

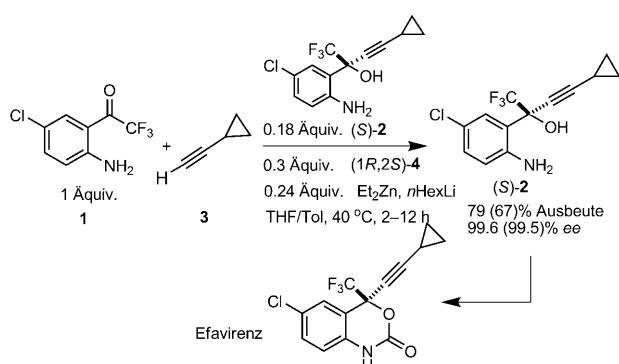
Eine verbesserte Synthese von Efavirenz durch asymmetrische Autokatalyse**

Nicka Chinkov, Aleksander Warm und Erick M. Carreira*

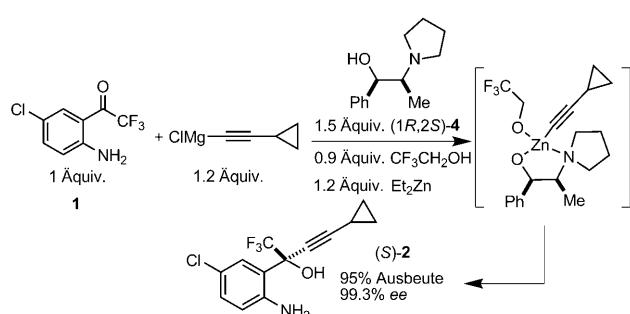
Die asymmetrische Addition von Alkinyliden an Carbonylfunktionen hat sich als nützliches Verfahren in der organischen Synthese erwiesen.^[1] Für die Synthese sekundärer Propargylalkohole in hoher optischer Reinheit sind mehrere verschiedene stöchiometrische und katalytische Varianten von Alkinadditionen an Aldehyde bekannt.^[2] Dagegen sind die bisherigen Erfolge in der enantioselektiven Alkinylierung von Ketonen für die Synthese tertiärer Alkohole hinsichtlich Anwendungsbreite und Selektivität überschaubar.^[3] Die sicherlich bekannteste Zink-vermittelte asymmetrische Alkinylierung eines Ketons wurde von Tan und Mitarbeitern bei Merck im Zuge der Herstellung von Efavirenz^[4] (Sustiva, Stocrin) beschrieben, dem eine zentrale Rolle in der Behandlung von HIV zukommt.^[5a,b] Dieser wegweisende chemische Prozess erfordert stöchiometrische Mengen an Diethylzink, metalliertem Acetylen, chiralem Aminoalkohol-Liganden und dem Additiv Trifluorethanol, um das Schlüsselintermediat (*S*)-2 in 99.3% ee und 95% Ausbeute zu erhalten (Schema 1).^[5c]

Hier berichten wir über einen katalytischen enantioselektiven Prozess, der substöchiometrische Mengen des Li-

ganden (1*R*,2*S*)-*N*-Pyrrolidinyl-norephedrin (**4**),^[6] Et₂Zn und substöchiometrische Mengen des Produkts (*S*)-2 am Beginn der Reaktion verwendet.^[7] Die katalytische Reaktion profitiert von der Gegenwart des Produkts als Autokatalysator, was die Atomökonomie der Synthese von Efavirenz verbessert und zu 79 (67) % Ausbeute und 99.6 (99.5) % ee führt.^[8] Jenseits seiner wirtschaftlichen Bedeutung ist dieser Prozess das erste Beispiel von Autokatalyse in einer Synthese eines pharmazeutischen Wirkstoffs, die sich potenziell in großem Maßstab durchführen lässt (Schema 2).^[9]



Schema 2. Enantioselektive Synthese von Efavirenz über autokatalytische Bildung des Schlüsselintermediats (*S*)-2.



Schema 1. Gegenwärtige „stöchiometrische“ Synthese des Efavirenz-Schlüsselintermediats (*S*)-2.

