

Organokatalytische asymmetrische Epoxidierungen – Reaktionen, Mechanismen und Anwendungen

Rebecca L. Davis, Julian Stiller, Tricia Naicker, Hao Jiang und
Karl Anker Jørgensen*

Epoxidierungen · Kleinringsysteme · Organokatalyse ·

Reaktionsmechanismen · Synthesemethoden

Chirale Epoxide sind vielseitige Bausteine in der Synthese komplexer organischer Gerüste. Durch die hohe Spannung ihres dreigliedrigen Rings können Epoxide eine Reihe von nucleophilen Ringöffnungsreaktionen eingehen. Nach der Entwicklung der Sharpless-Epoxidierung folgten zahlreiche wichtige Fortschritte, und das rasch aufstrebende Feld der asymmetrischen Organokatalyse stellt nun Katalysatoren für die Epoxidierung eines breiten Spektrums an ungesättigten Carbonylverbindungen bereit. In diesem Kurzaufsatzz sind jüngste Entwicklungen auf dem Gebiet organokatalytischer asymmetrischer Epoxidierungen zusammengefasst. Die vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen werden beschrieben, und Anwendungen werden beschrieben.

1. Einführung

Die katalytische asymmetrische Epoxidierung ist eine wirksame Umwandlung in der organischen Synthese. Sie führt zur Bildung optisch aktiver Epoxide, die verbreitete Strukturmotive in biologisch aktiven Verbindungen und auch wichtige Biosynthesezwischenstufen sind.^[1] Die Epoxidfunktionalität ist beispielsweise in den Naturstoffen Epothilon A und Epothilon B zu finden, die aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurden.^[2] Diese Verbindungen zeigen Antitumorwirkung und durchlaufen gegenwärtig klinische Studien zur Behandlung von Krebs.

Aus der Sicht eines Synthesechemikers sind chirale Epoxide nützliche und äußerst vielseitige Bausteine für die diversitätsorientierte Synthese (DOS).^[3] Die Spannung des dreigliedrigen Rings macht Epoxide für eine Vielzahl nucleophiler Ringöffnungsreaktionen empfänglich, die bei der Bildung einer thermodynamisch stabileren acyclischen Struktur oder eines größeren Rings genutzt werden können.^[4]

Sharpless bahnte den Weg für das Gebiet der katalytischen asymmetrischen Epoxidierung mit der enantioselektiven Epoxidierung von Allylalkoholen mit Titanatratoren.^[5] Es folgten Veröffentlichungen der Gruppen von Jacobsen und Katsuki zu wirksamen katalytischen Systemen, die die enantioselektive Epoxidierung isolierter Doppelbindungen mit Mangan-Salen-Komplexen ermöglichten.^[6] In den auf diese Entdeckungen folgenden Jahrzehnten wurden beeindruckende Fortschritte bei der Entwicklung von asymmetrischen Epoxidierungen erzielt.^[7]

Die asymmetrische Organokatalyse hat sich in letzter Zeit als sehr allgemeine Synthesemethode sowohl für nucleophile als auch für elektrophile Epoxidierungen herausgestellt. Äußerst nützliche Epoxidierungsverfahren wurden für unterschiedlich substituierte Alkene entwickelt. Substrate mit nahezu allen möglichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften wurden getestet. Als Ergebnis davon sind organokatalytische Epoxidierungsverfahren jetzt für eine Vielzahl unterschiedlicher Substratklassen nutzbar, und es ist an der Zeit, einen Überblick über die verschiedenen Konzepte der organokatalytischen Epoxidierung zu geben. Hier betrachten wir die unterschiedlichen organokatalytischen Epoxidierungsverfahren und erörtern ihre Mechanismen und Anwendungen. Dabei können wir nicht alle auf diesem sehr dynamischen Forschungsgebiet veröffentlichten Arbeiten berücksichtigen. Stattdessen ist das Ziel, einen anschaulichen Überblick über die verschiedenen Katalysatortypen, die für die organokatalytische asymmetrische Epoxi-

[*] Dr. R. L. Davis, Dr. J. Stiller, Dr. T. Naicker, Dr. H. Jiang,
Prof. Dr. K. A. Jørgensen
Center for Catalysis, Department of Chemistry
Aarhus University, 8000 Aarhus C (Dänemark)
E-Mail: kaj@chem.au.dk
Dr. R. L. Davis
Department of Chemistry
University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, R3T 2N2 (Kanada)
Dr. T. Naicker
Catalysis and Peptide Research Unit
University of KwaZulu Natal, Durban (Südafrika)

dierung zur Verfügung stehen, zu präsentieren. Unser Kurzaufsatz ist in Abschnitte gegliedert, die jeweils die repräsentativsten und wichtigsten Beiträge zu einer Klasse der Epoxidierungskatalysatoren behandeln.

Es ist bemerkenswert, dass organokatalytische asymmetrische Epoxidierungen vor der Wiederbelebung der Organokatalyse im Jahr 2000 entwickelt wurden. Einige der organokatalytischen asymmetrischen Epoxidierungen wurden parallel zur metallkatalysierten asymmetrischen Epoxidierung entwickelt, und daher gehen metall- und organokatalysierte asymmetrische Epoxidierungen seit über 30 Jahren Hand in Hand.

2. Enantioselektive Epoxidierung mit Peptidkatalysatoren

In den letzten Jahrzehnten wurden Peptide als attraktive Katalysatoren für asymmetrische Umwandlungen erkannt. Ihre katalytische Aktivität wurde bei Oxidationen, Acylierungen und C-C-Kupplungen demonstriert.^[8] Eine der ersten und am gründlichsten untersuchten polypeptidkatalysierten

Reaktionen ist die Juliá-Colonna-Epoxidierung.^[9] Seit ihrer Entdeckung 1980 wurden große Anstrengungen unternommen, um die Reaktionsbedingungen zu optimieren,^[10] den Anwendungsbereich zu erweitern^[11] und den Mechanismus zu erklären.^[12] Kürzlich wurden durchdachte Studien veröffentlicht, die kleine Peptide als Katalysatoren nutzen und eine hoch asymmetrische elektrophile Epoxidierung von Alkenen ermöglichen.^[13]

Die Epoxidierung von elektronenarmen Alkenen, z.B. Chalkonen, die durch Polypeptide wie Poly-L-alanin oder Poly-L-leucin katalysiert wird, ist als Juliá-Colonna-Epoxidierung bekannt.^[9a] Mehrere hervorragende Übersichtsartikel zeigen speziell diese Reaktion und ihren Mechanismus auf.^[9c-f] Hier fassen wir die wichtigsten Entdeckungen zu dieser Reaktion zusammen, die zu verbesserten Verfahren geführt und einen Rahmen für neuere Epoxidierungsverfahren gebildet haben.

2.1. Epoxidierung von elektronenarmen α,β -ungesättigten Ketonen

Im ersten Bericht über eine gelungene peptidkatalysierte Epoxidierung wurde ein Dreiphasensystem aus einem Poly-L-peptid, einem organischen Lösungsmittel und einer wässrigen Schicht, die H_2O_2 und NaOH enthielt, verwendet (Schema 1).^[9a] Mit diesem Verfahren wurden hohe Produktausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt, aber der Substratbereich war begrenzt und die Reaktionszeiten waren ziemlich lang (gewöhnlich 48 h; Bedingungen A). Fast zwei Jahrzehnte später wurde ein verbessertes Verfahren veröffentlicht, das einen unlöslichen Katalysator in einem nichtwässrigen Lösungsmittel – in Kombination mit einem Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Komplex (UHP) als Oxidationsmittel und DBU



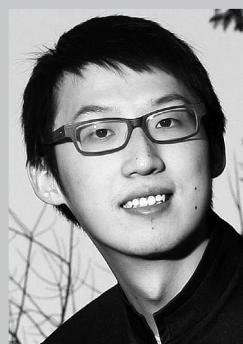
Rebecca Davis promovierte 2011 an der University of California, Davis (USA), bei Prof. D. J. Tantillo. Danach trat sie der Forschungsgruppe von Prof. K. A. Jørgensen an der Aarhus University als Postdoktorand bei. 2013 wurde sie Assistant Professor an der University of Manitoba. Ihre Forschung konzentriert sich auf die Mechanismen der nichtkovalenten asymmetrischen Katalyse.



Julian Stiller promovierte 2011 an der Technischen Universität Dortmund bei Prof. M. Christmann. Derzeit ist er Postdoktorand am Center for Catalysis der Aarhus University (Dänemark), wo er unter Leitung von Prof. K. A. Jørgensen neue Anwendungen der asymmetrischen Organokatalyse erforscht.



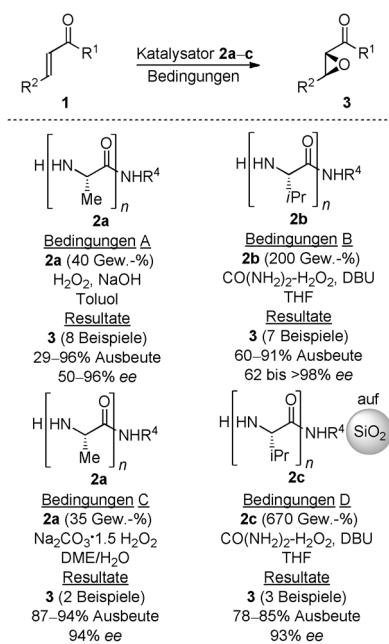
Tricia Naicker promovierte 2011 an der University of KwaZulu-Natal (Südafrika) unter der Leitung von Prof. T. Govender und Prof. P. I. Arvidsson. Anschließend arbeitete sie in der Forschungsgruppe von Prof. K. A. Jørgensen als Postdoktorand an neuen asymmetrischen organokatalysierten Reaktionen. 2013 kehrte sie an die University of KwaZulu-Natal zurück, um dort an eigenständigen Forschungsprojekten zu arbeiten.



Hao Jiang promovierte 2011 unter der Leitung von Prof. K. A. Jørgensen. Nach der Promotion arbeitete er weiterhin am Center for Catalysis der Aarhus University als Postdoktorand. Seine derzeitige Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung neuer nützlicher Verfahren in der asymmetrischen Katalyse und organischen Synthese.



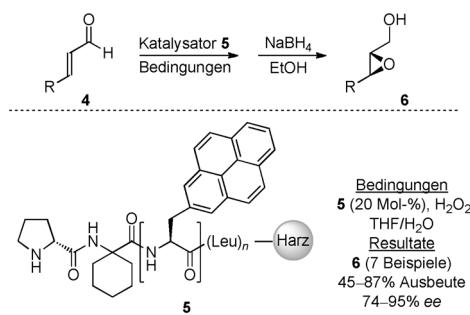
Karl Anker Jørgensen promovierte 1984 an der Aarhus University. 1985 arbeitete er als Postdoktorand bei Prof. Roald Hoffmann an der Cornell University. Im gleichen Jahr wurde er Assistant Professor an der Aarhus University, 1992 wurde er zum Professor berufen. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung, dem Verständnis und der Anwendung der asymmetrischen Katalyse.



als Base – umfasste. Dadurch wurden die Reaktionszeiten auf weniger als 1 h verkürzt (Bedingungen B).^[14] Probleme durch nichtkatalysierte Epoxidierungen als Hintergrundreaktionen wurden durch Verwendung von Natriumpercarbonat sowohl als Base als auch als Oxidationsmittel umgangen (Bedingungen C).^[15] Die Adsorption des Polypeptids an Siliciumdioxid lieferte schließlich einen leicht wiederverwendbaren Katalysator, der eine hohe Aktivität und eine verbesserte Stereoselektivität aufwies (Bedingungen D).^[16]

2.2. Epoxidierung von elektronenarmen α,β -ungesättigten Aldehyden

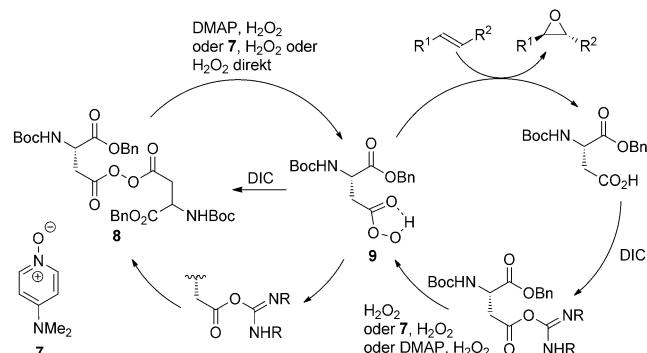
Die erste hohenantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden (**4**) mit an Harzträger gebundenen Peptiden wurde 2011 realisiert (Schema 2).^[17] Es wurde festgestellt, dass der Katalysator **5** in einem wässrigen Lösungsmittelgemisch unter Verwendung von H_2O_2 als Oxidations-



mittel wirksam funktioniert. Die Einführung von drei sperrigen und hydrophoben Aminosäureeinheiten Ala(1-Pyn) in den Peptidkatalysator war sowohl für die Reaktionsgeschwindigkeit als auch für die Stereoselektivität ausschlaggebend. Interessanterweise führte die Addition von L-Pro an endständiges D-Pro zu einer vollständigen Umkehrung der Enantioselektivität, unter Beibehaltung der Reaktionsgeschwindigkeit und der Diastereoselektivität.

