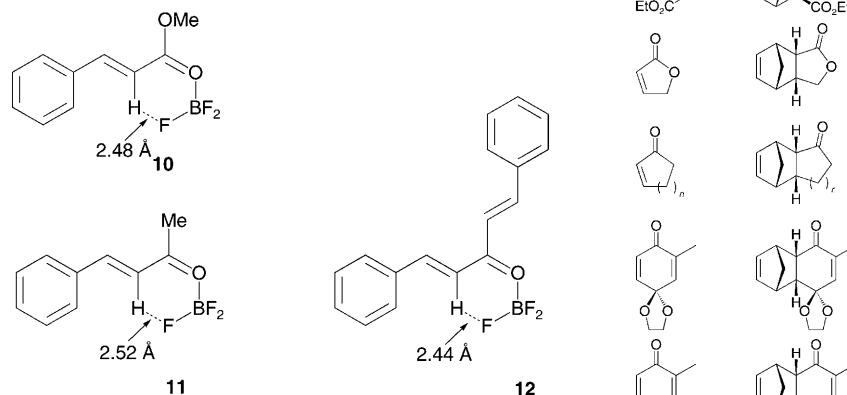


Abbildung 2: Röntgenkristallographisch ermittelte Abstände zwischen α -C-H und F in BF_3 -Komplexen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.

α,β -ungesättigten Enone und Ester, die über eine α -C-H-Gruppe verfügen, einen Vorübergangszustand (aktivierten Komplex) vom Typ **13** bilden (Abbildung 3). Es ist klar zu erkennen, dass die Seitenselektivität dieser Anordnung um-

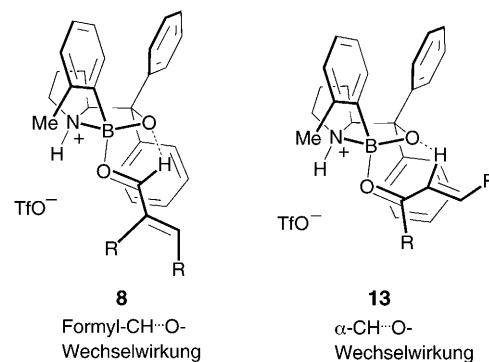


Abbildung 3: Unterschiedliche Modelle für die Komplexbildung von α,β -Enalen und anderen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit dem Katalysator **6**.

gekehrt zur entsprechenden Formyl-C-H/Ligand-Anordnung **8** ist, die zum Vergleich in Abbildung 3 gezeigt ist.

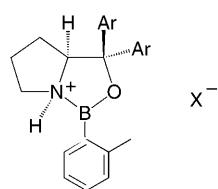
Tabelle 4 führt weitere Beispiele für die Reaktion von Cyclopentadien mit verschiedenen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auf. Die Resultate untermauern, dass die katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart von **9A** oder **9B** sowie auch der Bindungsmodus der Reaktion (α -CH-Ligand) allgemeingültig sind.^[8] Während

Tabelle 4: Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Dienophilen mit der chiralen Lewis-Säure **9A** oder **9B** als Katalysator (in CH_2Cl_2).

| Dienophil | Produkt | Kat. (Mol-%) | $T [\text{°C}]$, $t [\text{h}]$ | Ausb. [%] (<i>endo</i> : <i>exo</i>) | <i>ee</i> [%] |
|-----------|---------|----------------------|----------------------------------|--|---------------|
| | | 9A (20) | -95, 1 | 95 (8:92) | 94 |
| | | 9A (20) | -35, 1.5 | 99 | 98 |
| | | 9A (20) | -20, 36 | 99 (91:9) | 88 |
| | | 9B (20) | -20, 64 | 94 (93:7) | 90 |
| | | $n=1$ 9B (20) | -20, 14 | 99 (95:5) | 92 |
| | | $n=2$ 9A (20) | -20, 16 | 97 (91:9) | 93 |
| | | $n=2$ 9B (20) | -20, 15 | 98 (94:6) | 95 |
| | | $n=3$ 9B (20) | -20, 22 | 92 (97:3) | 93 |
| | | 9A (20) | -20, 1 | 33 (>98:2) | 84 |
| | | 9A (10) | -78, 1 | 80 (>98:2) | 92 |
| | | 9B (20) | -78, 1 | 91 (>98:2) | 71 |
| | | 9A (10) | -78, 1 | 98 (>98:2) | 92 |

die absolute Konfiguration des Produkts eines α,β -Enals (erster Eintrag in Tabelle 4) dem Bindungsmodell Formyl-CH \cdots O entspricht, werden alle übrigen Produkte gemäß dem α -CH \cdots O-Bindungsmodus wie in **13** gebildet. Die Umsetzungen dieser cyclischen α,β -Enone und Chinonmonoketale in katalytischen Diels-Alder-Reaktionen sind präparativ sehr nützlich, nicht nur wegen der guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten, sondern auch weil andere chirale Lewis-Säuren diese Substratklassen nicht aktivieren.

Ein anderes protisches Reagens, das zur Aktivierung von Oxazaborolidinen vom Typ **1** (Schema 1) verwendet werden kann, ist Triflimid, $(CF_3SO_2)_2NH$, dessen Säurestärke mit der von TfOH vergleichbar ist.^[9–11] Die Aktivierung von **1** mit Triflimid ergibt einen stabileren Katalysator als mit TfOH. Während die Oxazaborolidiniumtriflate **9A** und **9B** bei 4 °C oder darunter angewendet werden müssen, da sie bei höheren Temperaturen instabil werden, sind die entsprechenden Triflimide **14A** und **14B** (Abbildung 4) noch bei 25–40 °C hinreichend stabil und können bei diesen Temperaturen eingesetzt werden. Dies ist vor allem deshalb ein Vorteil, weil nun auch weniger reaktive Reaktionspartner leicht in Diels-



9A Ar = C₆H₅, X = CF₃SO₃
9B Ar = 3,5-Dimethylphenyl, X = CF₃SO₃
14A Ar = C₆H₅, X = (CF₃SO₂)₂N
14B Ar = 3,5-Dimethylphenyl, X = (CF₃SO₂)₂N

Abbildung 4. Durch Protonierung von Oxazaborolidinen mit Trifluormethansulfinsäure oder Triflimid gebildete Katalysatoren.

Tabelle 5: Vergleich von Triflat **9A** und Triflimid **14A** als Katalysatoren.

| R ¹ | R ² | X | Konz. | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------|---------------|------------------------------------|
| Me | Et | TfO | 0.25 | 4, 72 | 46, >98 (endo) (91:9) |
| Me | Et | Tf ₂ N | 0.25 | 20, 16 | 94, 97 (endo) (89:11) |
| Ph | CF ₃ CH ₂ | TfO | 1.0 | 4, 72 | 27, 95 (endo) (85:15), 94 (exo) |
| Ph | CF ₃ CH ₂ | Tf ₂ N | 1.0 | 20, 16 | 79, 93 (endo) (83:17), 96 (exo) |
| Ph ^[a] | CF ₃ CH ₂ | – | 0.25 | 20, 16 | 86, 0 (endo) (88:12), 0 (exo) |

[a] EtAlCl₂ (20 Mol-%) wurde als Lewis-Säure-Katalysator verwendet.

Alder-Reaktionen umgesetzt werden können und außerdem kürzere Reaktionszeiten möglich sind. Ein Vergleich von TfOH- und Triflimid-aktivierten Katalysatoren ist in Tabelle 5 zusammengestellt.^[10] Für die Reaktivität α,β -ungesättigter Ester in Gegenwart von **9A** oder **14A** haben wir folgende Reihung ermittelt: Acrylat > Crotonat > Cinnamat; außerdem ist bei gegebener Säure der Trifluoracetatester deutlich reaktiver als der Methyl- oder Ethylester.

In Tabelle 6 sind experimentelle Ergebnisse mit Ethylfumarat als Dienophil zusammengestellt. Die Daten zeigen,

Tabelle 6: Diels-Alder-Reaktionen von Diethylfumarat mit weniger reaktiven Dienen in Gegenwart von 20 Mol-% **14A** oder **14B** als Katalysator.

| Dien | Produkt | Kat. | Lsgm. | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] |
|----------------|---------|------------|--|---------------|---------------|
| Phenyl | | 14A | PhCH ₃ | –60, 2 | 99, >99 |
| Cyclohexadiene | | 14B | CH ₂ Cl ₂ | 20, 40 | 79, 88 |
| | | 14B | PhCH ₃ /CH ₂ Cl ₂ | 20, 16 | 92, 93 |
| Benzene | | 14B | CH ₂ Cl ₂ | 20, 40 | 80, 96 |
| | | 14A | PhCH ₃ | 20, 40 | 90, 98 |
| Isoprene | | 14B | PhCH ₃ | 20, 16 | 99, 98 |

Tabelle 7: Diels-Alder-Reaktionen von Trifluorethylacrylat mit weniger reaktiven Dienen in Gegenwart von 20 Mol-% **14A** oder **14B** als Katalysator.

| Dien | Produkt | Kat. | Lsgm. | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|----------|---------|------------|-------------------|---------------|-----------------------------|
| Phenyl | | 14A | PhCH ₃ | –60, 2 | 97, >99 (98:2) |
| Phenyl | | 14A | PhCH ₃ | 20, 40 | 81, 98 |
| Isoprene | | 14A | PhCH ₃ | 20, 16 | 98, 98 |
| Isoprene | | 14A | PhCH ₃ | 0, 8 | 99, 98 |
| Phenyl | | 14A | PhCH ₃ | 20, 40 | 78, 88 |
| Phenyl | | 14B | – | 20, 24 | 96, 95 |

dass die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion mit den Katalysatoren **14A** und **14B** auch mit weniger reaktiven Dienen wie Butadien bereitwillig abläuft.^[10] In ganz ähnlicher Weise kann auch Trifluorethylacrylat mit Dienen unterschiedlichster Reaktivität umgesetzt werden (Tabelle 7).