[*] Dr. N. Chinkov, Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
HCI H335, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 632-1328
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch

Dr. A. Warm
Lonza AG, 3930 Visp (Schweiz)

[**] Wir danken Dr. B. Schweizer für die Röntgenstrukturanalyse und L. M. Schneider für die Übersetzung aus dem Englischen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (allgemeine experimentelle Vorschriften und Charakterisierungen der Propargylalkohole sowie die spektroskopischen Daten der diskutierten Verbindungen) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006689> zu finden.

Motiviert durch unser Interesse an der Chemie terminaler Acetylene in der katalytischen enantioselektiven Synthese^[2j-n] und wegen der großen Bedeutung von Efavirenz in der HIV-Behandlung, wandten wir uns seiner Synthese zu. Die gegenwärtige industrielle Synthese des Schlüsselintermediats (*S*)-2 verläuft über ein chirales Zinkat, für dessen Bildung ein Überschuss an chiralem Liganden **4** (1.5 Äquiv.), 1.2 Äquiv. Et₂Zn und 0.9 Äquiv. Trifluorethanol nötig sind (Schema 1).^[10]

Mit dem Ziel, ein kosteneffizientes Protokoll zu entwickeln, das nur unterstöchiometrische Mengen dieser Verbindungen benötigen würde, begannen wir, die Reaktion genau zu analysieren.^[11] In Anbetracht des großen administrativen und finanziellen Aufwands bei der Zulassung eines neuen Prozesses für ein bereits existierendes Medikament setzten wir uns das Ziel, einen katalytischen enantioselektiven Prozess zu entwickeln, der dem gegenwärtigen stöchiometrischen ebenbürtig ist.

Wir konzentrierten daher unsere Anstrengungen auf eine genaue Untersuchung der Reaktionsparameter wie Basen, Temperatur, Konzentration, Lösungsmittelpolarität, Reihenfolge der Zugabe und relatives Verhältnis der einzelnen

Komponenten. Das erfolgversprechendste Resultat im Verlauf unserer anfänglichen Untersuchungen erhielten wir mit 0.3 Äquiv. (1*R*,2*S*)-**4**, 0.24 Äquiv. Et₂Zn, 0.18 Äquiv. CF₃CH₂OH, 0.8 Äquiv. LiOrBu als Base und 1.1 Äquiv. Cyclopropylacetylen **3**. Unter diesen Bedingungen bildete sich das tertiäre Alkinol mit 97.4% ee und einer Ausbeute von 40% auf Basis der HPLC-Analyse einer Probe der Reaktionsmischung nach 4 h bei 23 °C. Dieses Ergebnis ließ uns auf die Entwicklung eines katalytischen Prozesses hoffen, machte jedoch eine weitere Optimierung erforderlich. Ausführliche Variationen der achiralen Additive ((CF₃)₂CHOH, CF₃-(CH₃)CHOH, (CH₃)₃COH, C₆H₅CH(CF₃)OH, *t*BuOH), Di-alkylzinkreagentien (Me₂Zn, Ph₂Zn) und der Basen für die Deprotonierung des Alkins (LiOTMS, KOTMS, KO*t*Bu, CsOH, Et₃N, Pyridin, CF₃CH₂OLi, *n*BuLi) ergaben ausschließlich niedrige Ausbeuten oder Enantioselektivitäten und zwangen uns, weniger naheliegende Parameter näher zu untersuchen. Ähnliche, ebenfalls erfolglose Untersuchungen dieser Parameter waren schon von Grabowski bei der Addition von Alkinyl-Grignard-Reagentien beschrieben worden.^[10]

Alberts und Wynberg berichteten in einer ersten systematischen Studie über den Effekt enantiomerenreicherer Produkte als Liganden in intermediären Komplexen im Verlauf einer asymmetrischen Reaktion.^[12,13] Wichtige Beobachtungen zur Autokatalyse wurden außerdem von Soai im Zusammenhang mit der Addition von *i*Pr₂Zn an substituierte 2-Pyrimidincarboxaldehyde gemacht.^[14] Eine wichtige Erkenntnis daraus ist die Fähigkeit des Produkts, seine eigene Synthese in hoher Enantiomerenreinheit zu katalysieren.