2.3. Elektrophile Epoxidierung von Alkenen und mechanistische Betrachtungen

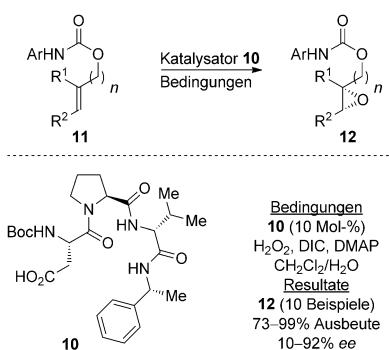
Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Epoxidierungsverfahren beruhten auf einem nucleophilen Angriff des Oxidationsmittels am Alken. 2007 wurde die erste hohenantioselektive elektrophile Epoxidierung unter Verwendung eines Peptidkatalysators veröffentlicht.^[13] Ergänzend zu den beschriebenen Verfahren für elektronenarme Alkene, die auf der Juliá-Colonna-Epoxidierung basieren, wird durch Einsatz von H_2O_2 oder UHP als terminales Oxidationsmittel eine katalytisch wirksame Persäure in situ erzeugt. In den anfänglichen Untersuchungen wurde ein Katalysatorsystem auf Basis der leicht erhältlichen Aminosäure Aspartat optimiert, um maximale gegenseitige Carbonsäure-Persäure-Umwandlungen zu erreichen. Unter Aktivierung mit DIC und Katalyse mit DMAP wurde die γ -Carbonsäure in die Persäure **9** umgewandelt, die danach die katalytische Epoxidierung ermöglichte (Schema 3). Kon-



trollversuche zeigten, dass die schnelle DMAP-vermittelte Perhydrolyse des Diacylperoxids **8** zur Persäure **9** für eine gute Gesamtreaktionsgeschwindigkeit entscheidend war. Bemerkenswerterweise wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen innerhalb von 3.5 Stunden 15 Katalysatorumsätze erzielt, wodurch das entsprechende Epoxid in 74% Ausbeute erhalten wurde. Eine asymmetrische Einführung des Peraspartats wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Um eine asymmetrische Version der persäurekatalysierten Reaktion zu entwickeln, wurde das katalytisch wirksame Aspartat in die chirale Umgebung eines Tripeptids eingebracht, wodurch eine β -Schleife gebildet wurde (Sche-

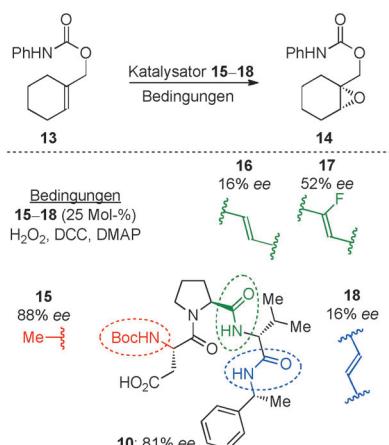
Epoxidierungen



Schema 4. Tripeptidvermittelte asymmetrische Epoxidierung.

ma 4).^[13] Die durch die Sequenz L-Pro-D-Val bewirkte Schleife in **10** wird durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert und gewährleistet einen geringen Abstand zwischen der katalytisch wirksamen Säuregruppe und dem chiralen C-Terminus. Verschiedene Alkene mit einer Carbamateinheit in Allylstellung konnten mit hohen Ausbeuten und hervorragenden Enantioselektivitäten epoxidiert werden.

Der Mechanismus der tripeptidkatalysierten asymmetrischen Epoxidierung wird immer noch erforscht.^[18] Es wird angenommen, dass Wasserstoffbrücken zwischen dem Katalysator und dem Alken für einen hohen Grad an Stereoinduktion entscheidend sind, da Substrate ohne ersichtliche Möglichkeiten für Wasserstoffbrücken fast keine Enantioselektivität zeigten. Um den Ursprung der mit dem Katalysator **10** induzierten Stereoselektivität herauszufinden, wurde in der Reaktion eine Reihe modifizierter Tripeptide eingesetzt (Schema 5). In diesen Experimenten wurde die Rolle unterschiedlicher funktioneller Gruppen in den Katalysatoren systematisch untersucht. Es wurde gefunden, dass die Boc-geschützte Aminfunktion durch eine einfache Methylgruppe ersetzt werden konnte, ohne die Enantioselektivität zu beeinträchtigen (vgl. **10** und **15**). In diesem Fall wurden allerdings geringere Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet (26% gegenüber 63% nach 12 h). Wenn die Amideinheit L-

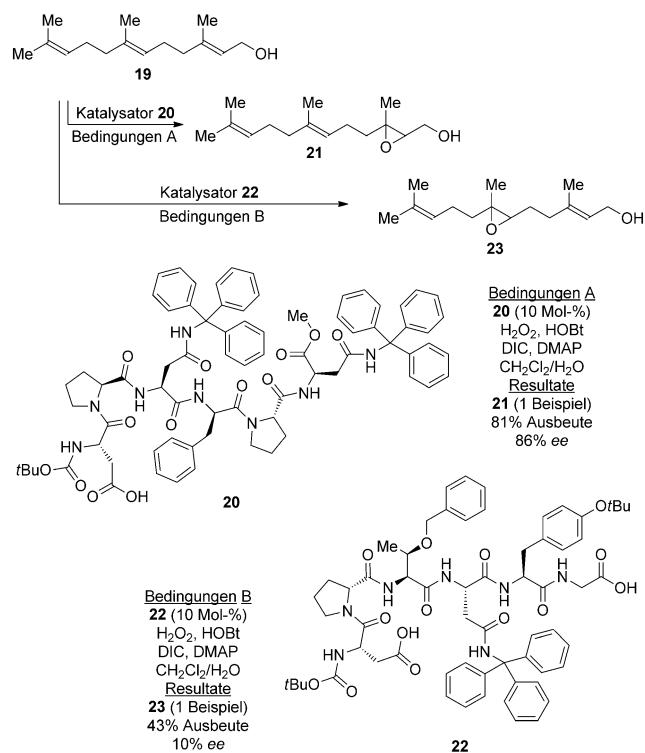


Schema 5. Modifizierte Tripeptide für die asymmetrische Epoxidierung. DCC = N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid.

Pro-D-Val gegen eine isostere Alkengruppe, die keine Wasserstoffbrücke zum Substrat bilden kann, ausgetauscht wurde, nahm die Enantioselektivität deutlich ab (vgl. **10** und **16**). Beim Vergleich mit dem Ausgangspeptid **10** könnte die mit **17** herbeigeführte mittlere Enantioselektivität mit der Wirksamkeit der Fluoralken-Zwischenstufe bei der Bildung von Wasserstoffbrücken zum Substrat in Verbindung gebracht werden. Die Substitution der C-terminalen Amidgruppe durch eine Alkengruppe führte zu einer schlechten Selektivität (vgl. **10** und **18**). Das Amid ist entscheidend für eine effektive Induktion der Enantioselektivität, da die intramolekulare Wasserstoffbrücke die β-Schleife stabilisiert.

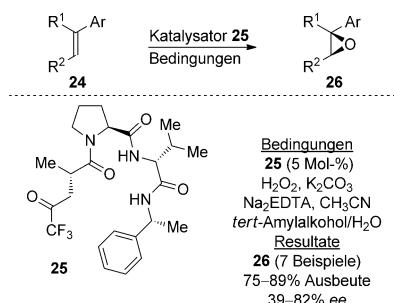
Um die schnelle Ermittlung wirksamer Peptidkatalysatoren für die Epoxidierung zu ermöglichen, wurde ein Hochdurchsatz-Screening entwickelt, das auf der Methode zum Aufbau von Bibliotheken mit einer Verbindung pro Kugelchen basiert.^[19] Dieses Verfahren wurde später erfolgreich genutzt, um das schwierige Problem der regio- und enantioselektiven Epoxidierung von Polyenen, wie des Sesquiterpens Farnesol und von verwandten Verbindungen, anzugehen (Schema 6).^[20] Unter Verwendung des Katalysators **20** wurden eine nahezu perfekte Regioselektivität bezüglich der Doppelbindung neben der allylischen OH-Gruppe und eine hohe Enantioselektivität von 87% ee erzielt. Interessanterweise zeigte der Katalysator **22** eine hohe Selektivität gegenüber der zentralen Doppelbindung. Obwohl das Epoxidprodukt nur mit 10% ee erhalten wurde, ist das das erste Beispiel eines Peptidkatalysators, der Selektivität gegenüber einem internen Alken aufweist.

Bei allen bis hierher beschriebenen peptidkatalysierten Epoxidierungen war eine in situ gebildete Peraspartateinheit



Schema 6. Peptidkatalysierte regio- und enantioselektive Epoxidierung von Polyenen. HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol.

für die katalytische Aktivität verantwortlich. Über einen neuen Typ eines peptidbasierten Epoxidierungskatalysators (**25**), bei dem ein vorübergehend gebildetes Dioxiran als katalytisch wirksame Spezies genutzt wird, wurde 2012 berichtet.^[21] Bemerkenswerterweise wurden bei arylsubstituierten Alkenen ohne Carbamateinheit hohe Enantioselektivitäten erzielt, während in früheren Berichten bei diesen Substraten schlechte Selektivitäten angegeben wurden (Schema 7).

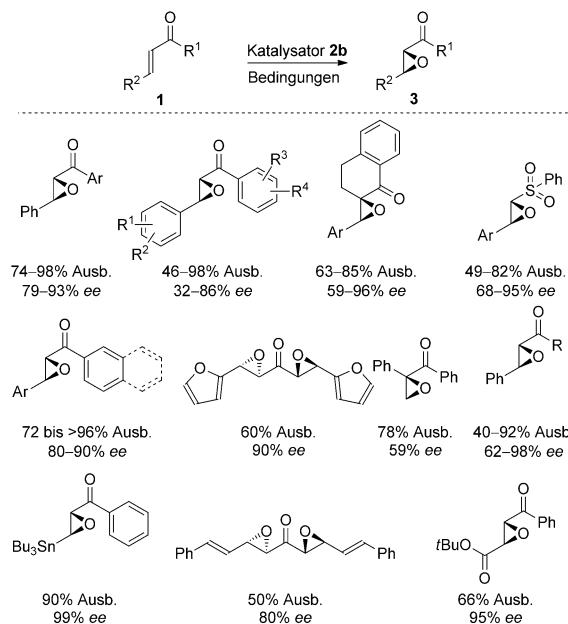


Schema 7. Tripeptidvermittelte asymmetrische Epoxidierung.
EDTA = Ethyldiamintetraacetat.