Diels-Alder-Reaktionen von cyclischen α,β -Enonen wie 2-Cyclopentenon und 2-Cyclohexenon mit weniger reaktiven Dienen verlaufen ebenfalls mit beträchtlich besseren Ausbeuten und Enantioselektivitäten, wenn Oxazaborolidiniumtriflimide anstelle von Oxazaborolidiniumtriflaten eingesetzt werden.^[10]

4. Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen

Chinone sind ausgezeichnete Reaktionspartner in Diels-Alder-Reaktionen und können mit verschiedensten Dienen umgesetzt werden.^[10] Ihre Reaktion ergeben oft ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Diese Faktoren machen die Diels-Alder-Reaktion von Chinonen zu einer bedeutsamen Methode für die Synthese von Naturstoffen und anderen komplexen Molekülen. Einige Umsetzungen von 2,5- und 2,3-Dimethylbenzochinonen mit verschiedenen Dienen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.^[10] In Anbetracht

Tabelle 8: Diels-Alder-Reaktionen von 2,5- und 2,3-Dimethylbenzochinon mit verschiedenen Dienen mit dem Katalysator **14A**.

| Dien | Produkt | Lsgm. | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] |
|------|---------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|
| | | | CH ₂ Cl ₂ | –95, 2 |
| | | | CH ₂ Cl ₂ | –95, 2 |
| | | | CH ₂ Cl ₂ | –78, 16 |
| | | | CH ₂ Cl ₂ | –78, 48 |
| | | PhCH ₃ | –20, 0.5 | 95, 70 |
| | | PhCH ₃ | –78, 0.5 | 94, 88 |
| | | CH ₂ Cl ₂ | –95, 2 | 99, 90 |
| | | PhCH ₃ | –78, 0.5 | 96, >99 |
| | | PhCH ₃ | –92, 2 | 80, >99 |
| | | CH ₂ Cl ₂ | –95, 2 | 98, >99 |

der hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten dieser Reaktionen begannen wir eine systematische Untersuchung weiterer Chinone, einschließlich tri-, di- und monosubstituierter Spezies. In Tabelle 9 sind Reaktionen des unsymmetrischen

Tabelle 9: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von trisubstituierten 1,4-Benzochinonen in Gegenwart von **14A** (0.2 Äquiv.) als Katalysator.

| | | | |
|--------|---------|---------------|---------------|
| | | | |
| Chinon | Produkt | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] |
| | | –78, 12 | 98, 99 |
| | | –78, 3 | 96, 97 |
| | | –78, 16 | 99, >99 |
| | | –50, 48 | 85, 95 |
| | | –60, 36 | 96, 91 |

Diens 2-Triisopropylsilyloxybutadien mit fünf trisubstituierten Chinonen zusammengestellt, wobei erneut die hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten auffallen.^[12] Darüber hinaus verlaufen die Reaktionen mit ausgezeichneter Regioselektivität, und alle Produkte sind mit dem in Tabelle 9 gezeigten Vorübergangszustand in Einklang. Für den Reaktionsverlauf können folgende Merkmale festgestellt werden: 1) Das Dien addiert an die weniger substituierte Doppelbindung; 2) das C(1)-Atom des Triisopropylsilyloxybutadiens ist nucleophilier als das C(4)-Atom, und im Übergangszustand bindet C(1) stärker an das Chinon als C(4) (konzertierter, asynchroner Reaktionspfad); 3) das C(1)-Atom addiert bevorzugt an dasjenige C-Atom des Chinons, das sich in β -Stellung zur katalysatorkoordinierten Carbonylgruppe befindet; 4) das Diels-Alder-Addukt entsteht durch eine suprafaciale *endo*-Addition an der sterisch nicht abgeschirmten Seite der α,β -Doppelbindung.^[12]

Hoch effiziente und enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von 2-Triisopropylsilyloxybutadien mit einer Serie von di- und monosubstituierten Chinonen sind in den Tabellen 10

Tabelle 10: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von 2,3- oder 2,6-disubstituierten 1,4-Benzochinonen mit 2-Triisopropylsilyloxy-1,3-butadien in Gegenwart von **14A** (0.2 Äquiv.) als Katalysator.

| Chinon | Produkt | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] |
|--------|---------|---------------|---------------|
| | | -78, 2 | 98, 97 |
| | | -95, 2 | 98, >99 |
| | | -78, 12 | 84, 90 |
| | | -50, 96 | 98, 92 |
| | | -78, 4 | 95, 91 |

und 11 zusammengestellt.^[12] Auch hier verlaufen die Reaktionen regioselektiv, falls mehrere Isomere möglich sind.

Anhand der in den Tabellen 8–11 zusammengefassten Ergebnisse haben wir die folgenden Merksätze aufgestellt, um den Verlauf von Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen mit dem Katalysator **14A** vorhersagen zu können:^[12]

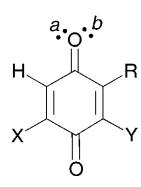


Abbildung 5.

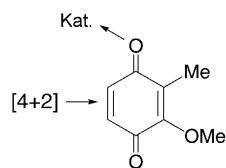


Abbildung 6.

substituierte Doppelbindungen, insbesondere wenn es sich um π -Elektronendonorsubstituenten handelt.

4) Bei monosubstituierten 1,4-Chinonen (oder bei *p*-Benzochinon selbst) koordiniert der Katalysator bevorzugt an

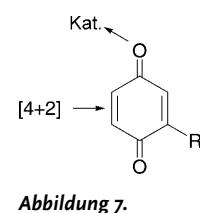
- Bei einem von C_α -H und C_α -R flankierten Chinon resultiert das Hauptprodukt aus der bevorzugten Koordination des Katalysators am einsamen Elektronenpaar an der C-H-Seite (*a*), da diese Stelle sterisch besser zugänglich ist als die C-R-Seite (*b*) (Abbildung 5).
- Der Katalysator koordiniert bevorzugt an das basischere der beiden 1,4-Sauerstoffatome des Chinons und lenkt so die Bildung des Diels-Alder-Addukts (Abbildung 6).
- Eine unsubstituierte Doppelbindung des Chinons (d.h. zwei Wasserstoffsubstituenten) verhält sich bei der Addition an 1,3-Diene reaktiver als ein- oder zweifach

Tabelle 11: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von unsubstituierten oder monosubstituierten 1,4-Benzochinonen mit 2-Triisopropylsilyloxy-1,3-butadien in Gegenwart von **14A** (0.2 Äquiv.) als Katalysator.

| Chinon | Produkt | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] |
|--------|---------|---------------|---------------|
| | | -78, 6 | 85, 88 |
| | | -78, 24 | 87, 94 |
| | | -78, 12 | 92, 91 |
| | | -78, 16 | 95, 91 |

die C=O-Gruppe in *syn*-Stellung zu denjenigen HC=CH-Einheit, die an der [4+2]-Cycloaddition teilnimmt (Abbildung 7).

- Das C(1)-Atom von 2-Triisopropylsilyloxy-1,3-butadien (**2**), das das nucleophilere Ende des Dien darstellt, kuppelt an das Kohlenstoffatom in β -Stellung zur katalysatorkoordinierten Carbonylgruppe, d.h. an das elektronophilere Kohlenstoffatom.
- Der günstigste dreidimensionale Übergangszustand entspricht einer *endo*-Anordnung zwischen dem Dien und dem katalysatorkoordinierten Chinon.



5. Diels-Alder-Reaktionen von $AlBr_3$ -aktivierten Oxazaborolidinen

Nach der Beobachtung, dass die protonenaktivierten Oxazaborolidine als hoch effiziente Katalysatoren wirken, begannen wir nochmals unseren ursprünglichen Ansatz zu erforschen, nämlich die Aktivierung von Oxazaborolidinen durch Lewis-Säuren. Die ursprünglich negativen Befunde für BF_3 , $SnCl_4$, $ZnCl_2$ und $MeAlCl_2$ bestätigten sich, aber trotz

der Unwirksamkeit dieser Reagentien untersuchten wir dann die löslichen und sehr starken Lewis-Säuren BBr_3 und AlBr_3 (letztere als kommerziell erhältliche 1.0 M Lösung in CH_2Br_2). Wir fanden, dass die Aktivierung durch AlBr_3 einen Komplex lieferte, der als Katalysator in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen ähnlich wirksam wie TfOH - und Tf_2NH -aktivierte Oxazaborolin war.^[13] Die Aktivierung durch BBr_3 war besser als mit den anderen genannten Lewis-Säuren, aber eindeutig weniger effektiv als mit AlBr_3 . Das AlBr_3 -aktivierte Oxazaborolidin ist im Temperaturbereich von -78°C bis -20°C in CH_2Cl_2 stabil. Sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ähnelt sehr

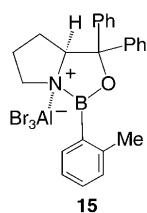


Abbildung 8.
Oxazaborolidin-
 AlBr_3 -Komplex.

den Spektren der protonenaktivierten Katalysatoren **9A** und **14A** und ist völlig im Einklang mit der Struktur **15** (Abbildung 8).^[13] Vergleiche ergeben, dass durch **15** katalysierte Diels-Alder-Reaktionen im Allgemeinen mit ähnlichen Ausbeuten und Enantioselektivitäten verlaufen wie mit den protonenaktivierten Oxazaborolidinen **9A** und **14A**. Ein Vorteil des AlBr_3 -aktivierten **15** ist, dass die Reaktion mit nur 4 Mol-% des Katalysators leicht abläuft, während **9A** und **14A** gewöhnlich in Mengen von 10 Mol-% einzusetzen sind (möglicherweise das Resultat einer geringeren Produktinhibierung).