Obschon die mögliche Bedeutung dieses Prozesses für die Frage nach dem Ursprung der Chiralität eingehend untersucht worden ist, wurde, soweit uns bekannt, bisher über keine Anwendung in der präparativen Chemie und insbesondere in der Herstellung pharmakologisch aktiver Substanzen berichtet, was ebenfalls für die Autokatalyse in der enantioselektiven Alkinierung von Ketonen gilt.

Wir begannen mit verschiedenen Studien zur katalytischen enantioselektiven Synthese von (*S*)-**2**, in denen wir eine Induktion durch das Produkt untersuchten. Da wir das Alkinol (*S*)-**2** in enantiomerenreiner Form zur Verfügung hatten, führten wir zunächst einige Experimente durch, die vielversprechende Resultate ergaben. Mit 0.3 Äquiv. (1*R*,2*S*)-**4**, 0.24 Äquiv. Et₂Zn und 0.18 Äquiv. (*S*)-**2** sowie *n*BuLi als Base wurde das Produkt in 52% Ausbeute und 86% ee nach 18.5 h bei RT gebildet (Tabelle 1, Nr. 1).^[15] Außerdem beobachteten wir, dass das System auch beim Erwärmen stabil blieb^[16] und dass der Einsatz von *n*HexLi statt *n*BuLi für die Deprotonierung des Alkins vorteilhaft war (Tabelle 1, Nr. 2). Die mäßige Ausbeute könnte an einer teilweisen Selbstkondensation des Substrats im Verlauf der Reaktion liegen.^[17]

In einer Studie von Cozzi et al. über die Addition von Methylalkinylzink an Ketone gab es Hinweise, dass die Carbonylgruppe des Substrats als Ligand fungieren könnte^[18] und damit die Gefahr einer konkurrierenden, stereochemisch uneinheitlichen Hintergrundreaktion besteht. Um eine kontinuierlich niedrige Konzentration von **1** zu gewährleisten, wurden letzteres und *n*HexLi gleichzeitig und sehr langsam zugegeben.^[19] Diese Bedingungen sowie das Erwärmen der

Tabelle 1: Untersuchung der Addition von **3** an **1** (Schema 2).

Nr.	4 [Mol-%]	(<i>S</i>)- 2 [Mol-%]	T [°C]	t [h]	Produkt (<i>S</i>)- 2 Ausbeute [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1 ^[c,f]	30	18	25	18.5	52(37) ^[h]	86(80)
2 ^[c]	30	18	40	6.5	83(68) ^[h]	85(81)
3 ^[c,k]	30	18	40	2	87(69) ^[g]	90(88)
4 ^[c,d,k]	30	18	40	12	79(67) ^[i]	99.6(99.5)
5 ^[c,k]	39	9	40	6	85(76) ^[g]	87(85)
6 ^[e,k]	—	24	25	1.5	81(61) ^[h]	rac
7 ^[c,i,k]	30	18	40	3	91(76) ^[h]	39(67) ^[i]

[a] Ausbeuten nach Abzug des anfänglich zugegebenen Produkts in Klammern. [b] ee wurden durch Chromatographie an einer Daicel-Chiralpak-AD-H-Säule bestimmt, Hexan/iPrOH 85:15, 1 mL min⁻¹. Bezuglich anfänglich zugegebenem (*S*)-**2** korrigierte Werte in Klammern (siehe Lit. [15]). [c] Durchgeführt mit (1*R*,2*S*)-**4**, wenn nicht anders angegeben, 2-mmol-Ansatz, THF(Hauptlösungsmittel)/Toluol/Hexan, 0.24 Äquiv. Et₂Zn, 0.9 Äquiv. *n*HexLi, 2 Äquiv. **3**. [d] 250-mmol-Ansatz, gleich wie [c]. [e] 2-mmol-Ansatz, Toluol als Hauptlösungsmittel (siehe Lit. [21a]), 0.48 Äquiv. Et₂Zn, 1 Äquiv. *n*HexLi, 2 Äquiv. **3**. [f] 2 Äquiv. *n*BuLi als Base. [g] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Chromatographie. [h] Produkt nicht isoliert. Ausbeute berechnet auf der Grundlage der HPLC-Analyse einer Reaktionsprobe. [i] Durchgeführt mit (1*S*,2*R*)-**4**. [j] ee von (*R*)-**2**. [k] Langsame gleichzeitige Zugabe von *n*HexLi und Aminoketon **1** zur Reaktionsmischung. [l] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Kristallisation.^[20]