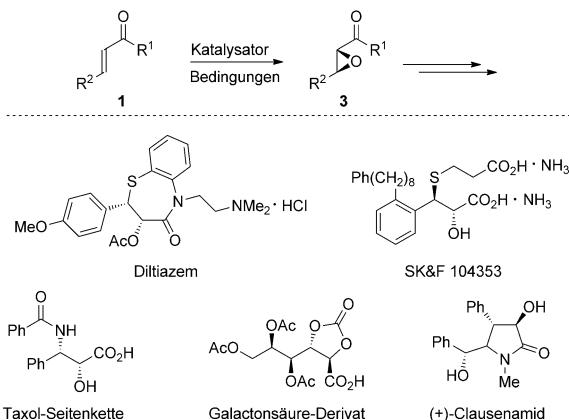
2.4. Anwendungen

Organokatalytische enantioselektive Epoxidierungen, die auf der Verwendung von Peptidkatalysatoren basieren, haben verschiedene Anwendungen gefunden. Ausgewählte Beispiele von Strukturmotiven und repräsentativen Verbindungen veranschaulichen die Vielfalt der enantiomerenangereichten Epoxide, die mit dem Peptidkatalysator **2b** erhalten wurden (Schema 8).^[22]

Modifizierte Bedingungen der Juliá-Colonna-Epoxidierung wurden bei der zielgerichteten Synthese verschiedener



Schema 8. Ausgewählte Beispiele von unter Peptidkatalyse erhaltenen Epoxiden.

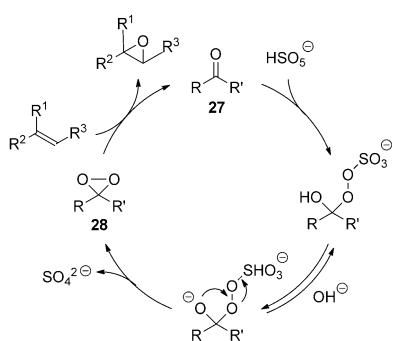


Schema 9. Ausgewählte Beispiele für die Anwendung der Juliá-Colonna-Epoxidierung.

Schlüsselzwischenstufen und biologisch aktiver Verbindungen angewendet (Schema 9).^[11,23] In den ausgewählten Beispielen wurde die im Epoxid gespeicherte stereochemische Information für weitere asymmetrische Modifizierungen genutzt, die gewöhnlich mit einem hohen Grad an Stereokontrolle ablaufen. Das leicht skalierbare Epoxidierungsverfahren ermöglichte die Synthese der Epoxid-Zwischenstufen des selektiven Leukotriens-Antagonisten SK&F 104353 im Maßstab von mehreren Hundert Gramm mit über 99.5% ee.^[24] Der Schlüsselschritt in dieser Synthese war die regioselektive Öffnung der Epoxid-Zwischenstufe mit Methyl-3-mercaptopropionat (Verhältnis 35:1). Die Synthese der Seitenkette von Taxol und des blutdrucksenkenden Wirkstoffs Diltiazem verdeutlichen das Potenzial eines verbesserten Zweiphasenverfahrens der Juliá-Colonna-Epoxidierung.^[14b] In beiden Fällen ist die Abfolge von enantioselektiver Epoxidierung und Ringöffnung der Schlüsselschritt in der Synthese, der den direkten Zugang zu der gewünschten Verbindung ermöglicht.

3. Enantioselektive Epoxidierung mit Katalysatoren auf Basis chiraler Ketone

Die asymmetrische Epoxidierung mit von chiralen Ketonen abgeleiteten Katalysatoren hat sich als eine der nützlichsten Methoden zum Zugang auf strukturell unterschiedliche chirale Epoxide erwiesen. Die Effizienz und Einfachheit dieses Epoxidierungsverfahrens machen es zu einem nützlichen Verfahren in der organischen Synthesekemie. Diese enantioselektive Epoxidierung wird durch Dioxirane vermittelt, die sich *in situ* aus einem chiralen Keton und einem Oxidationsmittel ableiten. Kaliumperoxomonosulfat (Oxone) ist das am häufigsten verwendete Oxidationsmittel.^[25] Diese Strategie hat sich bei einer breiten Auswahl von nichtaktivierten Alkensubstraten unter milden Reaktionsbedingungen als hochwirksam erwiesen. Der allgemeine Mechanismus der durch Dioxirane vermittelten Epoxidierung ist in Schema 10 dargestellt. Oxone ermöglicht die O-Übertragung vom Keton **27** auf das Alken über die Dioxiran-Zwischenstufe **28**. Die Ketonfunktionalität wird nach der Ep-

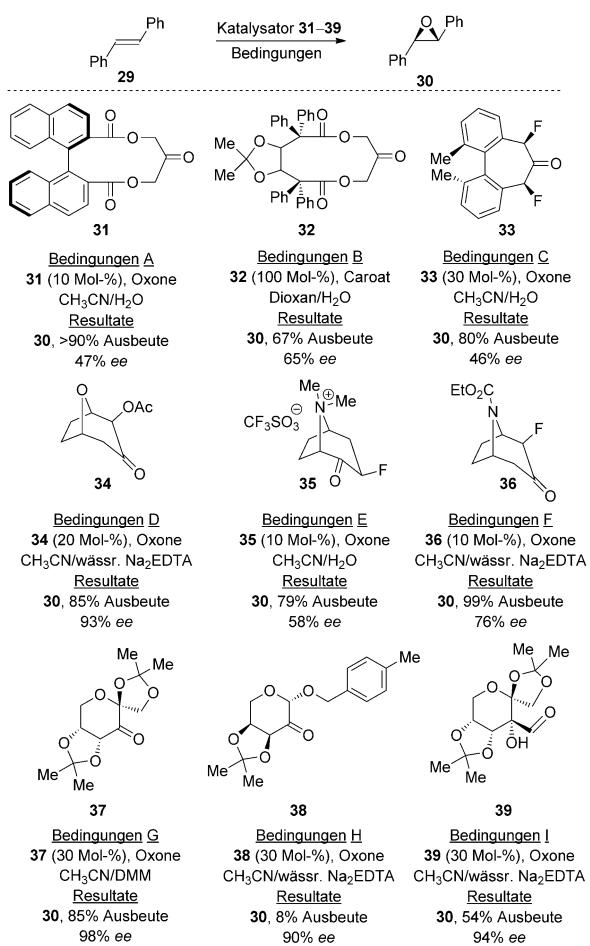


Schema 10. Allgemeiner Mechanismus der ketonkatalysierten Epoxidierung mit Oxone.

oxidierung neu gebildet, wodurch der chirale Katalysator in einen weiteren Epoxidierungszyklus eintreten kann.

3.1. Verfahren zur Epoxidierung von nichtaktivierten Alkenen und mechanistische Betrachtungen

Katalysatoren auf Basis chiraler Ketone für die asymmetrische Epoxidierung können weitgehend in drei Typen unterteilt werden (Schema 11): 1) C_2 -symmetrische Kataly-

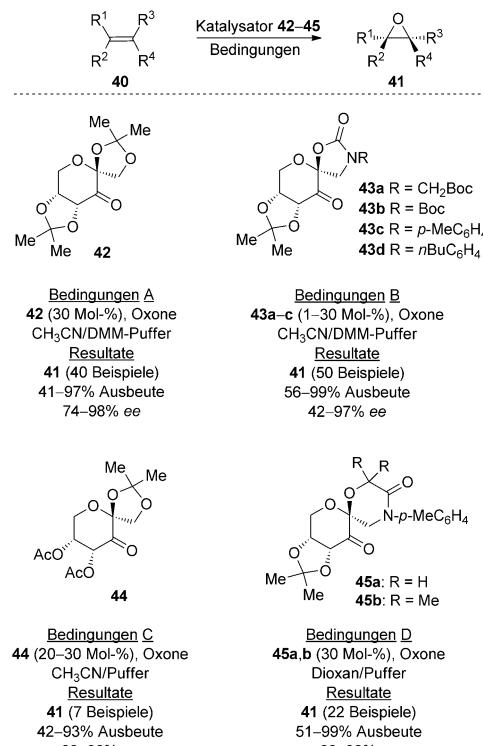


Schema 11. Ausgewählte frühere Beispiele von Katalysatoren auf Basis chiraler Ketone für die enantioselektive Epoxidierung von *trans*-Stilben (29). DMM = Dimethoxymethan.

satoren:^[26] 2) bicyclische Katalysatoren^[27] und 3) von Kohlenhydraten abgeleitete Katalysatoren.^[28] Es wurde eine umfassende Übersicht zu den Entwicklungen der veranschaulichten Katalysatortypen bis 2007 und ihrer Rolle in enantioselektiven Epoxidierungen veröffentlicht.^[29] Seit 2007 wurden in der Klasse chiraler Ketone der Organokatalysatoren für die Epoxidierung nur von Kohlenhydraten abgeleitete Ketonkatalysatoren untersucht.

Shi et al. bereiteten den Weg für Ketonkatalysatoren auf Zuckerbasis, die als wirksamste Katalysatoren für asymmetrische Epoxidierungen mit Dioxiranen gelten, womit die breiteste Auswahl von Substraten mit hervorragenden Ergebnissen abgedeckt wird.^[7a, 26, 29, 30]

Der von Fructose abgeleitete Katalysator **42** (Schema 12) war einer der ersten Katalysatoren für die hohenantioselektive Epoxidierung.^[31] Seine Entwicklung stützte sich dar-



Schema 12. Enantioselektive Epoxidierung verschiedener Alkene mit Shi-Katalysatoren.

auf, dass sich die sterischen und elektronischen Effekte bei der für die Epoxidierung erforderlichen Reaktivität und Selektivität ausgleichen: 1) Die chiralen Substituenten wurden in der Nähe der reagierenden Carbonylfunktion platziert. 2) Das quartäre Zentrum in α -Stellung zur Carbonylgruppe wurde genutzt, um die mögliche Epimerisierung der Stereozentren zu verringern. 3) Die Annäherung des Alkens bezüglich des reagierenden Dioxirans wurde möglicherweise durch die sterische Hinderung einer Seite durch die Einführung eines C_2 -symmetrischen Elements gesteuert. 4) Die Carbonylgruppe wurde durch benachbarte elektronenziehende Substituenten aktiviert.^[32] Der Katalysator **42** lieferte

zwar eine hohe Enantioselektivität, für eine gute Umwandlung war jedoch wegen der schnellen Zersetzung des Ketons eine große Katalysatormenge erforderlich. Diese Zersetzung war auf eine konkurrierende Baeyer-Villiger-Oxidation zurückzuführen, die während der Reaktion bei der Addition von Oxone an das Keton erfolgte. Es war ein höherer pH-Wert erforderlich, um diese Konkurrenzreaktion zu unterdrücken. Epoxidierungen mit Dioxiranen werden gewöhnlich bei einem pH-Wert von 7 bis 8 durchgeführt, da Oxone bei höheren pH-Werten zur Zersetzung neigt. Es wurde jedoch demonstriert, dass eine Erhöhung des pH-Wertes auf 10.5 den Einsatz von weniger Katalysator (20–30 Mol-%) und eine geringere Aufgabe von Oxone (1.5 Äquiv.) ermöglichte und zu höheren Umwandlungen führte.^[33] Dieses Ergebnis zeigte, dass das Keton bei einem höheren pH-Wert genügend reaktiv war, um sowohl mit der Zersetzung von Oxone zu konkurrieren als auch die Nucleophilie von Oxone gegenüber den Ketonkatalysatoren zu erhöhen. Es wurde beschrieben, dass der Katalysator **42** auf der Grundlage dieser Optimierung bei einer großen Auswahl von Substraten für Epoxidierungen mit ausgezeichneten Ergebnissen wirksam war, darunter *trans*-disubstituierte und trisubstituierte Alkene,^[34] 2,2-disubstituierte Vinylsilane,^[35] Hydroxyalkene,^[36] konjugierte Diene^[37] und Enine^[38] sowie Silylenolether und Silylenolester.^[39]

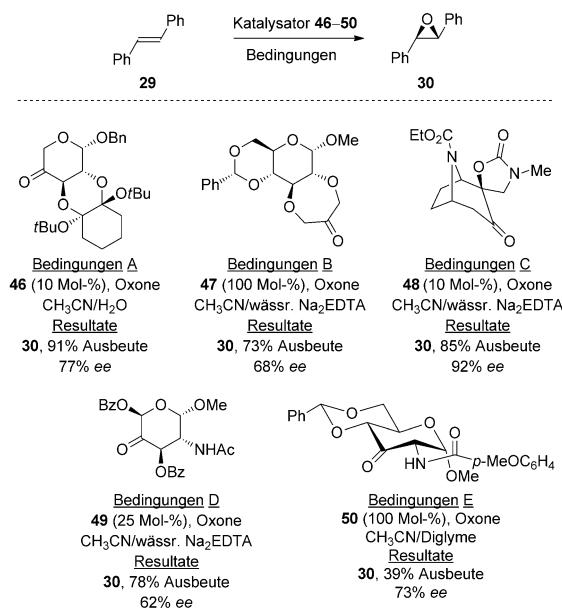
Um zu versuchen, den Vorgang der Zersetzung (durch Baeyer-Villiger-Oxidation) weiter zu unterdrücken, die Katalysatormenge zu verringern und den Substratbereich zu vergrößern, wurde eine Reihe von Katalysatoren **43** (Schema 12) entwickelt, bei denen der spirokondensierte Ring durch eine elektronenziehende Oxazolidinon- oder Diacetatgruppe ersetzt wurde. Der Katalysator **43a** liefert Ergebnisse, die mit den mit Katalysator **42** erzielten vergleichbar sind, wobei aber nur 1 bis 5 Mol-% Katalysator erforderlich sind.^[40] Die Ketonkatalysatoren **43b** und **43c** erwiesen sich als wirksam bei Alkenen, die bei Verwendung von **42** nicht reaktiv waren. Zu diesen Substratklassen gehörten konjugierte aromatische *cis*-Alkene, konjugierte *cis*-Diene und Enine sowie Styrole und bestimmte tri- und tetrasubstituierte Alkene.^[41] Die durch Anwendung der Ketonkatalysatoren **43a**, **43b** und **43c** erzielte Enantioselektivität wurde auf eine anziehende Wechselwirkung zwischen der Gruppe R_π des Alkens und dem Spirooxazolidinon des Ketonkatalysators zurückgeführt.