Einige Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Dienophilen in Gegenwart von **15** als Katalysator sind in Tabelle 12 zusammengefasst.^[13] Ausgezeichnete Ergebnisse wurden auch bei Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen mit Cyclopentadien (Tabelle 13) und verschiedenen anderen Dienen (Tabelle 14) erhalten.^[13]

Tabelle 12: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Dienophilen in Gegenwart von 4 Mol-% des Katalysators **15** in CH_2Cl_2 .

| Dienophil | Produkt | $T [^\circ\text{C}]$, $t [\text{h}]$ | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|-----------|---------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | -78 , 2 ^[a] | 99, 93 (8:92) |
| | | -78 , 8 ^[a] | 98, 99 (97:3) |
| | | -78 , 6 ^[b] | 95, 98 |
| | | -40 , 1 ^[b] | 95, 92 (97:3) |
| | | -20 , 6 ^[b] | 99, 95 (94:6) |

[a] Die Reaktion wurde mit 0.5 M des Dienophils und 5 Äquivalenten Cyclopentadien ausgeführt. [b] Die Reaktion wurde mit 2.0 M des Dienophils und 5 Äquivalenten Cyclopentadien ausgeführt.

Tabelle 13: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Chinonen in Gegenwart von 4 Mol-% des Katalysators **15** in CH_2Cl_2 .^[a]

| Chinon | Produkt | $T [^\circ\text{C}]$, $t [\text{h}]$ | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|--------|---------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | -78 , 0.5 | 99, 99 |
| | | -78 , 2 | 99, 97 |
| | | -78 , 12 ^[b] | 97, 72 |
| | | -78 , 12 | 99, 88 |

[a] Die Reaktionen wurden mit 0.2 M des Dienophils und 5 Äquivalenten Cyclopentadien ausgeführt. [b] Als Lösungsmittel wurde Toluol verwendet.

Die in den Tabellen 12–14 zusammengefassten Daten und insbesondere die Verwendung von nur 4 Mol-% des Katalysators zeigen eindeutig den Wert der AlBr_3 -Aktivierung auf. Die Umsetzungen lassen sich bequem und reproduzierbar mit einer Lösung von AlBr_3 in CH_2Br_2 ausführen. Wir erwarten, dass weitaus mehr als die hier aufgeführten Substrate eingesetzt werden können, z.B. auch weniger reaktive Diene und Heterodiene wie Furan.^[13]

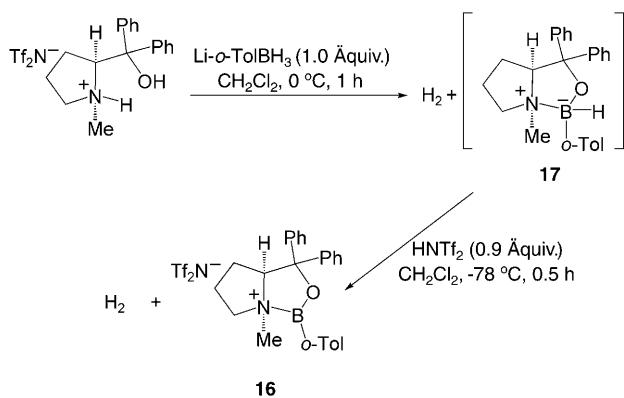
6. Enantioselektive Katalyse durch Lewis-saure *N*-Methyloxazaborolidinium-Kationen

Ein weiterer Typ einer chiralen Lewis-Säure mit dem Oxazaborolidinmotiv ist das *N*-methylierte Oxazaborolidiniumkation **16** (siehe Schema 4). Die naheliegendste Methode zur Erzeugung dieses Kations, die direkte Methylierung des entsprechenden Oxazaborolidins **1**, erwies sich als nicht gangbar, vermutlich wegen der sehr niedrigen Basizität von **1**. Selbst die stärksten verfügbaren Methylierungsmittel, $\text{MeO-SO}_2\text{CF}_3$ und $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, konnten **1** nicht in **16** überführen. Die erfolgreiche Bildung von **16** gelang hingegen mit der zweistufigen Eintopfsequenz, die in Schema 4 gezeigt ist.^[14] Das aus (*S*)-1,1-Diphenylpyrrolidinmethanol und Triflimid in CH_2Cl_2 erzeugte Salz wurde mit 1 Äquivalent Lithium-*o*-tolylborhydrid behandelt, und das entstehende cyclische dipolare Ion **17** wurde mit etwas weniger als 1 Äquivalent Triflimid zum Kation **16** umgesetzt.^[14] Diese Synthese ist interessant, weil sie so verschieden zu den Methoden ist, die zur Bildung der Katalysatoren **9A** und **14A** oder **15** verwendet wurden, die von vorab erzeugtem Oxazaborolidin ausgehen. Die Triebkraft für die Bildung des Bor-haltigen Rings und des stark Lewis-sauren Katalysators **16** ist eindeutig die Entstehung des hochstabilen Beiprodukts H_2 und dessen Austreibung als Gas aus dem Reaktionsgemisch.

Tabelle 14: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen verschiedener Diene und Dienophile in Gegenwart von 4 Mol-% des Katalysators **15**.

| Dienophil | Produkt | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|-----------|---------|------------------------|--------------------------|
| | | -78, 16 ^[a] | 95, 99 |
| | | -78, 16 ^[a] | 97, 96 |
| | | -78, 16 ^[b] | 99, 97 |
| | | -20, 16 ^[c] | 98, 91 |
| | | -20, 48 ^[d] | 71, 97 |
| | | -78, 16 ^[a] | 99, 84 |
| | | -78, 1 ^[e] | 99, 99 |
| | | -78, 16 ^[e] | 99, 96 |
| | | -78, 12 ^[f] | 99, 99 |

[a] Die Reaktion wurde mit 0.2 M des Dienophils in CH_2Cl_2 und 5 Äquivalenten des Dienos ausgeführt. [b] 0.5 M Dienophil in CH_2Cl_2 . [c] 1.0 M Dienophil in CH_2Cl_2 . [d] Die Reaktion wurde ohne Lösungsmittel mit 3 Äquivalenten des Dienos ausgeführt. [e] 0.3 M Dienophil in Toluol und 1.5 Äquivalente des Dienos. [f] 2 Äquivalente des Dienos wurden eingesetzt.



Schema 4. Synthese des Katalysators **16**.

Das *N*-Methyloxazaborolidinium-Kation **16** ist ein ausgezeichneter chiraler Katalysator, wie die in Tabelle 15 gezeigten Testreaktionen mit Cyclopentadien belegen.^[14]

Tabelle 15: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit verschiedenen Dienophilen mit dem Katalysator **16**.^[a]

| Dienophil | Produkt | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
|-----------|---------|-----------------------|--------------------------|
| | | -78, 1.5 | 99, 97 (97:3) |
| | | -60, 8 | 99, 96 |
| | | -50, 8 | 99, 92 (96:4) |
| | | -78, 1.5 | 96, 90 (10:90) |
| | | -78, 1 ^[b] | 97, 98 |

[a] Die Reaktionen wurden mit 0.25 M des Dienophils in CH_2Cl_2 und 10 Mol-% **16** ausgeführt. [b] Die Reaktion wurde mit 0.20 M des Dienophils ausgeführt.

Tabelle 16: Vergleichende Studien von [4+2]-Cycloadditionen mit den Katalysatoren **16** und **15**.

| Produkt | Kat. 16 | | Kat. 15 | |
|---------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) | T [°C], t [h] | Ausb., ee [%] (endo:exo) |
| | -78, 4 ^[a] | 95, 96 | -78, 16 ^[b] | 99, 96 |
| | -78, 16 ^[c] | 97, 84 | -78, 16 ^[b] | 99, 84 |
| | -78, 4 ^[a] | 83, 96 | -78, 2 ^[a] | 90, 12 |
| | -78, 2.5 ^[a] | 87, 98 | -78, 2 ^[a] | 87, 84 |
| | -78, 2.5 ^[a] | 90, 98 | -78, 0.5 ^[a] | 95, 98 |
| | 23, 24 ^[a,d] | 98, 82 (99) ^[e] | -20, 48 ^[a] | 50, 75 |

[a] 20 Mol-% Katalysator. [b] 4 Mol-% Katalysator. [c] 10 Mol-% Katalysator. [d] Hergestellt mit dem *R*-Enantiomer. [e] Nach einfacher Umkristallisation.