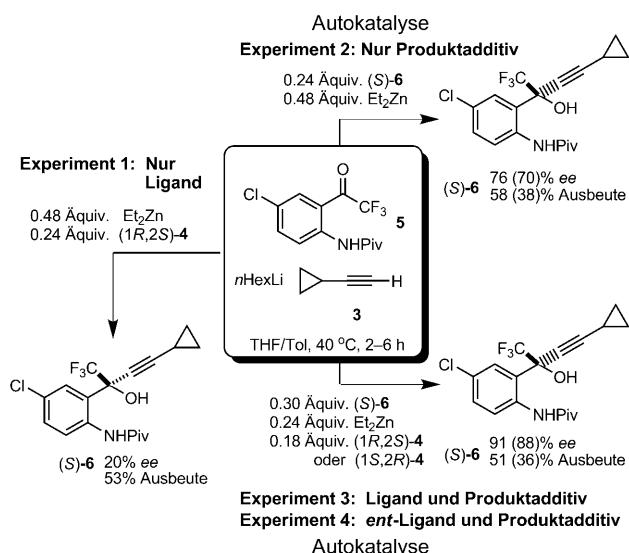
Reaktionsmischung führten zu einem weiteren Anstieg von Ausbeute (87%) und Enantiomerenüberschuss (90% ee; Tabelle 1, Nr. 3). Ein präparatives Experiment in größerem Maßstab (250 mmol) unter sonst identischen Bedingungen lieferte das Produkt in guter Ausbeute und 99.6% ee (Tabelle 1, Nr. 4).^[20] Fast dieselbe Ausbeute und Enantiomerenreinheit wurden bei längerer Reaktionszeit mit halber Menge des Produkts als Autokatalysator erzielt (Tabelle 1, vergleiche Nr. 5 und 3). Als wichtige und überraschende Tatsache muss festgehalten werden, dass das Produkt ohne Zusatz des externen Liganden (1*R*,2*S*)-**4** als Racemat gebildet wurde (Tabelle 1, Nr. 6).^[21] Daher ist der autokatalytische Effekt in diesem Prozess eher ungewöhnlich, da mit **4** eine zweite chirale Komponente benötigt wird.

Wir beschlossen, die Additionsreaktion des *N*-Pivaloylgeschützten Derivats (*S*)-**6** (Schema 3) zu untersuchen. Im ersten Experiment lieferte die Addition von **3** an **5** in Gegenwart von 0.24 Äquiv. des Liganden **4** das Produkt (*S*)-**6** in 20% ee (Tabelle 2, Nr. 1). Anders als bei den Additionen an **1**

Tabelle 2: Untersuchung der Addition von **3** an **5** (Schema 3).

Nr.	4 [Mol-%]	(<i>S</i>)- 6 [Mol-%]	T [°C]	t [h]	Produkt (<i>S</i>)- 6 Ausbeute [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1 ^[c,d]	24	—	40	7	53 ^[f]	20
2 ^[c,d]	—	24	40	2	58(38) ^[e]	76(70)
3 ^[c]	18	30	40	6	51(36) ^[e]	91(88)
4 ^[c,g]	18	30	40	2	49(30) ^[e]	94(92)

[a] Siehe Tabelle 1. [b] ee wurden durch Chromatographie an einer Daicel-Chiralpak-AD-H-Säule bestimmt, Hexan/iPrOH 85:15, 1 mL min⁻¹. Bezuglich anfänglich zugegebenem (*S*)-**6** korrigierte Werte in Klammern (siehe Lit. [15]). [c] Siehe Tabelle 1. [d] 0.48 Äquiv. Et₂Zn. [e] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Chromatographie. [f] Produkt nicht isoliert. Ausbeute berechnet auf der Grundlage der HPLC-Analyse einer Reaktionsprobe. [g] Durchgeführt mit (1*S*,2*R*)-**4**.