Kürzlich wurde der Anwendungsbereich der Katalysatoren **43a** und **43d** auf nichtkonjugierte *cis*-Alkene erweitert (Schema 12). Diese Untersuchungen zeigten, dass die relative Hydrophobie der Alkensubstituenten und/oder der allylischen Sauerstofffunktionalität die Stereodifferenzierung der prochiralen Seiten des Substrats ermöglichen könnte.^[42] Darüber hinaus waren **42** und **43** auch bei der Epoxidierung von Fluoralkenen wirksam.^[43] Bei einigen Substraten wirkte das Fluoratom durch elektronische Wechselwirkungen mit dem Katalysator als dirigierende Gruppe, in anderen Fällen war es jedoch nachteilig für die Selektivität der Reaktion. Bei elektronenarmen Alkenen wie α,β-ungesättigten Estern erwies sich das Keton **44** als wirksamer als **42** und **43**.^[44]

Weitere Anstrengungen wurden unternommen, um die sterischen und elektronischen Eigenschaften bekannter Katalysatoren auf Basis chiraler Ketone zu kombinieren. Um

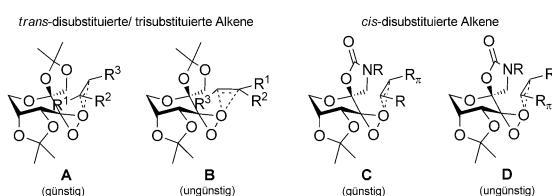
den Substratbereich zu erweitern wurden die Lactamketone **45**, die eine Morpholingruppe haben, vorgestellt (Schema 12). Zunächst wurde berichtet, dass der Ketonkatalysator **45a** die Epoxidierung der anspruchsvollen 1,1-disubstituierten terminalen Alkene und einiger *cis*-Alkene ermöglicht.^[45] Danach lieferte der auf einem chiralen Keton basierende, α,α-Dimethylmorpholinon enthaltende Katalysator **45b**, der die Eigenschaften von **42** und **43** vereinigt, bei der Epoxidierung von *trans*-substituierten und trisubstituierten Alkenen eine erhöhte Enantioselektivität (im Vergleich zu **45a**). Diese erhöhte Selektivität wurde mit einer möglichen Behinderung eines oder mehrerer konkurrierender Übergangszustände als Folge der sterischen Abstoßung, die durch die zusätzlichen Dimethylgruppen am Morpholinring und den Substituenten am Alken verursacht wird, begründet.^[46] Der Katalysator **45a** führt jedoch bei der Epoxidierung von 1,1-disubstituierten terminalen Alkenen zu einer höheren Enantioselektivität als der Katalysator **45b**. In diesem Fall wird die Anziehung zwischen der aromatischen Gruppe und der Morpholineinheit durch die zusätzlichen Dimethylsubstituenten behindert. Das hat eine geringere Enantioselektivität zur Folge oder führt in einigen Fällen zum entgegengesetzten Enantiomer. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Verwendung von H₂O₂ als primäres Oxidationsmittel in Kombination mit CH₃CN als Lösungsmittel vergleichbar ist mit der Anwendung von Oxone und dem Keton **42**.^[7a, 34b, 47]

Die jetzt kommerziell verfügbaren Shi-Katalysatoren haben organokatalysierte asymmetrische Epoxidierungen erheblich beeinflusst. Andere Katalysatoren auf Basis chiraler Ketone für Epoxidierungsreaktionen sind in Schema 13 dargestellt. Einige dieser neuen Organokatalysatoren haben ihre Wirksamkeit in der enantioselektiven Epoxidierung von *trans*-Stilben (**29**) bereits unter Beweis gestellt, doch bisher hat noch keiner die allgemeine Bedeutung der Shi-Katalysatoren erreicht.^[48]



Schema 13. Neueste Organokatalysatoren auf Basis chiraler Ketone für die enantioselektive Epoxidierung von *trans*-Stilben (**29**).

Die Erklärung der Enantioselektivität dieser Reaktionen stützt sich auf eine Reihe von Synthesebeobachtungen und rechnerischen Studien.^[29] Es wird postuliert, dass die durch Dioxiran katalysierte Epoxidierung vorzugsweise über einen Spiroübergangszustand und nicht über einen planaren Übergangszustand verläuft (Schema 14).^[49] Untersuchungen zum

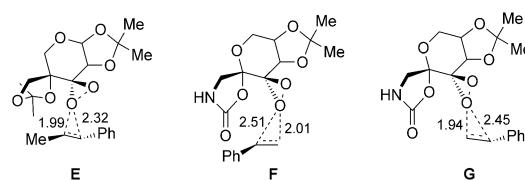


Schema 14. Vorgeschlagene Konformationen der Übergangszustandsstrukturen bei der Epoxidierung mit Dioxiranen.

Mechanismus der durch **42** katalysierten Epoxidierung von Alkenen haben gezeigt, dass der sechsgliedrige Ring in **42** in der Sesselkonformation vorliegt, wobei die Annäherung an das Alken von dem sterisch weniger gehinderten äquatorialen Sauerstoffatom des Dioxirans erfolgt.^[52] Bei den *trans*-disubstituierten oder trisubstituierten Alkensubstraten ist die Übergangszustandsstruktur **A** bevorzugt, da die Substrate so ausgerichtet werden, dass sterische Wechselwirkungen mit dem Dioxolanring von **42** verhindert werden. Es wird angenommen, dass der hauptsächlich konkurrierende Reaktionsweg über die planare Übergangszustandsstruktur **B** verläuft, die zum Enantiomer des Produkts führt. Als Folge der Konkurrenz zwischen **A** und **B** können die sterische und elektronische Beschaffenheit der Substituenten am Alken die Enantioselektivität der Reaktion stark beeinflussen. Es wird vermutet, dass die erhöhten Enantioselektivitäten beim Vorliegen konjugierter π -Systeme ($R = \text{Aryl, Alken oder Alkin}$) aus einer Absenkung der Energie des π^* -Orbitals des Alkens resultieren, wodurch günstige sekundäre Orbitalwechselwirkungen erzeugt werden. Sperrige Substituenten R^3 und kleinere Substituenten R^1 führen zu höheren Enantioselektivitäten.

Es wird angenommen, dass bei Epoxidierungen von *cis*-disubstituierten und terminalen Alkenen, die durch **43b** katalysiert werden, die Enantioselektivität davon herrührt, dass ein π -konjugierender Substituent (R_{π}) bevorzugt in unmittelbarer Nähe zum Oxazolidinonring ausgerichtet wird (Übergangszustandsstruktur **C**) – im Vergleich dazu, dass der π -konjugierende Substituent weiter entfernt vom Oxazolidinonring ist (Übergangszustandsstruktur **D**; Schema 14).^[50]

Viele Forschungsgruppen haben Epoxidierungen mit Dioxiran theoretisch untersucht und sich dabei auf einfache Modellreaktionen konzentriert.^[51] In der bislang wohl gründlichsten mechanistischen Studie wurden mehrere Übergangszustandskonformationen für die Epoxidierung zwischen dem Dioxiran, das sich vom Katalysator **42** auf Basis chiraler Ketone ableitet, und *trans*- β -Methylstyrol untersucht.^[52] Durch Kombination von Berechnungen des kinetischen Isotopeneffekts und experimentell beobachteten Ergebnissen wurde festgestellt, dass der Übergangszustand **E** (Schema 15) die typischste Konformation ist. Dieser Über-



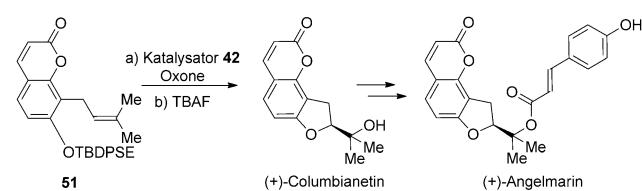
Schema 15. Übergangszustandsstrukturen bei der Epoxidierung von Alkenen mit den Katalysatoren **42** und **43** (Bindungslängen in Å).

gangszustand war nicht nur der energetisch günstigste, sondern er wies im Vergleich zu einem einfachen, ungehinderten Dioxiranmodell mit *trans*- β -Methylstyrol auch die natürliche Asynchronität auf. Die Epoxidierung *trans*-disubstituierter oder trisubstituierter Alkene mit **42** verläuft über einen Spiroübergangszustand, wobei das äquatoriale Sauerstoffatom auf das Produkt übertragen wird und der sechsgliedrige Ring des Ketonkatalysators in der Sesselkonformation vorliegt.

Im gleichen Bericht wurde auch die Reaktion zwischen dem Dioxiran, das sich von dem auf chiralen Ketonen basierenden Katalysator **43** ableitet, und einem Styrol betrachtet.^[52] In diesen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Übergangszustandsstruktur **F**, die zum beobachteten Hauptprodukt führt, die niedrigste Energie aufweist (Schema 15). In dieser Übergangszustandsstruktur befindet sich der Phenylring des Styrols auf der gleichen Seite wie die Oxazolidinoneinheit. Wiederum minimiert eine asynchrone Reaktion, bei der die Bildung einer längeren C-O-Bindung neben dem Phenylring begünstigt ist, die Phenyl-Oxazolidinon-Wechselwirkungen, während es zu verstärkten (abstoßenden) Wechselwirkungen kommt, wenn sich der Phenylsubstituent auf der gegenüberliegenden Seite des Oxazolidinonrings befindet (Übergangszustandsstruktur **G**).

3.2. Anwendungen in der Synthese

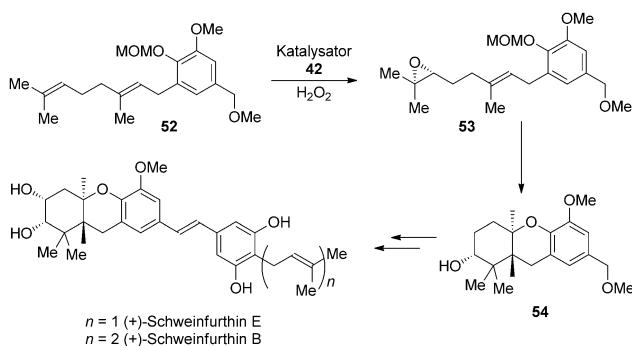
Als Folge der erfolgreichen Anwendung der Shi-Katalysatoren beim Zugang zu vielen enantiomerenangereicherten Epoxiden wurden diese Organokatalysatoren in Schlüsselschritten von Synthesen komplexer optisch aktiver Moleküle eingesetzt. Einige neuere, ausgewählte Beispiele dieser Synthesen werden behandelt (Schema 16). Vor kurzem wurde der Katalysator **42** in der ersten Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Angelmarin eingesetzt, der eine bevorzugte Zytotoxizität gegen die Pankreaskarzinomzelllinie PANC-1 von 100% zeigte.^[53] Die Epoxidierung der Ausgangsverbindung **51** und



Schema 16. Synthese von (+)-Angelmarin. TBDPSE = 2-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

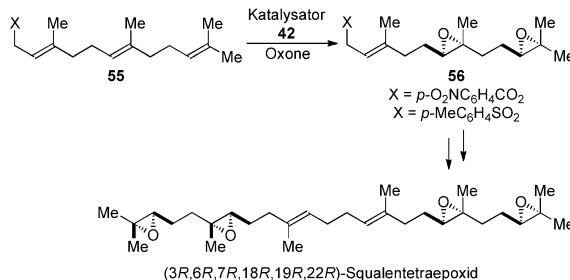
die anschließende Behandlung des Reaktionsgemisches mit TBAF in THF lieferten (+)-Columbianin, das weitere Reaktionen unter Bildung von (+)-Angelmarin einging.