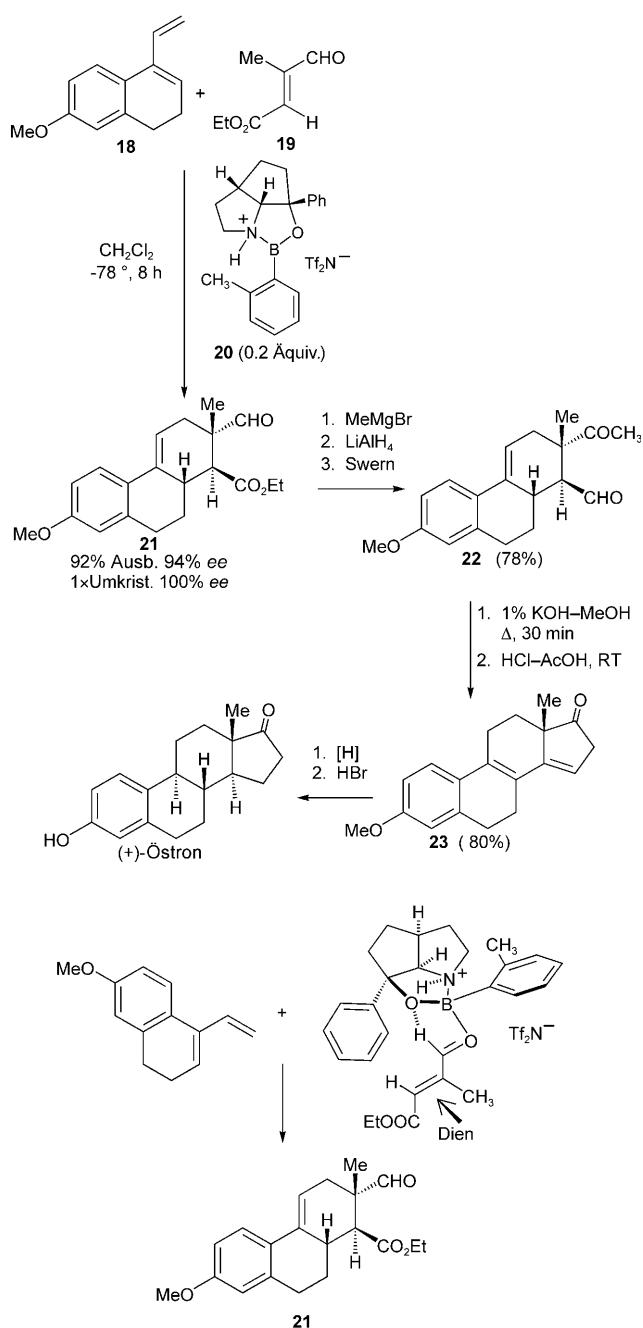
Wir haben den Katalysator **16** mit dem AlBr_3 -aktivierten Oxazaborolidin **15** in Diels-Alder-Reaktionen verschiedener Diene und Dienophile verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengestellt. Vom *N*-Methyl-Katalysator **16** werden höhere Konzentrationen benötigt, um vernünftige Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen (10 Mol-% gegenüber 4 Mol-% des *N*- AlBr_3 -Katalysators), die Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind aber ähnlich. Die Katalysatoren **9A**, **14A** und **16** erzeugen jeweils dieselben Enantiomere und scheinen prinzipiell über denselben Mechanismus zu agieren.

7. Anwendung chiraler kationischer Oxazaborolidinium-Katalysatoren in der enantioselektiven Synthese

Kationische chirale Oxazaborolidine haben sich als extrem nützliche und vielseitige Katalysatoren für die Synthese vieler biologisch interessanter, komplexer Moleküle erwiesen. Einige Beispiele solcher Umsetzungen werden in diesem Abschnitt vorgestellt. Die neuen Katalysatoren ermöglichen enantioselektive Synthesen, die bis dato nicht durchführbar waren, und dies mit vorhersagbaren Katalysemechanismen. Dies ermöglicht die gezielte retrosynthetische Planung enantioselektiver Synthesen sowie auch die gezielte Auswahl des passenden Enantiomers des Oxazaborolidins.

7.1. Neue Synthesen von Östron

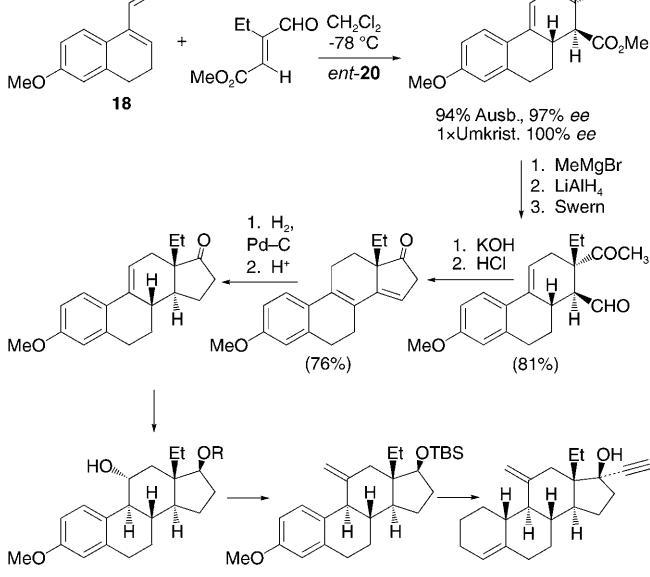
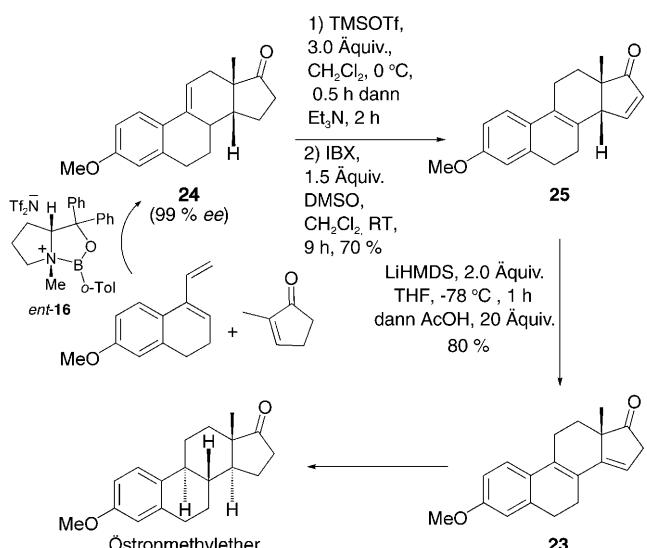
Wir haben zwei enantioselektive Routen für die Synthese von Östron entwickelt, die in der ersten Synthesestufe kationische Oxazaborolidine als Katalysatoren in Diels-Alder-Reaktionen zur Einrichtung diastereomerkontrollierter Stereozentren nutzen. Im ersten dieser Ansätze,^[15] der in Schema 5 skizziert ist, wurde das Dane'sche Dien **18**^[16] mit dem Dienophil **19** in einer Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart des Katalysators **20** in 92 % Ausbeute und 94% ee zum Addukt **21** umgesetzt (100 % ee nach einfacher Umkristallisation). Wie aus dem mechanistischen Modell zu erwarten ist, verhält sich der Katalysator **20**, der leicht durch enantioselektive Synthese zugänglich ist,^[15] ganz analog wie das Enantiomer (*ent*-**9A**) des von (*S*)-Prolin abgeleiteten Katalysators **9A**. Nach unserer Erfahrung sind die Katalysatoren *ent*-**9A** und **20** gegenseitig austauschbar. Das tricyclische Addukt wurde in drei ergiebigen Stufen in den Ketoaldehyd **22** überführt, der unter Addition/Isomerisierung das tetracyclische Dienon **23** bildete. (+)-Östron ist aus **22** in einer Eintopfprozedur in hoher Ausbeute erhältlich.^[17] Die zweite Route zum (+)-Östron, die noch kürzer ist, wird in Schema 6 zusammengefasst. Die Reaktion des Dane'schen Dien (**18**) mit 2-Methyl-2-cyclopentenon in Gegenwart des *N*-Methyl-oxazaborolidinium-Kations *ent*-**16** lieferte das Diels-Alder-Addukt **24** in 82 % Ausbeute und 98 % ee (99 % ee nach einfacher Umkristallisation). Das Keton **24** wurde in das entsprechende α,β -Enon **25** überführt, das dann zum Dienon **23**, der oben beschriebenen Zwischenstufe in der Synthese von (+)-Östron, isomerisierte.



Schema 5. Enantioselektive Synthese von (+)-Östron aus dem Dane-schen Dien (**18**).

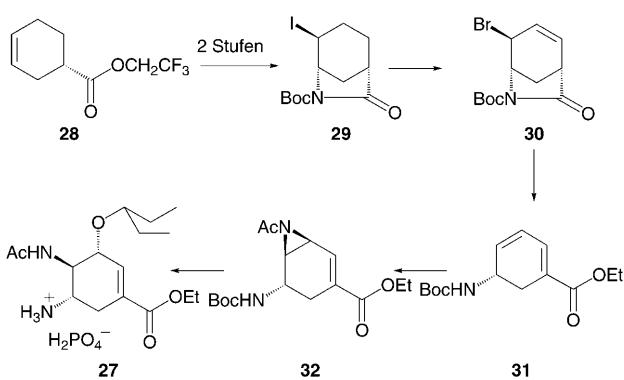
7.2. Enantioselektive Synthese von Desogestrel

Die industrielle Herstellung des oralen Kontrazeptivums Desogestrel (**26**) basiert gegenwärtig auf einer Totalsynthese- seprozedur. Eine kürzere, einfachere Route zu **26** wurde entwickelt, die als ersten Reaktionsschritt eine ähnliche Diels-Alder-Reaktion wie für die Synthese von (+)-Östron nutzt (siehe Abschnitt 7.1 und Schema 6). Die gesamte Umsetzung ist in Schema 7 zusammengefasst.^[15]