Schema 3. Addition von Alkin **3** an *N*-Pivaloyl-geschütztes **5**.

ergibt der Einsatz des Liganden alleine nur mangelhaften Umsatz und asymmetrische Induktion. In einer zweiten Untersuchung wurde die Addition mit 0.24 Äquiv. Produkt als Autokatalysator, aber ohne Ligand **4** durchgeführt, und das Addukt **(S)-6** wurde mit 58 % Ausbeute und 76 % *ee* erhalten (Tabelle 2, Nr. 2).^[22] Dieses Ergebnis ist überraschend, da im Unterschied zu **(S)-2** das Produkt eine stärkere chirale Kontrollgruppe als der Ligand **4** ist, was die Kontrolle über die Konfiguration des neu gebildeten **(S)-6** betrifft (Tabelle 1, Nr. 6). In einem dritten Versuch wurde die Zugabe in Gegenwart von sowohl Ligand **4** als auch Autokatalysator **((S)-6/(1R,2S)-4 0.3:0.18)** durchgeführt, und das Addukt **(S)-6** wurde in 51 % Ausbeute und 91 % *ee* erhalten (Tabelle 2, Nr. 3).^[23]

Schließlich wurde in einem vierten Experiment untersucht, ob es ein Paar von „Matched“- und „Mismatched“-Kombinationen mit **(1S,2R)-4**, **(1R,2S)-4** und **(S)-6** gibt. Überraschenderweise zeigte die Analyse der Reaktionsmischungen, dass – unabhängig vom verwendeten Liganden – enantioselektiv **(S)-6** gebildet wurde (Tabelle 2, Nr. 3 und 4).^[24] Dieser dominierende Effekt des Produkts als Autokatalysator, der die absolute Konfiguration von **6** bestimmt, wurde im Fall von **(S)-2** nicht beobachtet (Tabelle 1, Nr. 7). Somit ist die Konfiguration des Produkt-Autokatalysators zentral für die asymmetrische Induktion in dieser Transformation.^[25] Trotz mäßiger Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten liefert dieses System das erste Beispiel für die asymmetrische autokatalytische Alkinierung eines Ketones, bei der das Produkt die einzige Quelle chiraler Information darstellt (Tabelle 2, Nr. 2).

Der Ursprung der enantiofacialen Differenzierung in asymmetrischen Zinkalkylierungsreaktionen, die durch starre zweizähnige β -Aminoalkohole vermittelt werden, wird gut durch das Noyori-Kitamura-Fünfringchelatmodell wiedergegeben.^[26] Die enantioselektive Addition des Lithiumacetylid-Ephedratis zu PMB-geschütztem Aminoketon **1** ($\text{PMB} = p$ -Methoxybenzyl) wurde durch das aktive kubische 2:2-Tetra-

mer erklärt, das gut mit spektroskopischen und strukturanalytischen Methoden untersucht wurde.^[27] Dagegen fehlen für 1,2-Alkinylzinkadditionen, insbesondere für die katalytischen Varianten, verlässliche mechanistische Studien. Wir haben die äußerst aufschlussreiche Kristallstruktur eines Komplexes von Et_2Zn , **4** und **6** erhalten, der sich als Katalysator eignet, wenn auch mit geringerer Selektivität (siehe die Hintergrundinformationen). Ein genaues Modell für die Erklärung dieser Autokatalyse müssen jedoch eingehende mechanistische Studien erst liefern. Dennoch kann der beobachtete autokatalytische Effekt eines Produkts bei der katalytischen enantioselektiven Synthese anderer wichtiger pharmazeutischer Intermediate Bedeutung erlangen. Die Möglichkeit einer praktischen Anwendung dieses Konzepts der Autokatalyse – ansonsten weitestgehend nur von akademischer Bedeutung – ist so weit uns bekannt ohne Präzedenz.