Eine organokatalytische Epoxidierung unter Verwendung von **42** wurde auch für die erste Totalsynthese von Schweinfurthin genutzt, das gestützt auf den Assay mit der Zelllinie NCI-60 ein differenziell aktiver zytotoxischer Wirkstoff ist (Schema 17).^[54] Die Epoxidierung zu Beginn lief mit 91 % ee und 85 % Ausbeute ab, dieser folgte eine durch $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ausgelöste Cyclisierungskaskade unter Bildung des Endprodukts.



Schema 17. Synthese von Schweinfurthin.

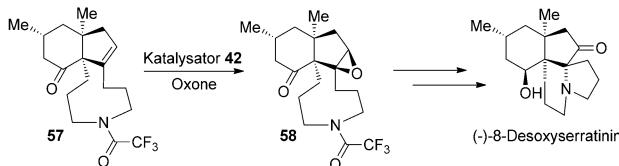
Der Organokatalysator **42** wurde außerdem in der regionalen und enantioselektiven Synthese des Tetraepoxids von Squalen eingesetzt, das als biogenetische Vorstufe zu verschiedenen biologisch wichtigen oxacyclischen Triterpenoidderivaten postuliert wurde (Schema 18).^[55] Bei der Synthesestrategie



Schema 18. Synthese des Tetraepoxids von Squalen.

wurde die Tatsache genutzt, dass die Epoxidierung derjenigen Doppelbindung, die dem Heteroatomsubstituenten am nächsten ist, wegen des Vorhandenseins elektronenziehender Substituenten nicht begünstigt ist. Deshalb konnte die anionische Kupplung der beiden von Farnesol abgeleiteten Diepoxide stattfinden, die zum Aufbau des Tetraepoxids von Squalen mit einer Kette aus 30 Kohlenstoffatomen in 64 % Ausbeute führte.

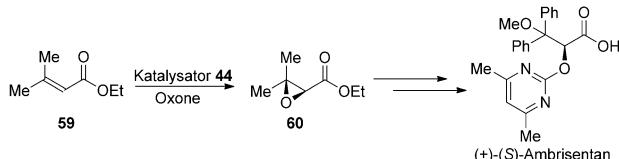
Die organokatalysierte enantioselektive Epoxidierung mit **42** wurde auch als Schlüsselschritt in der ersten Totalsynthese von (-)-8-Desoxyserratinin genutzt (Schema 19).^[56] Dieses Alkaloid gehört zur Lycopodium-Familie, die wegen ihrer ungewöhnlichen tetracyclischen Struktur und ihrer po-



Schema 19. Synthese von (-)-8-Desoxyserratinin.

tenziellen biologischen Aktivität ein Begriff ist. Eine vollkommen diastereoselektive Epoxidierung von **57** mit **42** lieferte das Epoxid **58** in 96 % Ausbeute. Die Epoxid-Zwischenstufe durchlief weitere Reaktionsschritte unter Bildung des gewünschten Alkaloids. Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte die Identität des Produkts.

Kürzlich wurde die Synthese von (+)-Ambrisentan, das zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie eingesetzt wird, in nur vier Schritten mit 53 % Gesamtausbeute und einer Enantioselektivität größer als 99 % ee in einem größeren Maßstab als dem 100-Gramm-Maßstab realisiert (Schema 20).^[57] Die chirale Epoxid-Zwischenstufe wurde durch eine enantioselektive Epoxidierung mit dem Ketonkatalysator **44** hergestellt.



Schema 20. Synthese von (+)-Ambrisentan.

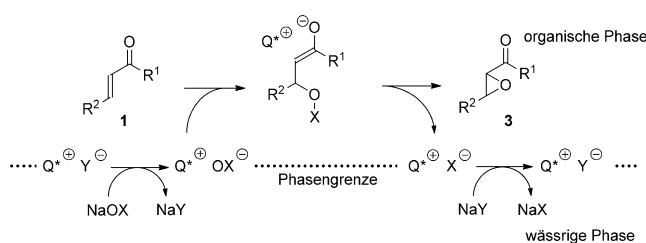
4. Enantioselektive Epoxidierung mit chiralen Phasentransferkatalysatoren

Die asymmetrische Phasentransferkatalyse (PTC, phase-transfer catalysis) wurde bei einer Vielzahl von Bindungsbildungsreaktionen erfolgreich angewendet und ermöglicht so den Zugang zu vielen enantiomerenangereicherten organischen Verbindungen. Eine Reaktion, die mit dieser Verfahrensweise sehr gut gelang, ist die asymmetrische Epoxidierung von elektronenarmen Alkenen, speziell α,β -ungesättigten Ketonen.^[58] Es wird angenommen, dass die Reaktion als zweiphasige Weitz-Scheffer-Epoxidierung abläuft, wobei das quartäre Ammoniumsalz dazu dient, das nucleophile EpoxidierungsmitTEL durch die Phasengrenzfläche zu transportieren und seine Annäherung an das Alken zu steuern (Schema 21).

4.1. Verfahren zur Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen und mechanistische Betrachtungen

Das erste Beispiel eines Verfahrens, das gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten lieferte, beinhaltet die Epoxidierung von Chalkonen unter Verwendung des Cinchoniumsalzes **61**.^[59] In diesem Bericht wurde festgestellt, dass die Ver-

Epoxidierungen

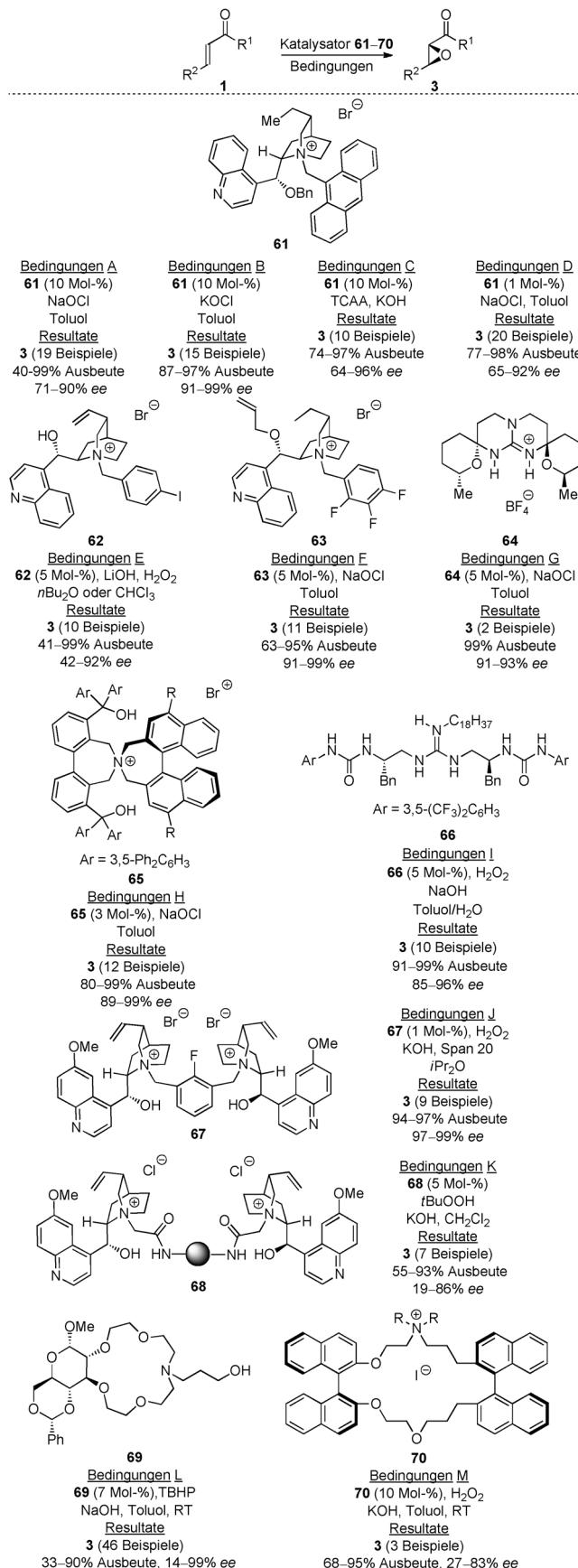


Schema 21. Mechanismus der asymmetrischen PTC-Epoxidierung.

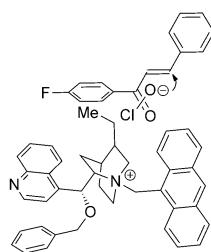
wendung von NaOCl als Oxidationsmittel die Enantioselektivität der Reaktion bedeutend verbessert (Schema 22, Bedingungen A).^[60] Es wurde beobachtet, dass sich die Enantioselektivität veränderte, wenn H₂O₂ durch NaOCl ersetzt wurde, was auf zwei konkurrierende Reaktionswege hindeutet. Spätere Untersuchungen an diesem System zeigten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration an NaOCl und an Katalysator abhängig ist.^[61] In dieser Studie wurde außerdem nachgewiesen, dass die Enantioselektivität der Reaktion auch durch die Polarität des Lösungsmittels beeinflusst wird, wobei erhöhte Konzentrationen an EtOAc die Selektivität herabsetzen. Weitere Untersuchungen zu **61** zeigten, dass mit 10 Mol-% Katalysator – unter ähnlichen Reaktionsbedingungen – die asymmetrische Epoxidierung von Allylalkoholen in hohen Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten gelingt.^[62]

1999 wurde demonstriert, dass die Verwendung von **61** mit KOCl als Oxidationsmittel die Ausbeuten und Enantioselektivitäten der Epoxidierung von Chalkonen verbesserte (Schema 22, Bedingungen B).^[63] In dieser Studie erwähnten die Autoren, dass der Phenylsubstituent an der Carbonylgruppe von **1** für eine hohe Enantioselektivität erforderlich ist. Substrate mit Alkylsubstituenten und anderen nichtaromatischen Substituenten an der Carbonylfunktion führen zu Produkten mit geringeren Enantioselektivitäten. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Enantioselektivität abnimmt, wenn der aromatische Ring (R^1 in **1**) koplanar mit der Carbonylgruppe ist. Diese Abnahme der Enantioselektivität ließ die Autoren darauf schließen, dass die Reaktion über eine reaktive Zwischenstufe abläuft, die in Schema 23 dargestellt ist, wobei der an die Carbonylgruppe gebundene aromatische Ring aus der Ebene der Carbonylgruppe herausgedreht ist, damit die Carbonylgruppe in die Nähe des Ammoniumions des Katalysators gebracht werden kann. Unter der Annahme, dass das Hypochlorit ein Kontaktionenpaar mit dem Ammonium bildet, wenn sich das Chloratom am dichtesten daran befindet, wird das Sauerstoffatom in die richtige Position gebracht und nur eine Seite des β -Kohlenstoffatoms des α,β -ungesättigten Ketons angegriffen, was die beobachtete Selektivität erklärt.

Das Vermögen von KOCl, eine Reihe von Chalkonen unter Verwendung von **61** wirksam zu epoxidieren, führte zur Entwicklung weiterer Verfahren, in denen dieses Oxidationsmittels *in situ* erzeugt werden kann. Im ersten Verfahren, das mit der *In-situ*-Bildung von KOCl einhergeht, wurden Trichlorisocyanursäure und KOH verwendet (Schema 22, Bedingungen C).^[64] Dieses Verfahren lieferte bei einer Reihe



Schema 22. Enantioselektive Epoxidierung von *trans*- α,β -ungesättigten Ketonen mit verschiedenen Organokatalysatoren mittels PTC.
TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid, TCAA = Trichloressigsäureanhydrid.