7.3. Enantioselektive Synthese des oralen Grippewirkstoffs Oseltamivir

Die industrielle Herstellung des Grippemedikaments Oseltamivir (Tamiflu) (**27**) geht von Shikimisäure oder Chinäsäure aus und verläuft über eine längliche Route, die potenziell gefährliche säurehaltige Reagenzien und Zwischenstufen einschließt.^[18] Eine kürzere und einfachere Route ist beschrieben worden, die das aus 1,3-Butadien und Trifluorethylacrylat in Gegenwart des Katalysators *ent*-**14A** erzeugte Diels-Alder-Addukt verwendet (10 Mol-%, 23 °C, 97 % Ausbeute, > 97 % ee).^[19] Der Reaktionsweg zu **27** ist in

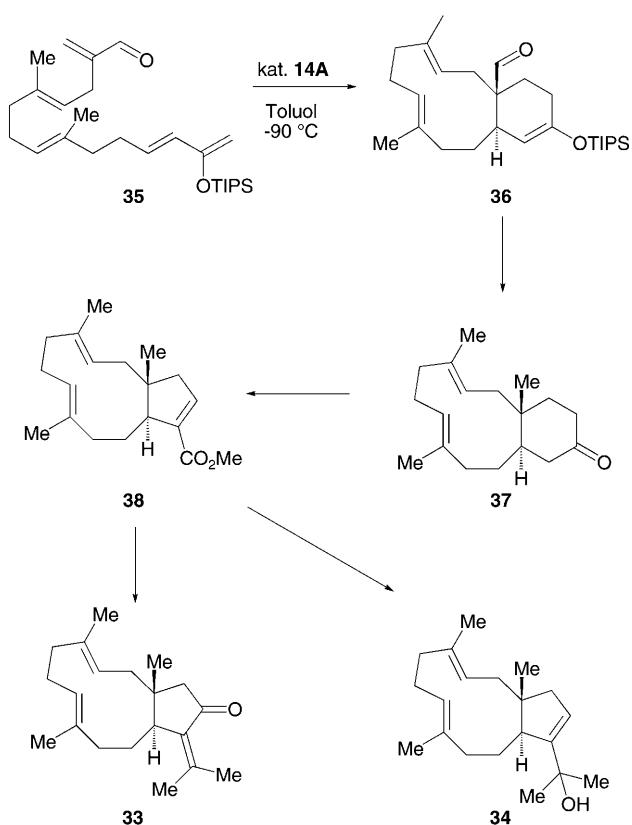


Schema 8 zusammengefasst. Der chirale Trifluorethylester **28** wurde in das Iodlactam **29** umgewandelt,^[19,20] das unter Eliminierung von HI und allylischer Bromierung das Bromlactam **30** in hoher Ausbeute lieferte, das dann mit ethanolischer Base weiter in den Dienester **31** überführt wurde. Bromamidierung^[19,21] von **31** und Behandlung mit Base ergaben den Aziridinester **32**, aus dem Oseltamivir in zwei Stufen in ca. 30 % Gesamtausbeute erhalten wurde.

7.4. Synthese von Dolabellanen und intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen

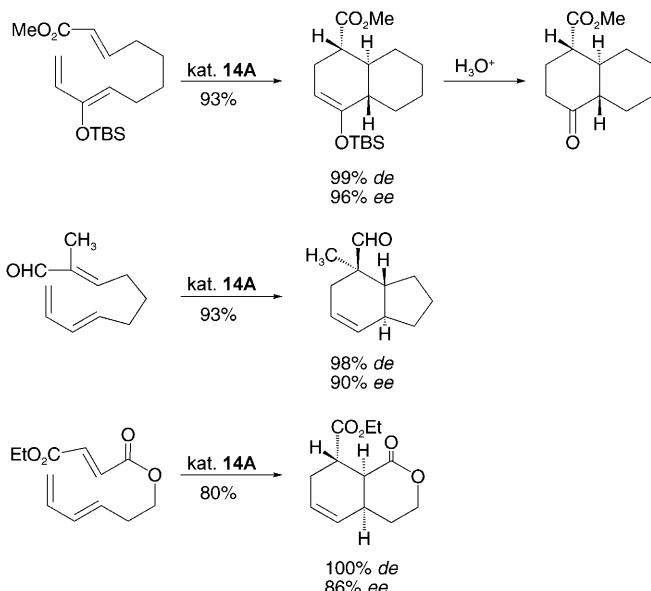
Die intramolekulare Variante der Diels-Alder-Reaktion ist eine außerordentlich leistungsfähige Synthesemethode. Kationische chirale Oxazaborolidine können als effektive Reagenzien für die Katalyse und Steuerung des absoluten stereochemischen Verlaufs dieser Bicyclisierungsreaktionen dienen. Ein neuartiges Beispiel ist die Anwendung des Katalysators **14A** in der Synthese von Verbindungen der Dolabellan-Familie, einer Klasse von marinen Naturstoffen. Zu den hergestellten Derivaten gehören Dolabellatrienon (**33**) und Dolabellatrien (**34**) (Schema 9).^[22,23] Das leicht zugängliche, fünffach ungesättigte α,β -Enal **35** ging eine interne Diels-Alder-Reaktion ein, wenn es bei -90 °C langsam einer Lösung des Triflimids von Kation **14A** in Toluol zugesetzt wurde. Damit wurde der benötigte bicyclische Aldehyd **36** in 72 % Ausbeute und 90 % ee erhalten (Schema 9). Diese Bicyclisierungsreaktion ist aus mehreren Gründen bemerkenswert: 1) Sie ist hoch diastereo- und enantioselektiv; 2) sie erzeugt auf effiziente Weise einen elfgliedrigen sowie einen sechsgliedrigen Ring; 3) es gibt nur wenige wirkungsvolle Methoden zum Aufbau elfgliedriger Ringe; 4) die Bicyclisierungsreaktion versagte mit mehreren achiralen starken Lewis-Säuren, einschließlich Me_2AlCl , MeAlCl_2 , EtAlCl_2 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.^[22] Nach einfacher Ringkontraktion (6 → 5) und der Einführung von Substituenten und funktionellen Gruppen führte die Syntheseroute direkt zu den Zielstrukturen **33** und **34**.^[22]

Eine ganze Reihe von enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen wurde mit dem Triflimid-Katalysator **14A** ausgeführt, um die Bandbreite der Reaktion auszutesten.^[24]



Schema 9. Synthese von Dolabellatrien und anderen Dolabellanen.

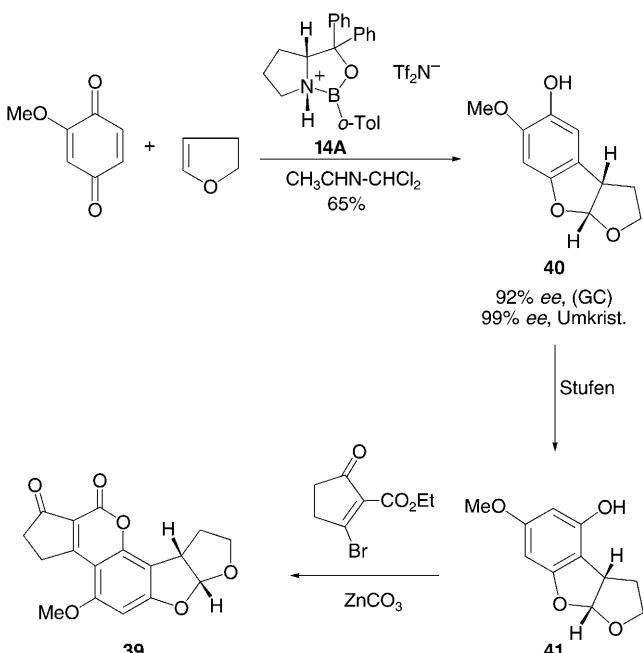
Einige repräsentative Reaktionen sind in Schema 10 gezeigt. Es gibt zahlreiche weitere Anwendungen von Oxazaborolidinium-Kationen in Bicyclisierungsreaktionen, deren nähere Untersuchung lohnenswert erscheint.



Schema 10. Drei Beispiele von intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit dem Triflimid-Katalysator 14A.

7.5. Synthese von Aflatoxin B₂. Katalytische [3+2]-Cycloaddition

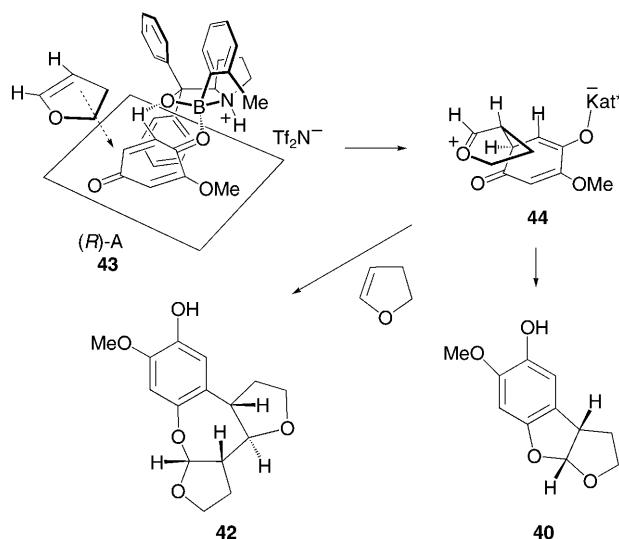
Nach den sehr positiven Ergebnissen, die mit den chiralen Oxazaborolidinium-Kationen als Katalysatoren in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen erzielt wurden, unternahmen wir weiterführende Studien zur Anwendung dieser Spezies in [3+2]-Cycloadditionen.^[25] Dass solche Reaktionen möglich sind, zeigte sich im Rahmen einer einfachen enantioselektiven Synthese des mikrobiellen Toxins Aflatoxin B₂ (**39**).^[26,27] Der Reaktionsweg ist in Schema 11 skizziert. Nach



Schema 11. Enantioselektive Synthese von Aflatoxin B₂.