Zusammenfassend haben wir einen katalytischen enantioselektiven Prozess für die Herstellung eines Schlüsselintermediats in der Synthese von Efavirenz dargelegt. Zentral dafür war der Einsatz des Produkts als Bestandteil des katalytischen Systems. Diese neue Herangehensweise in der Addition von Zinkacetyliden an Ketone erweitert das Spektrum bekannter autokatalytischer Transformationen und wirft wichtige Fragen bezüglich der Rolle des Produkts in asymmetrischen Reaktionen auf. Komplementär zu Soais Autokatalyse zeigt die hier beschriebene Strategie die Überführung eines selbst in Gegenwart eines externen chiralen Katalysators wenig selektiven, katalytischen enantioselektiven Prozesses in einen höchst selektiven. Außerdem zeigt unser Beispiel, wie durch Synergieeffekte zwischen Produkt und chiralem Katalysator ein enantioselektiver Prozess entsteht. Wir glauben, dass die Herstellungskosten von Efavirenz durch die hier berichtete Strategie, verglichen mit dem gegenwärtigen stöchiometrischen Prozess, signifikant reduziert werden können. Hinsichtlich der immer wieder auflammenden Debatte über die Erschwinglichkeit von Medikamenten sehen wir in unserer Methode eine Möglichkeit, noch mehr Menschen weltweit eine Therapie zugänglich zu machen. Außerdem glauben wir, dass dies ein fruchtbare Feld für zukünftige Untersuchungen ist.^[28]

Eingegangen am 25. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 1. März 2011

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Autokatalyse · Efavirenz · Tertiäre Alkinole · Zinkacetylide

- [1] a) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 40–95; b) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9873–9886; c) K. Soai, T. Kawasaki, I. Sato in *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Part 2 (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2006**, S. 555–593.
- [2] Ausgewählte Beiträge zur Addition von Zinkacetyliden an Aldehyde: a) Z.-B. Li, T.-D. Liu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4340; b) G. Gao, Q. Wang, X.-Q. Yu, R.-G. Xie, L. Pu, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 128–131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 122–125; c) P. G. Cozzi, P. Kotrusz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4940–4941; d) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangenheim, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8–9; e) M. Yamashita, K. Yamada, K. Tomioka, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1649–1652; f) D. P. G.

Emmerson, W. P. Hems, B. Davis, *Org. Lett.* **2006**, 8, 207–210; g) M. Li, X.-Z. Zhu, K. Yuan, B.-X. Cao, X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 219–222; h) S. Dahmen, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2113–2116; i) Z. Xu, R. Wang, J. Xu, C. Da, W. Yan, C. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5925–5927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5747–5749; j) D. Boyall, D. F. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2605–2606; k) N. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687–9688; l) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3017–3020; m) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 373–381; n) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806–1807.

[3] Additionen von Zinkacytiden an α -Ketoester: a) B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3451–3453; Additionen von Acetylenen an Ketone: b) P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2895–2898; c) G. Lu, X. Li, X. Jia, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5211–5212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5057–5058; d) B. Saito, T. Katsuki, *Synlett* **2004**, 1557–1560; e) Y. Zhou, R. Wang, Z. Xu, W. Yan, L. Liu, Y. Kang, Z. Han, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4147; f) L. Liu, R. Wang, Y.-F. Kang, C. Chen, Z.-Q. Xu, Y.-F. Zhou, M. Ni, H.-Q. Cai, M.-Z. Gong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1084; g) C. Chen, L. Hong, Z.-Q. Xu, L. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2277–2280; h) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963–983.

[4] S. D. Young, S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, D. J. Pettibone, J. A. O. Brien, R. G. Ball, S. K. Balani, J. H. Lin, I.-W. Chen, W. A. Schleif, V. V. Sardana, W. J. Long, V. W. Byrnes, E. A. Emini, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 2602.

[5] a) L. Tan, C.-Y. Chen, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 724–727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 711–713; b) L. Tan, C.-Y. Chen, *Enantiomer* **1999**, 4, 599–608; c) C. Y. Chen, R. D. Richard, L. Tan, PCT Int. Appl. WO 9851676, **1998**, CAN 130:24851.

[6] K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264–4268.

[7] a) E. M. Carreira, N. Chinkov, A. Warm (Lonza), WO 2010/115638A2, **2010**; b) E. M. Carreira, N. Chinkov, A. Warm (Lonza), WO 2010/115639A1, **2010**.

[8] Die Zahlen in Klammern sind Ausbeute und *ee* nach Abzug des anfänglich zugegebenen Produkts (*S*)-**2**. Siehe Lit. [15] für die genauen Rechnungen.

[9] Wir verwenden den Ausdruck „Semi-Autokatalyse“, was auf die Notwendigkeit eines enantiomerenreinen Liganden zusätzlich zum Produkt hinweist, um gute Werte für *ee* und Umsatz zu erhalten.