Schema 23. Vorgeschlagenes Intermediat in der asymmetrischen PTC-Epoxidierung von Chalkonen mit dem Katalysator **61**.

von Chalkonderivaten gute Ausbeuten und mittlere bis hohe Enantioselektivitäten. In einem anderen Bericht wurde eine große Auswahl von Oxidationsmitteln untersucht, gute Ergebnisse wurden jedoch nur mit den Oxidationsmitteln erzielt, die das Hypochlorition bildeten. Interessanterweise wurde gefunden, dass 15 Mol-% NaOCl bei der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen und auch Allylalkoholen gut wirken und außerdem eine Verringerung der Katalysatormenge ermöglichen (Bedingungen D).^[65]

Es wurde auch gezeigt, dass von Cinchonin abgeleitete quartäre Salze wirksame Katalysatoren der enantioselektiven Epoxidierung von 1,3-Diarylenonen sind. Weiterentwicklungen nach dem ursprünglichen Bericht zu PTC-Epoxidierungen, in dem ein Cinchoninderivat eingesetzt und nur eine geringe Enantioselektivität erzielt wurde, erbrachten, dass zur Erzielung guter Enantioselektivitäten eine elektronenziehende Gruppe in *para*-Stellung des N-Benzylrings des Katalysators vorhanden sein muss.^[66] Von den untersuchten elektronenziehenden Gruppen lieferte das 4-Iodbenzyl-Derivat **62** die besten Ergebnisse (Schema 22, Bedingungen E).^[67] Das weitere Screening zeigte auch, dass die freie Hydroxygruppe am Katalysator für eine enantioselektive Umsetzung erforderlich war.^[66b] In einem anderen Beispiel eines von Cinchonin abgeleiteten Katalysators mit einer elektronenziehenden Benzylgruppe wurde gefunden, dass der Trifluorbenzyl-Cinchona-Katalysator **63** bei 1,3-Diarylenonen zu mittleren bis hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten führt (Bedingungen F).^[68]

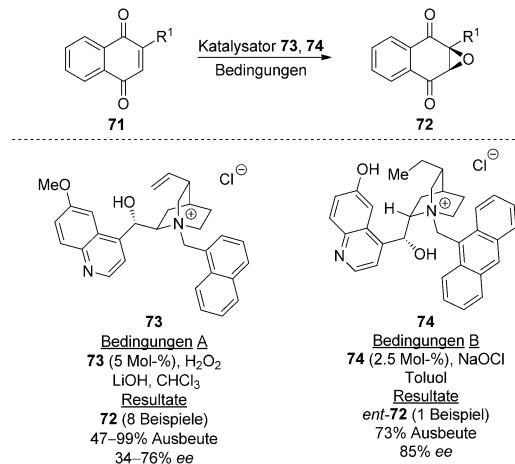
Die asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen mittels PTC konnte durch die Entwicklung verschiedener anderer Ammoniumsalzkatalysatoren weiter ausgedehnt werden. Das C_2 -symmetrische, tetracyclische Guanidiniumsalz **64** führte bei zwei Chalkonen zu hohen Enantioselektivitäten, die Ausbeuten wurden allerdings nicht veröffentlicht (Schema 22, Bedingungen G).^[69] Die Verwendung des chiralen quartären Ammoniumbromids **65** erwies sich als wirksam bei der Epoxidierung von Chalkonderivaten, es wurden hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt (Bedingungen H).^[70] Das Hauptmerkmal dieses Katalysators ist, dass er bei der Epoxidierung von **1** mit Alkylsubstituenten (R^1) und auch bei Substraten **1**, in denen die Carbonylgruppe und der Phenylring (R^1) koplanar sind, eine hohe Enantioselektivität liefert. Es wurde außerdem gezeigt, dass der difunktionelle Guanidin-Harnstoff-Katalysator **66** bei der Epoxidierung von 1,3-Diarylenonen zu hohen Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten führt (Bedingungen I).^[71]

Neben den bis hierher beschriebenen monomeren Katalysatoren wurden auch dimere und polymere Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen unter PTC entwickelt. Der dimere Katalysator **67** wirkt gut bei 1,3-Diarylenonen, aber wiederum nicht bei alkylsubstituierten Substraten (Schema 22, Bedingungen J).^[72] Gestützt auf eine Kristallstrukturanalyse des Katalysators,

schlagen die Autoren eine Übergangszustandsstruktur vor, in der die Carbonylgruppe mit einem der Iminiumionen in Wechselwirkung tritt, während das andere Iminiumion mit dem Peroxid wechselwirkt, wodurch der Angriff nur von einer Seite erfolgen kann. Es wurde gezeigt, dass der polymere Katalysator **68** 1,3-Diarylenone mit geringen bis hohen Ausbeuten und mittleren Enantioselektivitäten epoxidiert (Bedingungen K).^[73]

Auch chirale Kronenether wurden bei der asymmetrischen Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen eingesetzt. Es wurde demonstriert, dass der von α -D-Glucose abgeleitete Kronenether **69** eine große Auswahl von arylsubstituierten Chalkonen und aliphatischen Analoga mit mittleren Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten epoxidiert (Schema 22, Bedingungen L).^[74] Dieser Katalysator wurde auch bei der Epoxidierung von *N*-Methylprolin-substituierten α,β -ungesättigten Ketonen verwendet.^[75] In vielen dieser Beiträge wurde außerdem gezeigt, dass ein von α -D-Mannose abgeleiteter Kronenether ähnliche Ergebnisse liefert. Es wurde festgestellt, dass der Azakronenether **70** (wobei R eine geradkettige Alkylgruppe ist) bei verschiedenen Chalkonderivaten zu hohen Ausbeuten und ähnlichen Enantioselektivitäten führt (Bedingungen M).^[76]

Während intensiv an der PTC-Epoxidierung von *trans*- α,β -ungesättigten Ketonen gearbeitet wurde, gibt es immer noch zu wenig Verfahren zur Epoxidierung von *cis*- α,β -ungesättigten Ketonen. Das erste Verfahren zur Epoxidierung von Naphthochinonen, das gute Ausbeuten und mittlere Enantioselektivitäten lieferte, beruhte auf dem Katalysator **73** (Schema 24, Bedingungen A).^[77] In dieser Studie wurde

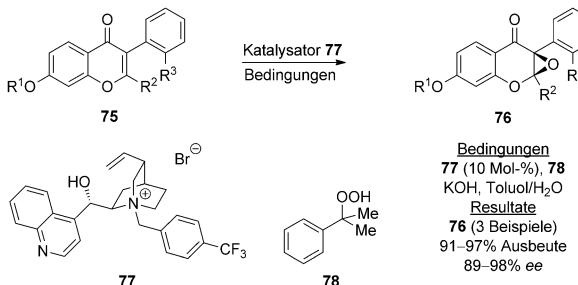


Schema 24. Enantioselektive Epoxidierung von *cis*- α,β -ungesättigten Ketonen.

gefunden, dass sperrige Substituenten R^1 am Naphthochinon erforderlich sind, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Wenn 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin K₃) als Substrat verwendet wurde, war die Enantioselektivität auf 34 % ee begrenzt. Um die Enantioselektivität zu verbessern, wurde eine zweite Studie durchgeführt, in der sowohl der Chinin- als auch der Chinidinkatalysator an verschiedenen Stellen modifiziert wurden.^[78] Basierend auf einem Katalysator-Screen-

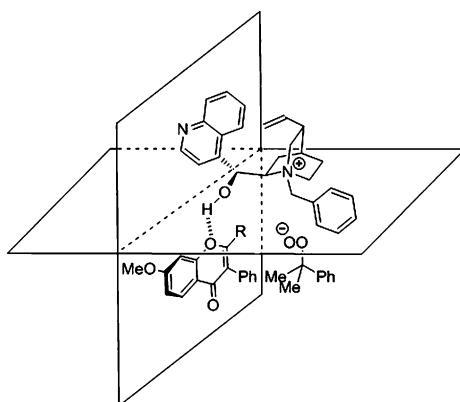
ning stellten die Autoren fest, dass der Katalysator **74** die besten Ergebnisse lieferte (Bedingungen B).

Außerdem haben sich quartäre Ammoniumsalze als wirksam bei der asymmetrischen Epoxidierung von Isoflavonen erwiesen. Es wurde gezeigt, dass der Katalysator **77** bei der Epoxidierung der Isoflavone **75** zur vollständigen Umwandlung und zu hohen Enantioselektivitäten führt (Schema 25).^[79] Aufgrund der mit unterschiedlichen Katalysatoren



Schema 25. Asymmetrische PTC-Epoxidierung von Isoflavonen.

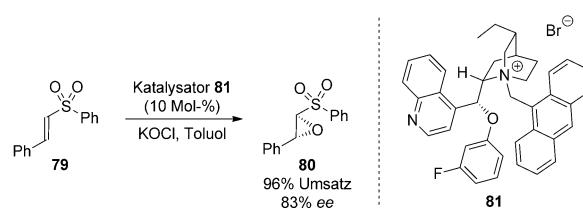
beobachteten Tendenzen der Selektivität wurde postuliert, dass die Konfiguration der Hydroxygruppe des Katalysators der entscheidende Faktor bei der Festlegung des begünstigten Enantiomers des Epoxidprodukts ist. Sowohl die experimentellen Ergebnisse als auch zusätzliche rechnerische Studien ließen die Autoren darauf schließen, dass die Reaktion über den in Schema 26 dargestellten Komplex abläuft.



Schema 26. Mechanismus der asymmetrischen PTC-Epoxidierung von Isoflavonen.

4.2. Weitere Verfahren zur Epoxidierung von Alkenen und mechanistische Betrachtungen

Unseres Wissens gibt es nur ein Beispiel für die asymmetrische PTC-Epoxidierung eines Alkens, das nicht mit einer Carbonylfunktionalität konjugiert ist. Die Epoxidierung von Phenylvinylsulfon wurde mit dem Katalysator **81** durchgeführt, das gewünschte Produkt wurde in hoher Ausbeute und mit guter Enantioselektivität erhalten (Schema 27).^[80] Während des Katalysator-Screenings für diese Reaktion

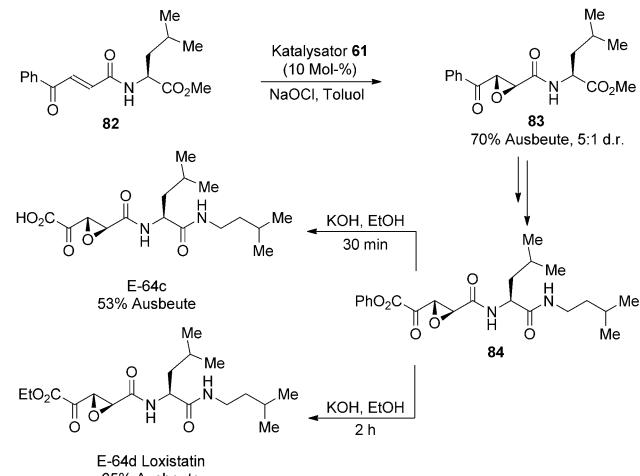


Schema 27. Asymmetrische PTC-Epoxidierung von Phenylvinylsulfon.

wurde festgestellt, dass der *meta*-Fluorbenzyl-Substituent an der 9-Hydroxy-Gruppe des Katalysator zu besseren Ergebnissen als nichtsubstituierte, *ortho*-substituierte, disubstituierte Benzylether und Alkylether führt. Die Autoren schlagen vor, dass die Addition eines *meta*-Fluor-Substituenten an den Benzylether im Katalysator die Stabilität des Katalysators durch intramolekulare π-Stapelwechselwirkungen erhöht.

4.3. Anwendungen in der Synthese

Wegen des begrenzten Umfangs an Substraten, die bislang eine asymmetrische Epoxidierung mit chiralen quartären Ammoniumsalzen unter PTC eingehen können, wird diese Reaktionsklasse in der Synthese kaum angewendet. Das Potenzial dieser katalytischen Reaktionen wurde jedoch in der Totalsynthese des Epoxysuccinylpeptids E-64c und seines Analogons E-64d (Loxistatin; Schema 28) demonstriert.^[81] Dabei gelang die Epoxidierung des α,β-ungesättigten Ketons

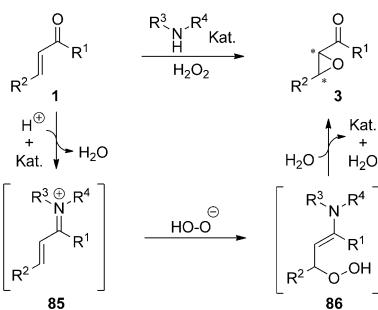


Schema 28. Synthese von E-64c und E-64d (Loxistatin) mittels organokatalytischer Epoxidierung.