Zusatz von 2,3-Dihydrofuran (etwas über 1 Äquiv.) zu einer Lösung des Triflimid-Katalysators **14A** und 2-Methoxy-1,4-benzochinon in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ und CH₃CN bei -78 °C und nachfolgender Reaktion bei -78 °C bis 0 °C wurde das [3+2]-Cycloaddukt **40** in 65 % Ausbeute erhalten. Dieses wurde in mehreren Schritten in das isomere Phenol **41** überführt, das durch Kondensation mit 2-Ethoxycarbonyl-3-brom-2-cyclopentenon das Aflatoxin B₂ (**39**) lieferte (Schema 11). Es handelt sich um die bei weitem kürzeste Route zum Aflatoxin B₂, die bisher beschrieben wurde.

Ein einfaches Abfangexperiment lieferte starke Hinweise, dass die zum Addukt **40** führende [3+2]-Cycloaddition ein zweistufiger Prozess ist. Wenn die [3+2]-Cycloaddition mit einem zehnfachen Überschuss des 2,3-Dihydrofurans gegenüber dem 2-Methoxybenzochinon ausgeführt wurde, blieb die Bildung des Cycloaddukts **40** aus. Stattdessen entstand ein neues Produkt in ungefähr gleichen Mengen, das durch Röntgenstrukturanalyse unzweifelhaft als **42** identifiziert wurde (siehe Schema 12). Da es wahrscheinlich ist, dass **42** durch Abfangen der Zwischenstufe **44** gebildet wird, wurde ein Reaktionsweg für die Bildung von **42** vorgeschlagen, der die intermediente Beteiligung von **44** einschließt. Es ist sinn-

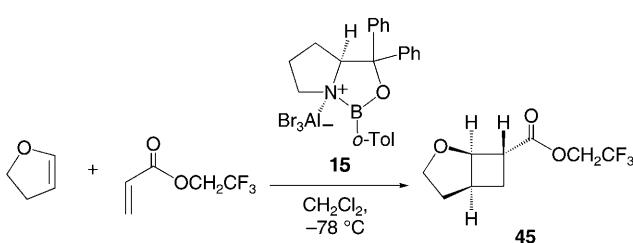


Schema 12. Reaktionswege zur Bildung der Addukte **40** und **42** aus 2,3-Dihydrofuran, 2-Methoxybenzochinon und dem Katalysator **14A**.

voll anzunehmen, dass sowohl das 1:1-Cycloaddukt **40** als auch das 2:1-Addukt **42** über den Vorübergangszustand **43** und die Zwischenstufe **44** entstehen.^[27]

7.6. Enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen

Der vorige Abschnitt beschreibt einen Prozess für die enantioselektive [3+2]-Cycloaddition unter Beteiligung des elektronenreichen Vinylthers 2,3-Dihydrofuran mit dem Triflimid **8A** als chiralem Katalysator. Es wurde gemutmaßt, dass Vinylther in Gegenwart des gleichen Katalysators auch an enantioselektiven [2+2]-Cycloadditionen teilnehmen könnten. Ein solches Resultat wurde erstmals bei der Testreaktion von 2,3-Dihydrofuran mit Trifluorethylacrylat in Gegenwart einer katalytischen Menge des AlBr₃-aktivierten Oxazaborolidins **15** erzielt (Schema 13).^[29] Das Cycloaddukt



Schema 13. Bildung des bicyclischen Esters **45**.

45 wurde in 87 % Ausbeute erhalten (mit > 99 % Diastereoselektivität und 99 % Enantioselektivität), und seine gezeigte absolute Konfiguration wurde durch chemische Korrelation mit einer bekannten chiralen Verbindung bestätigt. Ähnliche enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen geht Trifluorethylacrylat mit Silylenolether-Derivaten von Ketonen ein. Eine Serie von Reaktionen cyclischer Vinyloxysilane mit Trifluorethylacrylat und dem AlBr₃-aktivierten Katalysator

15 ist in Tabelle 17 zusammengefasst.^[29,30] Die Strukturen und Konfigurationen der Addukte wurden experimentell ermittelt. Bemerkenswertweise ist in diesen [2+2]-Cycloadditionen

Tabelle 17: Enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen von Trifluorethylacrylat an Enolether mit 10 Mol-% **15** als Katalysator in CH₂Cl₂ bei -78 °C.

| Enolether | Produkt | t [h] | Ausb. [%] | ee [%] |
|-------------------------|---------|-------|------------|--------|
| Cyclopenten | exo | 3 | 87 (1:>99) | 99 |
| Phenylcyclohexene OTBS | endo | 6 | 97 (82:18) | 92 |
| Phenylcyclohexene OTIPS | endo | 12 | 99 (97:3) | 92 |
| Cycloheptene OTIPS | endo | 6 | 99 (99:1) | 99 |
| Cyclopentene OTBS | exo | 0.5 | 99 (1:99) | 98 |
| Cyclohexene OTBS | exo | 16 | 99 (10:90) | 98 |
| Cyclohexene OTBS | endo | 4 | 91 (96:4) | 98 |

der AlBr₃-aktivierte Katalysator **15** effizienter als der Triflimid-aktivierte Katalysator **14A**. Interessant ist auch, dass die bevorzugte Geometrie, d.h. *endo*- oder *exo*-Stellung des COOCH₂CF₃-Substituenten, mit dem Vinylthersubstrat variiert. Es wurde vorgeschlagen, dass alle in Tabelle 17 enthaltenen Reaktionen über nicht-konzertierte, zweistufige Prozesse ausgehend von dem Komplex **46** über den Vorübergangszustand **47** verlaufen (Abbildung 9). Ein solcher Reaktionsweg kann die uneinheitlichen Stereoselektivitäten der in Tabelle 17 gezeigten Produkte erklären.

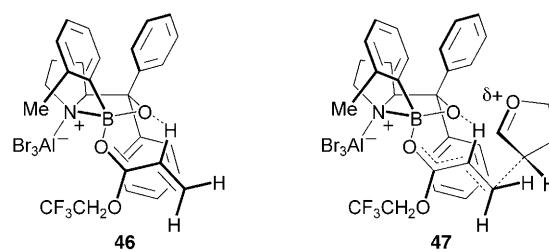
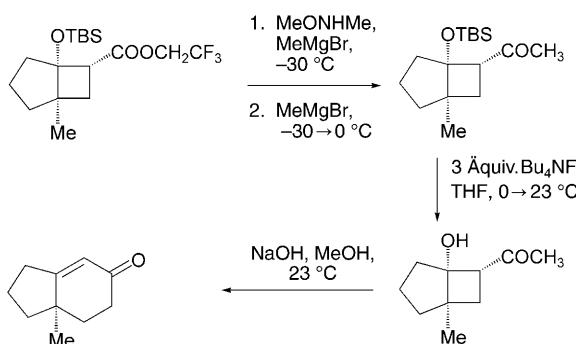


Abbildung 9. Zwischenstufen in einer [2+2]-Cycloaddition.

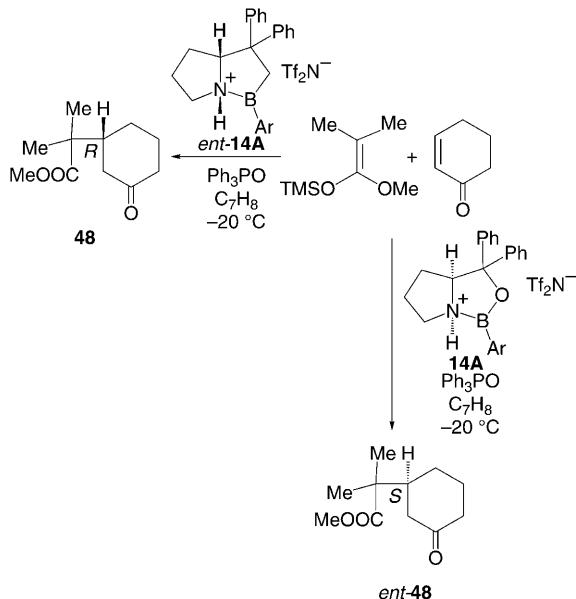
Die in Tabelle 17 aufgeführten [2+2]-Cycloaddukte können als chirale Synthesezwischenstufen von Nutzen sein. Ein Beispiel für eine solche Anwendung ist die in Schema 14 skizzierte Synthese eines chiralen anellierten α,β -Enons.



Schema 14. Umwandlung eines chiralen [2+2]-Cycloaddukts in ein chirales bicyclisches α,β -Enon.