[10] E. J. J. Grabowski, *Chirality* **2005**, 17, S249–259.

[11] Im Unterschied zur katalytischen Alkinylierung von Aldehyden ist die katalytische Addition an Ketone bis heute ein schwieriges Unterfangen.

[12] Der erste Bericht über ein Produkt als Ligand in einer asymmetrischen Transformation: a) A. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265–7266; b) A. Alberts, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453–454. Das Phänomen der asymmetrischen Selbstreplikation wurde außerdem in Aldoladditionen,^[13d,f] Diels-Alder-Reaktionen,^[13e] Cyanhydrinbildung^[13a–c] Mannich-Additionen^[13g] und Reduktionen von Ketonen^[13h] beobachtet.

[13] a) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1657; b) H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740; c) E. F. Kogut, J. C. Thoen, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4604; d) B. M. Trost, A. Fettes, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2660–2661; e) D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10551–10552; f) M. Szlosek, B. Fi-

gadère, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1869–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1799–1801; g) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S. Wei, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 397–400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 393–396; h) S. Chandrasekhar, R. Hota, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 751–754.

[14] a) Einen genauen Überblick gibt Lit. [1c] (und darin Lit. [158–199]); b) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767–768; c) T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science* **2009**, 324, 492–495, zit. Lit.

[15] Um die inhärente asymmetrische Induktion in den verschiedenen Experimenten einzuschätzen, wurde der *ee* des neu gebildeten Produkts (*ee*_p) in Bezug auf das optisch aktive Produkt zu Reaktionsbeginn wie folgt korrigiert: a) vom HPLC-Chromatogramm einer Probe der Reaktion (da der *ee* des Anfangs zugegebenen Produkts in allen Fällen >99.99 % war, wurde der Einfachheit wegen auf 100 % gerundet): $ee_p = \{[S - A(n_0/(n_S + n_0)) - R]/[S - A(n_0/(n_S + n_0)) + R]\} \cdot 100\%$, wobei S = gesamte Peakfläche des anfänglichen und neu gebildeten S-Enantiomers, A = gesamte Peakfläche des Substrats, des Produkts und des Nebenprodukts, R = Peakfläche des neu gebildeten R-Enantiomers; n_S = Substrat [mmol], n₀ = anfänglich zugegebenes Produkt [mmol]; b) für das isolierte Produkt: $ee_p = (n_1/(n_1 - n_0)) \cdot (ee_p' - (n_0/100/n_1))$, wobei n₁ = isoliertes Produkt [mmol], n₀ = anfänglich zugegebenes Produkt [mmol], ee_{p'} = beobachteter *ee* des isolierten Produkts (siehe Lit. [13g]). c) Wahlweise wird der *ee* des isolierten Produkts wie folgt definiert: Ausgehend von der rohen Mischung wird das Verhältnis S_{neu}/S₀ = [S - A(n₀/(n_S + n₀))] / [A(n₀/(n_S + n₀))] berechnet, wobei S_{neu} = Peakfläche des neu gebildeten S-Produkts, S₀ = Peakfläche des anfänglich zugegebenen S-Produkts, S = gesamte Peakfläche des anfänglichen und neu gebildeten S-Produkts, A = gesamte Peakfläche der rohen Mischung, n₀ = anfänglich zugegebenes Produkt [mmol], n_S = Substrat [mmol]. Das Verhältnis wird dann durch S = S_{neu} + S₀ ersetzt, wobei S = gesamte Peakfläche des isolierten S-Produkts. Mit berechnetem S_{neu} wird $ee_p = [(S_{neu} - R)/(S_{neu} + R)] \cdot 100\%$.

[16] Für einige Additionen von Dialkylzinkreagentien wurde ein Anstieg der *ee*-Werte des Produkts beobachtet, sobald die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt wurde: G. Buono, Y. Vannoorenberghe, G. Michow, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6163–6166.

[17] Das Kondensationsprodukt von zwei Äquivalenten **1** wurde isoliert und charakterisiert.

[18] P. G. Cozzi, J. Rudolph, C. Bolm, P.-O. Norrby, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5733–5736.