82 mit guter Ausbeute und moderater Diastereoselektivität. Aus dem Epoxid **83** kann in drei Schritten das Zwischenprodukt **84** gebildet werden, das leicht in die gewünschten Produkte umgewandelt werden kann.

5. Enantioselektive Epoxidierung mit Katalysatoren auf Basis sekundärer und primärer Amine

Seit ihrer Wiederbelebung hat sich die Aminokatalyse schnell zu einem der bewährtesten Verfahren zur asymmetrischen Funktionalisierung von Carbonylverbindungen entwickelt.^[82] Aminokatalysatoren fördern hervorragend die sequenzielle und stereoselektive Addition einer nucleophilen und einer elektrophilen Spezies über das elektronenarme Alken in α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen. Dieses Vermögen macht die Aminokatalyse zu einem sehr geeigneten Verfahren für asymmetrische Weitz-Scheffer-Epoxidierungen^[83] dieser Klasse von Molekülen. Es ist erwähnenswert, dass die Substrate der aminokatalytischen Epoxidierung und die Substrate der vorher erörterten PTC-Reaktionen gewöhnlich komplementär sind. Der Mechanismus der aminokatalytischen Epoxidierung ist in Schema 29 dargestellt.

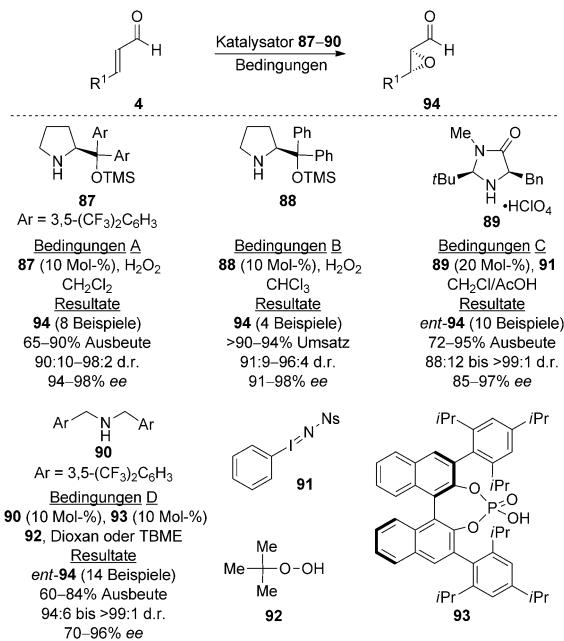


Schema 29. Allgemeiner Mechanismus der aminokatalytischen Epoxidierung.

Durch Kondensation eines Aminokatalysators und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung wird ein Iminiumion gebildet, das den Michael-Akzeptor für die konjugierte Addition eines Peroxynucleophils aktiviert. Mit einer S_N2 -Reaktion der den Katalysator enthaltenden Enamin-Spezies am Sauerstoffatom wird die Bildung des Oxiranrings abgeschlossen. Nach Hydrolyse werden die enantiomerenreichen Epoxyaldehyd- oder Epoxyketonprodukte erhalten, und das freigesetzte chirale Amin kann in einen weiteren Katalyzyzyklus eintreten.

5.1. Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden und mechanistische Betrachtungen

Mehrere unterschiedliche Verfahren zur aminokatalytischen enantioselektiven Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden wurden veröffentlicht (Schema 30). Der erste erfolgreiche Bericht erschien 2005, in diesem wurde das silylgeschützte Diarylprolinol^[84] **87** als hochwirksamer Katalysator dieser Reaktion identifiziert. In Kombination mit wässrigem H_2O_2 als Oxidationsmittel förderte dieses sperrige sekundäre Amin die Epoxidierung der α,β -ungesättigten Aldehyde **4** mit hohen Diastereoselektivitäten und hervorragenden Enantioselektivitäten (Bedingungen A).^[85]

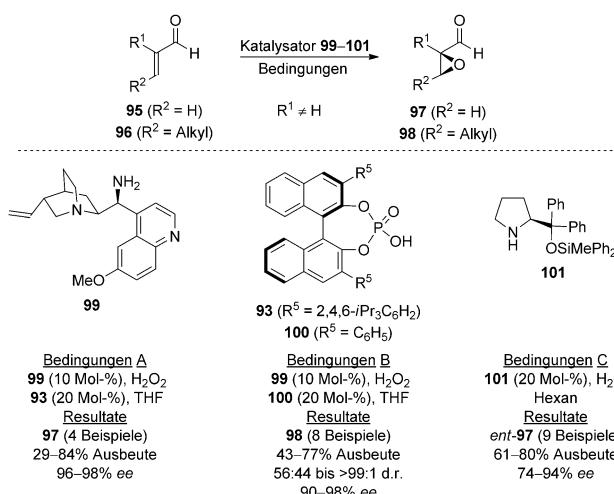


Schema 30. Enantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden. TBME = *tert*-Butylmethylether, TMS = Trimethylsilyl.

Einige Monate später wurde ein ähnliches Verfahren unter Verwendung einer Diphenylvariante des silylgeschützten Prolinol-Katalysators **88** veröffentlicht (Bedingungen B).^[86] Als Alternative wurde außerdem gefunden, dass ein homogenes Oxidationsmittel – die hypervalente Iodverbindung **91** – die gewünschte Epoxidierung in Gegenwart des Imidazolidinon-Katalysators **89** ermöglicht (Bedingungen C).^[87] Die Autoren demonstrierten, dass **91** langsam monomeres Iodosobenzol freisetzt, das das eigentliche Oxidationsmittel in der Epoxidierung ist. Dieser „interne Spritzenpumpeneffekt“ war entscheidend für die Minimierung der Oxidation des Katalysators durch Iodosobenzol. Neben den oben erwähnten Verfahren, die alle auf der Verwendung eines chiralen Amins zur Induktion von Chiralität beruhen, wurden auch das Salz eines achiralen Amins und eine chirale Phosphorsäure eingesetzt (Bedingungen D).^[88] In einem derartigen katalytischen System wirkt das Amin **90** geschwindigkeitssteigernd, während die chirale Phosphorsäure **93** die Annäherung des Oxidationsmittels **92** steuert. Das führt zur Bildung der Epoxyaldehyde *ent*-**94** mit 60–84 % Ausbeute, 94:6 bis > 99:1 d.r. und 70–96 % ee.

Während sekundäre Amine den α -unverzweigten α,β -ungesättigten Aldehyd **4** leicht angreifen, wodurch die aktivierte Iminiumion-Spezies gebildet wird, ist die entsprechende Kondensation mit den α -verzweigten Substraten **95** und **96** schwieriger. Um diese Aufgabe zu lösen, können Katalysatoren auf Basis primärer Amine eingesetzt werden, wie das von Chinin abgeleitete Amin **99** (Schema 31).^[89] Wenn dieses in Form seines Bisphosphorsäuresalzes (mit **100**) verwendet wird, werden die trisubstituierten Epoxidprodukte **98** in guten Ausbeuten, mit mittleren bis sehr hohen Diastereoselektivitäten und hervorragenden Enantioselektivitäten erhalten (Bedingungen B). Ein leicht modifiziertes Verfahren

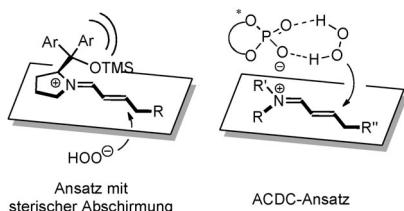
Epoxidierungen



Schema 31. Enantioselektive Epoxidierung von α -verzweigten α,β -ungesättigten Aldehyden.

unter Verwendung von **93** als chirale Säure wurde für die α -substituierten Acroleine **95** optimiert. Es ist erwähnenswert, dass Katalysatoren auf Basis sekundärer Amine wie **101** mit dieser speziellen Klasse α -verzweigter Substrate (d.h. ohne β -Verzweigung, **95**) kompatibel sind. Die entsprechenden α,α -disubstituierten Epoxide *ent*-**97** werden in 61–80 % Ausbeute und mit 74–94 % ee gebildet (Bedingungen C).^[90]

Was die Reaktionsmechanismen anbelangt, so folgen alle untersuchten aminokatalytischen Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden dem in Schema 29 dargestellten allgemeinen Katalysezyklus. Die in diesen Reaktionen erzielte Stereoselektivität kann dennoch andere Ursprünge haben (Schema 32). Die stereochemische Information, die

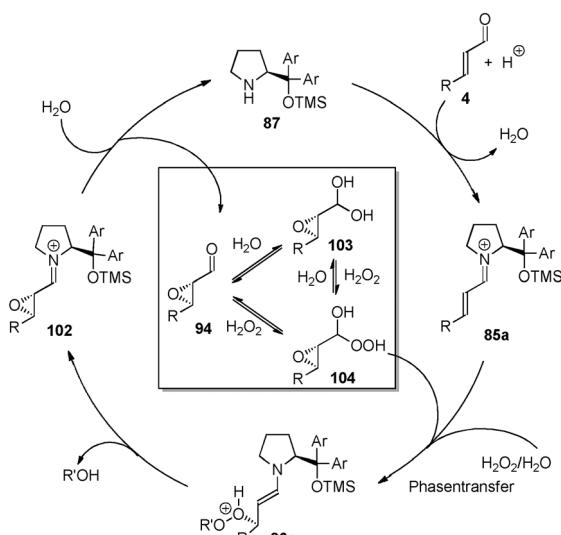


Schema 32. Ursprung der Stereoselektivität bei der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.

auf das Substrat übertragen werden soll, ist entweder im Aminokatalysator oder in einer als Cokatalysator dienenden chiralen Säure oder in der Kombination aus beiden gespeichert. Wenn der Aminokatalysator die einzige Chiralitätsquelle ist, wie bei den Epoxidierungsverfahren mit silylgeschützten Diarylprolinol-Katalysatoren, gilt für die Stereodifferenzierung in den meisten Fällen ein Prinzip der sterischen Abschirmung (Schema 32, links).^[84] Bei der an den Katalysator gebundenen Iminium-Spezies schirmt der sperrige Rest am Amin eine der beiden Seiten des konjugierten Systems ab, wodurch erzwungen wird, dass sich das Oxidationsmittel von der sterisch weniger gehinderten Seite

annähert. Alternativ kann die Chiralitätsquelle ausschließlich oder zum Teil in einer als Cokatalysator dienenden chiralen Säure gespeichert sein, wie in den von Binol abgeleiteten Phosphorsäuren **93** und **100**. Solch eine Annäherung wird als asymmetrische Gegenion-vermittelte Katalyse (ACDC) bezeichnet (Schema 32, rechts).^[91] Das entsprechende Anion der Phosphorsäure bildet mit dem Iminiumion als chiralem Gegenion ein Ionenpaar. Die Brønsted-basischen Oxogruppen dieses Gegenions koordinieren dann das sich annähernde Peroxid und steuern somit die Zuführung des Nucleophils. Die Verwendung einer Kombination aus einem chiralen Amin und einer chiralen Säure ermöglicht die Feinabstimmung eines vorgegebenen katalytischen Systems, um die gewünschten Selektivitäten zu erzielen.

Eine kürzlich durchgeföhrte Studie zum Mechanismus der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit dem silylgeschützten Diarylprolinol-Katalysator **87** zeigte ein interessantes Verhalten der Autoinduktion auf (Schema 33).^[92]

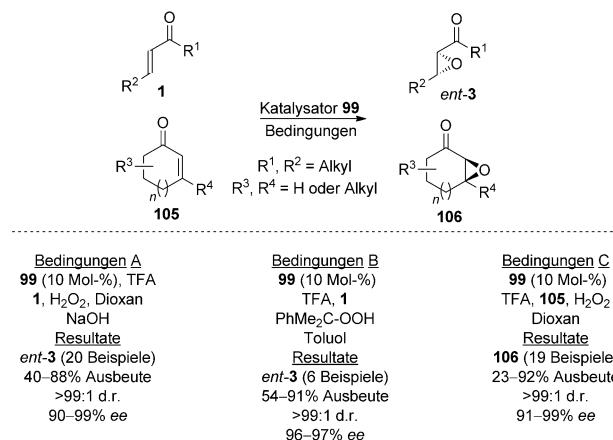


Schema 33. Mechanistischer Ansatz für die organokatalytische asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit dem silylgeschützten Diarylprolinol-Katalysator **87**.