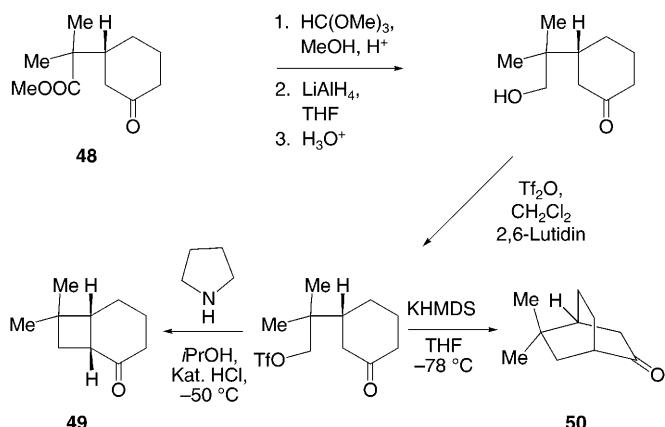
7.7. Enantioselektive Michael-Addition an α,β -ungesättigte Enone

Die Umsetzung von α,β -Enonen mit von Estern abgeleiteten Silylenolethern in Gegenwart protonenaktivierter chiraler Oxazaborolidine folgt nicht dem im vorigen Abschnitt beschriebenen Reaktionsweg der [2+2]-Cycloaddition, sondern läuft als Michael-Addition ab. Ein Beispiel für eine solche Reaktion, die Umsetzung von 2-Cyclohexanon mit dem Trimethylsilylenolether von Methylisobutyrat, ist in Schema 15 gezeigt.^[31] Die Reaktion verläuft effizient (91 % Ausbeute) und mit einer Enantioselektivität von 20:1, wenn eine kleine Menge Triphenylphosphinanoxid zum Auffangen des entstehenden Me_3Si^+ eingesetzt wird.^[32] Das Michael-Addukt **48** konnte entweder in das anellierte bicyclische



Schema 15. Enantioselektive Michael-Addition an 2-Cyclohexenon.

Produkt **49** oder in das verbrückte Isomer **50** überführt werden (Schema 16).^[31] Das chirale [4.2.0]-Bicyclooctanon **49** ist eine Zwischenstufe in der enantioselektiven Synthese des ungewöhnlichen Sesquiterpenes β -Caryophyllen.^[33]

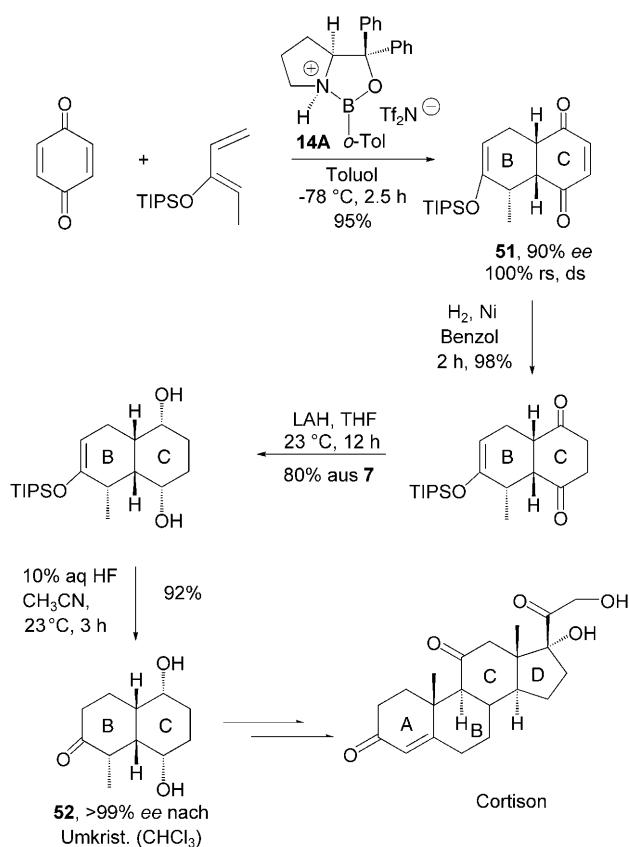


Schema 16. Synthese von chiralen anellierten oder verbrückten Ketonen ausgehend von einem Michael-Addukt.

Vertiefende Studien haben gezeigt, dass die enantioselektive Oxazaborolidinium-vermittelte Michael-Addition auf eine Bandbreite verschiedener α,β -ungesättigter Carboonylverbindungen angewendet werden kann.^[31]

7.8. Umwandlung klassischer Synthesen racemischer Naturstoffe in enantioselektive Synthesen

Durch die Verwendung von chiralen Oxazaborolidinium-Kationen ist es gelungen, viele Naturstoffsynthesen aus der Zeit zwischen 1950 und 2000, die ihre Produkte lediglich in racemischer Form liefert haben, in enantioselektive Routen zu verwandeln, die den modernsten Standards der Synthesechemie genügen.^[34] Viele der älteren Synthesen begannen mit einer Reaktion zweier achiraler Diels-Alder-Komponenten, die ein racemisches Addukt ergaben. Durch diese Vorgehensweise erhielt man zwar nützliche Molekülgerüste für die weiteren Umsetzungen hin zur Zielstruktur, allerdings war in einer späteren Stufe der Synthese immer ein Trennschritt erforderlich, um das enantiomerenreine Produkt zu gewinnen. Die in solchen Situationen vorteilhafte Verwendung von chiralen Oxazaborolidinium-Katalysatoren kann am Beispiel der Totalsynthese von Cortison/Cortisol und insbesondere der eleganten Synthese von Sarett und Mitarbeitern bei Merck Co. (USA) veranschaulicht werden.^[35] Die modifizierte Variante^[34] der Sarett-Merck-Synthese ist in Schema 17 skizziert. Die Sarett-Merck-Synthese wurde unter anderem deshalb nie kommerzialisiert, weil die Enantiomerentrennung schwierig war und erst auf der (späteren) Stufe eines fortgeschrittenen tricyclischen Intermediats erreicht werden konnte. Unter Verwendung des chiralen Katalysators **14A** wird das chirale Diels-Alder-Addukt **51** hingegen leicht in der benötigten Absolutkonfi-



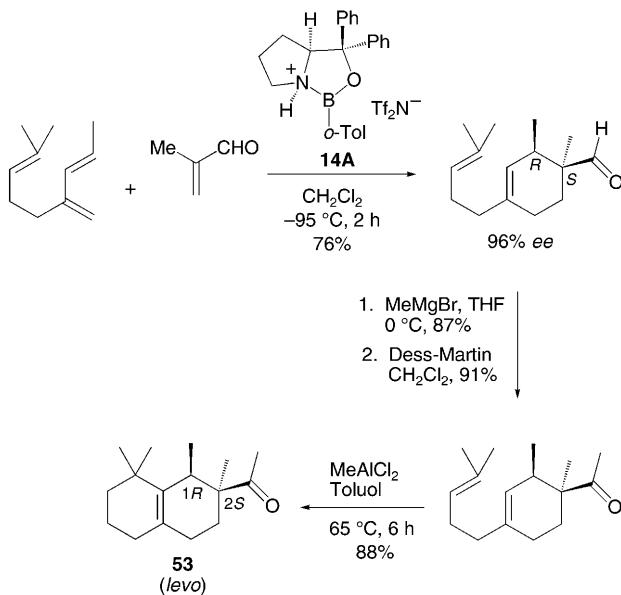
guration mit einer Enantioselektivität von 20:1 erhalten. Eine einfache Umkristallisation der Zwischenstufe **52** liefert die enantiomerenreine Verbindung.

In ganz ähnlicher Weise gelangen uns^[34] moderne enantioselektive Varianten von Kendes Totalsynthese des Alkaloids Dendrobin,^[36] von Eschenmosers photochemischer Route zum Vitamin B₁₂,^[37] von Chu-Moyers/Danishefskys Synthese von Mirocin C^[38] und von Mehtas allgemeinem Ansatz zur Trichinansynthese.^[39]

7.9. Andere Anwendungen

Die Anwendung des chiralen Triflimid-aktivierten Katalysators **14A** ermöglichte die erste enantioselektive Synthese der holzigen Geruchsstoffe Georgyon (**53**) und Arboron (**54**) sowie die Zuordnung ihrer absoluten Konfigurationen (Abbildung 10).^[40] Die Synthese von Georgyon (linksdrehende

Form) ist in Schema 18 gezeigt. Interessant ist, dass das Enantiomer von **53** einen schweißigen, metallischen Geruch hat. Arboron (**54**) hat wie Georgyon (**53**) einen starken

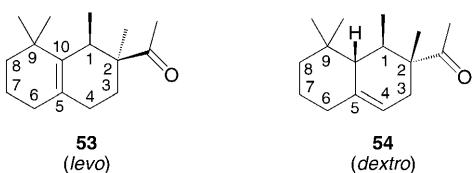


Holzgeruch, sein Enantiomer ist aber praktisch geruchslos. Diese und weitere Daten lieferten neue Einblicke in die chemische Beschaffenheit der Bindungsstelle des olfaktorischen Rezeptors für holzige Geruchsmoleküle.^[40]

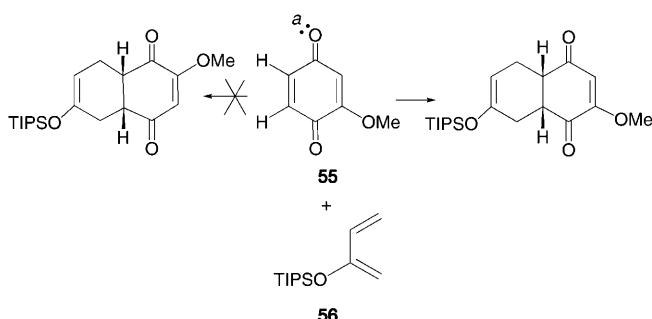
Das chirale Oxazaborolidinium-Kation **14A** wurde auch in der enantioselektiven Cyanosilylierung von Aldehyden^[41] und Methylketonen^[42] angewendet.