[19] In vorherigen Experimenten wurden die Zugaben nacheinander ausgeführt, und *n*-Hexyllithium wurde im letzten Schritt zugegeben.

[20] Dieser Prozess lieferte 97.4 % Ausbeute und 94 % *ee* nach 12 h (laut HPLC-Chromatogramm einer Reaktionsprobe; siehe die Hintergrundinformationen). Der Verlust an Ausbeute (79%) und der Anstieg des *ee* (99.6 %) sind offensichtlich eine Folge des Reinigungsprozesses, durch den das Produkt (*S*)-**2** als Methansulfonsäuresalz gewonnen wird. Die Kristallisation wurde nach der gegenwärtig in der Industrie gebräuchlichen Methode ausgeführt (C. Y. Chen (Merk), WO-9911600, **1999**). Das Produkt in Tabelle 1, Nr. 3 und 5, wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt, was höhere Ausbeuten lieferte.

[21] a) Ein autokatalytischer Prozess (mit **2** und ohne (1*R*,2*S*)-**4**) wurde in Toluol bei RT durchgeführt, um die Cyclisierung des Produkts zum Chinolin zu vermeiden (B. Jiang, Y.-G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9449–94519); b) Autostereoamplifizierung wurde in der Vergangenheit schon bei der Addition von Lithiumacytiden an **1** versucht. Die Autoren berichteten über den Einsatz von lithiiertem (*S*)-**2** statt (1*R*,2*S*)-**4**, was das unerwünschte Enantiomer mit 70 % *ee* ergab. In derselben Arbeit wurde in Recyclingexperimenten auch die Menge an Ligand

verringert, sodass ein Verhältnis von 1:0.5 für **1**/(*1R,2S*)-**4** erreicht wurde. Jedoch sank dabei der *ee* von >98% auf 90.8%, was den praktischen Nutzen dieser Methode begrenzt. A. Choudhury, J. R. Moore, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, I. Valvis, P. N. Confalone, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 324–328.

[22] In Lit. [13a–f] wird das Produkt als ein inhärenter (aber nicht einziger) Teil einer katalytischen Spezies beschrieben. Die Berichte von Soai jedoch, die die Bildung sekundärer Alkohole und asymmetrische Mannich-Reaktionen beschreiben (Lit. [13g]), sind Beispiele, in denen das Produkt der einzige (und ausreichende) chirale Induktor ist.

[23] Die Reaktion führte nicht zu vollständigem Umsatz, und Startmaterial konnte in allen Experimenten zurückgewonnen werden.

[24] Soai und Mitarbeiter haben ähnliche Beobachtungen in ihrer autokatalytischen Addition an Aldehyde gemacht: Eine Mischung zweier konkurrierender pro-*S*- und pro-*R*-Liganden lieferte ein stark enantiomerenangereichertes Produkt, was darauf hinweist, dass die Fähigkeit der enantiofacialen Kontrolle für beide Liganden höchst unterschiedlich ist: K. Soai, I. Sato, F. Lutz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1613–1616.

[25] Es ist erwähnenswert, dass PMB-geschütztes **1** in derselben Transformation (mit (*1R,2S*)-**4** und PMB-geschütztem (*S*)-**2** als Katalysator) keine enantiofaciale Differenzierung zeigte und ausschließlich, beinahe quantitativ, zu racemischem Produkt führte (bestimmt durch GC-MS an chiraler Phase). Dieses Ergebnis unterscheidet sich völlig von der hoch selektiven Lithiumacetylid-Alkylierung von PMB-geschütztem **1** in Gegenwart von (*1R,2S*)-**4** – dem Schlüsselschritt in der Lithium-vermittelten Herstellung von Efavirenz (siehe Lit. [27a,b]).

[26] Die ersten Arbeiten: a) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597–1606; b) R. Noyori, S. Suga, S. Okada, M. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036; c) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69.

[27] a) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937–8940; b) M. E. Pierce, R. L. Parsons Jr., L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C. Y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536–8543; c) A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028–2038; d) F. Xu, R. A. Reamer, R. Tillyer, J. M. Cummins, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, D. B. Collum, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11112–11118; e) X. Sun, M. D. Winemiller, B. Xiang, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8039–8046.

[28] CCDC-652045 und -652046 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.