7.10. Mechanistische Aspekte der enantioselektiven Katalyse der Diels-Alder-Reaktion durch chirale Oxazaborolidinium-Ionen

In Abschnitt 3 dieses Aufsatzes haben wir festgestellt, dass die Seitenselektivität der Oxazaborolidinium-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen vom Strukturtyp des Dienophils abhängt. Bei 2-substituierten α,β -Enalen führt die Formyl-CH \cdots O-Wasserstoffbrücke im Katalysator-Dienophil-Komplex zu einem bevorzugten Reaktionspfad über die Zwischenstufe **8**, während bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen, die über eine α -C-H-Bindung verfügen (z.B. Ester, Lactone, Ketone, Chinone), eine α -CH \cdots O-Wasserstoffbrücke die Reaktion über die Zwischenstufe **13** lenkt (siehe Abbildung 3). Dieses mechanistische Prinzip ist im Einklang mit allen hier zusammengefassten Ergebnissen, und es scheint verlässliche Vorhersagen von Reaktionsverläufen zu gestatten. Bei Benzochinonen als Dienophilen sind es dagegen andere Faktoren, die den Reaktionsverlauf bestimmen. Am Beispiel der Reaktion von 2-Methoxy-1,4-benzochinon (**55**) mit 2-Triisopropylsilyloxybutadien (**56**) treten zwei Befunde deutlich hervor: 1) Es findet eine bevorzugte



Reaktion an der 5,6-Doppelbindung statt (klar begünstigt, weil so die hoch stabilisierte β -Methoxy- α,β -enon-Untereinheit intakt bleibt). 2) Der Katalysator koordiniert bevorzugt am einsamen Elektronenpaar *a* des Chinons, das sich an der basischeren der beiden Carbonylgruppen in **55** befindet (siehe Schema 19).^[43]



Schema 19. Oxazaborolidinium-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von **55** mit **56**.

Diese und weitere Daten zur Regioselektivität von Diels-Alder-Reaktionen mit Chinonen und unsymmetrischen Dienen ergeben, dass derjenige Reaktionsweg stark bevorzugt ist, bei dem der Katalysator an das *basischere* der beiden Carbonylsauerstoffatome des Chinons bindet.

Ganz im Gegensatz zu den bei Chinonen gefundenen Selektivitäten ist das *weniger basische* Trifluorethylacrylat reaktiver als das basischere Methylacrylat.^[43]

Wir glauben, dass die einfachste Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten mit der Synchronität der Cycloaddition zusammenhängt. In dem Spektrum von Übergangszuständen (TS), die in einer Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktion auftreten können, gibt es im Prinzip zwei Extremfälle. Der eine Fall (Reaktion A) ist der perfekt synchrone TS, bei dem die beiden neuen C-C-Bindungen des entstehenden Rings zum gleichen Ausmaß gebildet werden (Struktur **TS A** in Abbildung 11). Der andere Extremfall

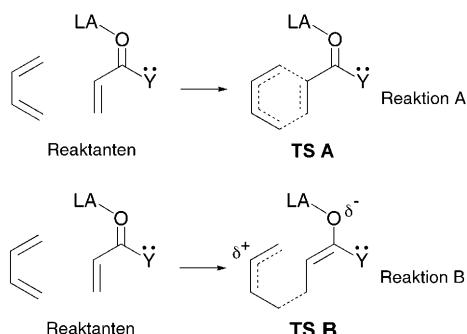


Abbildung 11. Spektrum von Übergangszuständen katalytischer Diels-Alder-Reaktionen.

(Reaktion B) liegt vor, wenn eine der beiden Bindungen bereits zu einem beträchtlichen Ausmaß gebildet wurde und die Bildung der zweiten Bindung noch nicht begonnen hat (Struktur **TS B** in Abbildung 11).^[43] Bei der Reaktion B wird

die Elektronendelokalisierung des einsamen Elektronenpaares an Y stark vermindert, wenn das ursprüngliche katalysatorkoordinierte Dienophil in den **TS B** übergeht, während bei der Reaktion A diese Delokalisierung nicht nennenswert verändert wird. Daher kann erwartet werden, dass die Synchronität des TS und auch die Geschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion von der Art des Substituenten Y oder, allgemeiner, von der Struktur des Dienophils abhängen. Wenn der zum Diels-Alder-Produkt eines Chinons führende TS synchron ist (Reaktion A), kann man sich die Bildung eben dieses Produkts leicht dadurch erklären, dass die Stärke der Bindung zwischen dem koordinierten Sauerstoff und dem Katalysator im TS nicht vermindert wird. Es scheint folgerichtig, dass Übergangszustände von Diels-Alder-Reaktionen von Chinonen eher am synchronen Ende des mechanistischen Spektrums liegen, da beide terminalen Kohlenstoffatome der C=C-Gruppen elektronenziehende Carbonylgruppen als Substituenten erhalten (was zur hohen Reaktivität von Chinonen in diesen Reaktionen beiträgt).

Stellen wir uns darüber hinaus einen asynchronen Übergangszustand für die Reaktion von 2-Methoxy-1,4-benzochinon (**55**) mit 2-Triisopropylsilyloxybutadien (**56**) vor (wie in Abbildung 12 gezeigt), so ist klar zu erkennen, dass der Effekt

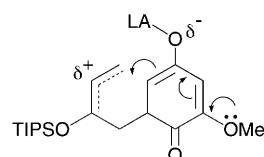


Abbildung 12.

der Methoxygruppe darin besteht, den Ringschluss und damit wiederum einen stärker synchronen Reaktionsweg zu begünstigen.^[43] Wenn andererseits die Reaktionen von Ethylacrylat und Trifluorethylacrylat asynchron verlaufen (Reaktion B, Abbildung 11) und sich das Elektronendonatorvermögen von Y beim Verlassen des koordinierten Übergangszustands verringert, so wäre zu erwarten, dass der Trifluorethylester schneller reagiert als der Ethylester, was auch beobachtet wird.^[43]

8. Schlussfolgerungen

Von 1,1-Diarylpyrrolidinomethanol abgeleitete chirale Oxazaborolidine können durch Protonierung (am N) mit den stärksten Protonensäuren (z.B. $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) oder durch Koordination von AlBr_3 (am N) unter Bildung sehr starker Lewis-Säuren aktiviert werden. Die entstehenden chiralen Bor-Elektrophile sind effektive chirale Katalysatoren, die viele [4+2]-, [3+2]- und [2+2]-Cycloadditionen mit hoher Enantioselektivität vermitteln können. Ihr großer Nutzen in der Synthese wurde in zahlreichen Anwendungen, einschließlich mehrstufiger Synthesen von komplexen chiralen Molekülen aufgezeigt.

Mein Dank gilt den in den Literaturangaben erwähnten Mitarbeitern, deren Kreativität, wissenschaftliche Exzellenz und experimentelles Können die hier beschriebenen Arbeiten ermöglicht haben. Ich danke außerdem Dr. Barbara Czakó für Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts.

Eingegangen am 3. November 2008
Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

-
- [1] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667.
- [2] Übersichten über enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen:
a) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840–854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876–889; b) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; d) L. C. Diaz, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289–332; e) D. A. Evans, J. S. Johnson in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1177–1235; f) A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5846–5850; g) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; h) K. Ishihara, M. Fushimi, M. Akakura, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1049–1055.
- [3] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [4] Eine Übersicht hierzu: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [5] E. J. Corey, M. Azimioara, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3429–3430.
- [6] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [7] a) E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 1321–1329; b) Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502–5503.
- [8] D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993.
- [9] I. A. Koppel, R. W. Taft, F. Anvia, S.-Z. Zhu, L.-Q. Hu, K.-S. Sung, D. D. DesMarteau, L. M. Yagupolskii, Y. L. Yagupolskii, N. V. Ignat'ev, N. V. Kondratenko, A. Yu. Volkonskii, V. M. Vlasov, R. Notario, P.-C. Maria, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3047–3057.
- [10] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388–6390.
- [11] Triflimid ist kommerziell erhältlich, z.B. von Aldrich Chemical.
- [12] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800–4802.
- [13] D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498–1499.
- [14] E. Canales, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3271–3273.
- [15] Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984–5986.
- [16] a) E. Dane, K. Eder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *539*, 207–212; b) E. Dane, J. Schmitt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *537*, 246–249.
- [17] Y.-Y. Yeung, R.-J. Chein, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10346–10347.
- [18] S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia* **2004**, *58*, 621–629.
- [19] Y.-Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310–6311.
- [20] Y.-Y. Yeung, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7567–7570.
- [21] Y.-Y. Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644–9645.
- [22] S. A. Snyder, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740–742.
- [23] Bezuglich einer früheren enantioselektiven Synthese von Dolabellanen: E. J. Corey, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1229–1230.
- [24] G. Zhou, Q.-Y. Hu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979–3982.
- [25] M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276–8277, zit. Lit.
- [26] G. Buechi, D. M. Foulkes, M. Kurono, G. F. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4534–4536.
- [27] G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11958–11959.
- [28] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090–3100.
- [29] E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687.
- [30] Durch achirale Lewis-Säuren katalysierte [2+2]-Cycloadditionen von Vinyloxysilanen mit α,β-ungesättigten Estern, die zu racemischen Produkten führen: a) R. D. Clark, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 253–255; b) K. Takasu, M. Ueno, K. Inanaga, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517–521; c) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668–3669.
- [31] D. Liu, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8160–8161.
- [32] H. Ryu Do, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384–5387.
- [33] E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 362–363.
- [34] Q.-Y. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708–13713.
- [35] L. H. Sarett, W. F. Johns, R. E. Beyler, R. M. Lukes, G. I. Poos, G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2112–2118, zit. Lit.
- [36] A. S. Kende, T. J. Bentley, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332–4334.
- [37] A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410–1420.
- [38] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213–11228.
- [39] G. Mehta, A. N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3443–3452.
- [40] S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1346–1352.
- [41] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106–8107.
- [42] D. H. Ryu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5484–5485.
- [43] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1633–1636.