Im Verlauf der Reaktion wurde eine erhebliche Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, was auf eine produktinduzierte Geschwindigkeitserhöhung hindeutet. Es wurde vermutet, dass der Epoxyaldehyd **94** – im Gegensatz zum α,β -ungesättigten Ausgangsaldehyd **4** – an der Grenzfläche zwischen organischer und wässriger Phase leicht mit H_2O_2 reagiert. Durch diese reversible Bildung des Peroxyaddukts **104** erhöhte sich die Menge an Peroxid in der organischen Phase, wodurch das Produkt zum Phasentransferkatalysator wurde. Die Möglichkeit, dass **104** das eigentliche Nucleophil in der Oxa-Michael-Reaktion ist, konnte nicht ausgeschlossen werden.

5.2. Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen und mechanistische Betrachtungen

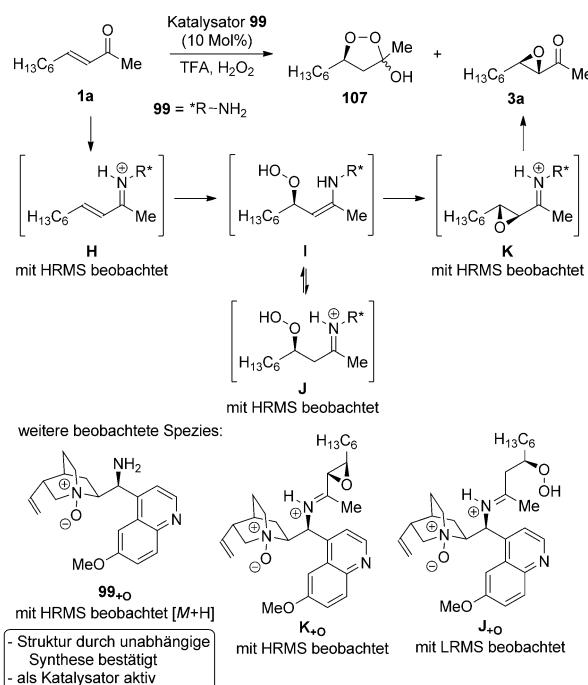
Auch die aminokatalytische asymmetrische Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen wurde realisiert, womit ausgehend von den acyclischen α,β -ungesättigten Ketonen **1** der einfache Zugang zu den hoch enantiomerenangereicherten Epoxyketonen *ent*-**3** in zufriedenstellenden Ausbeuten ermöglicht wird (Schema 34).^[93] Während als Katalysatoren



Schema 34. Enantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit einem von Chinin abgeleiteten primären Amin als Katalysator. TFA = Trifluoressigsäure.

eingesetzte sperrige sekundäre Amine nicht mit **1** kondensieren, wird die erforderliche chirale Iminiumion-Spezies von dem primären Amin **99** und von **1** in Gegenwart eines Säurezusatzes leicht gebildet. Unabhängig voneinander wurden zwei erfolgreiche Verfahren unter Verwendung von **99** als Katalysator in Kombination mit entweder H₂O₂ (Bedingungen A)^[93a] oder (2-Hydroperoxypropan-2-yl)benzol (Bedingungen B)^[93b] als Oxidationsmittel entwickelt. Das Verfahren auf Basis von H₂O₂ konnte auf die cyclischen α,β -ungesättigten Ketone **105** als Substrate ausgedehnt werden, es wurden die diastereomererenreinen Epoxide **106** in mäßigen bis guten Ausbeuten und mit hervorragenden Enantioselektivitäten erhalten (Bedingungen C).^[89b, 94]

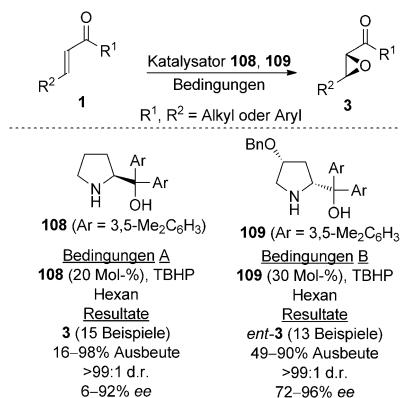
Um den Mechanismus der durch primäre Amine katalysierten Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen zu erkunden, wurde die Epoxidierung des Modellsubstrats **1a** mittels NMR-Spektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie (HRMS) untersucht (Schema 35).^[89b, 95] Nach Behandlung von **1a** mit dem Bis(trifluoressigsäure)-Salz von **99** und H₂O₂ wurde ein Gemisch aus zwei Produkten – Peroxyhalbacetal **107** und Epoxyketon **3a** – gebildet. Deshalb wurde ein Verfahren zur basischen Aufarbeitung zur Anwendung gebracht, um **107** in das gewünschte Epoxidprodukt zu überführen. Außerdem konnten entlang des Weges des vorgeschlagenen Katalysezyklus drei kationische Zwischenstufen (**H–J**) mittels HRMS nachgewiesen werden, womit der Mechanismus der Weitz-Scheffer-Epoxidierung bei dieser durch primäre Amine katalysierten Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen bestätigt wurde. Interessanterweise



Schema 35. Mechanismus der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen: Nachweis der Zwischenstufen mittels HRMS.

zeigte die HRMS-Analyse auch das Vorliegen eines oxidierten Aminokatalysators (**99+o**) und seiner Kondensationsprodukte **K+o** und **J+o** im Reaktionsgemisch. Es wurde festgestellt, dass die durch eine unabhängige Synthese hergestellte *N*-Oxid-Spezies **99+o** die Epoxidierung von **1a** mit ähnlicher Wirksamkeit und Stereoselektivität wie das Ausgangsamin **99** katalysiert.

Neben den als Katalysatoren eingesetzten primären Aminen kann auch eine Reihe von sekundären Aminen mit einer freien Hydroxygruppe die enantioselektive Epoxidierung der α,β -ungesättigten Ketone **1** fördern (Schema 36).^[96] Von den untersuchten Kandidaten erwiesen sich die Diarylprolinole **108** und **109** als wirksamste Katalysatoren der gewünschten Epoxidierung. Wegen der fehlenden Kondensati-

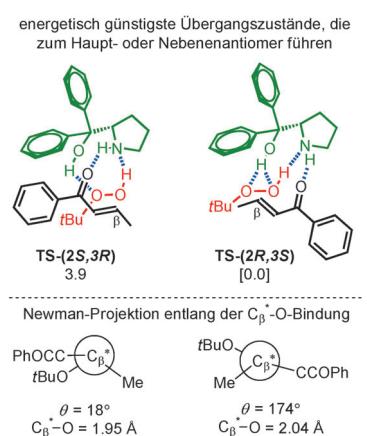


Schema 36. Enantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit einem von einem sekundären Amin abgeleiteten Katalysator.

Epoxidierungen

on zwischen diesen sekundären Aminen und den α,β -ungesättigten Ketonen als Substraten wurde ein anderer Wirkmechanismus für diese Katalysatoren vorgeschlagen. Die Autoren legten nahe, dass die Diarylprolinole, wie **108** und **109**, ein wirksames Netzwerk von Wasserstoffbrücken mit dem α,β -ungesättigten Keton und dem Peroxidnucleophil (TBHP) bilden.^[97]

Dieser vermutete nichtkovalente Aktivierungsmodus wurde sowohl durch die vorliegenden Versuchsdaten als auch durch eine rechnerische Studie gestützt. Außerdem wurde der Ursprung der Enantioselektivität auf der Grundlage der berechneten Energie der am besten zugänglichen Übergangszustandsstrukturen eines Modellsystems aus Diphenylprolinol, (*E*)-1-Phenylbut-2-en-1-on und TBHP erklärt (Schema 37). Diese Untersuchung deutete, mit 3.9 kcal mol⁻¹, auf

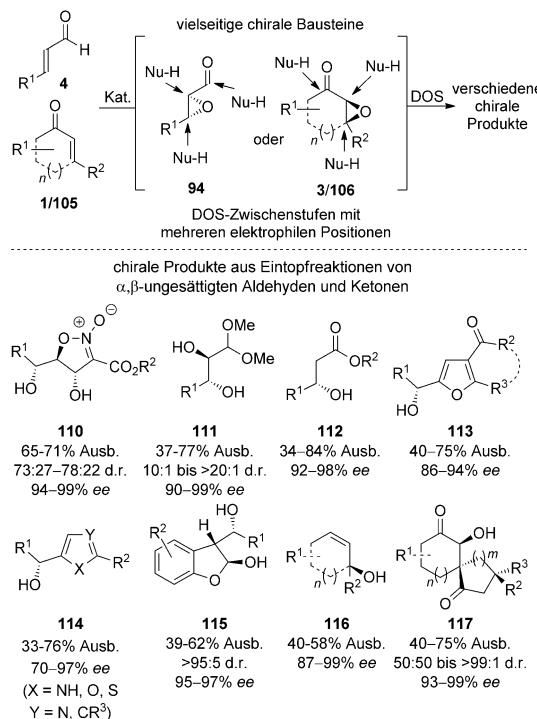


Schema 37. Ursprung der Enantioselektivität der durch Diphenylprolinol katalysierten Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen. Die Energien sind in kcal mol⁻¹ angegeben, unter Berücksichtigung der Lösungsmittelpolarisation und der Nullpunktschwingungskorrekturen.

eine Bevorzugung des Epoxidprodukts mit einer *2R,3S*-Konfiguration hin, was mit dem experimentell beobachteten Ergebnis übereinstimmte. Dieser Unterschied der Aktivierungsbarrieren wurde mit dem Erzielen einer stabileren gestaffelten Konformation und eines wirksameren Netzwerks aus Wasserstoffbrücken in TS-(*2R,3S*) begründet.

5.3. Anwendungen von chiralen Epoxyaldehyden und Epoxyketonen in der Synthese

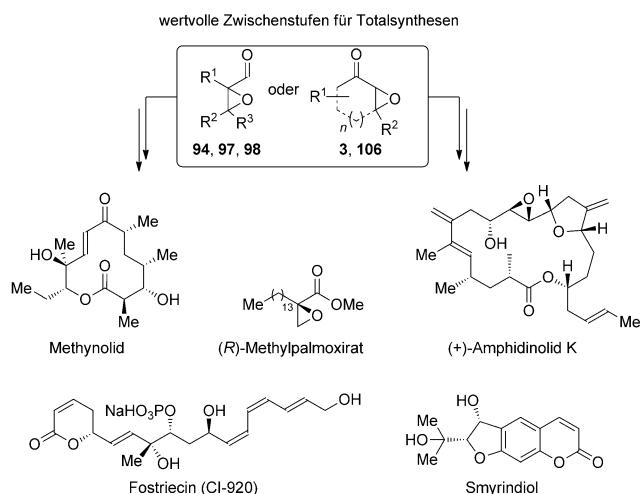
Die Epoxyaldehyde und Epoxyketone sind reaktive Moleküle mit mehreren elektrophilen Stellen und bieten somit reichhaltige Möglichkeiten für Modifizierungen und Umwandlungen im Zuge von Synthesen. Die Addition eines geeigneten Dinukleophils an diese Elektrophile kann zu interessanten Ringöffnungs- und Anellierungsprozessen führen.^[98] Einige der enantiomerenangereicherten Bausteine, z. B. **110**–**117**, die mit solchen Methoden gebildet werden, sind in Schema 38 dargestellt. So können beispielsweise durch die In-situ-Zugabe eines Nitroacetats und einer Base zum Reaktionsgemisch der aminokatalysierten Epoxidierung von α,β -



Schema 38. Diversitätsorientierte asymmetrische Synthese: Ein-Topf-Verfahren, die aminokatalytischen Epoxidierungen umfassen.

ungesättigten Aldehyden die chiralen Isoxazolin-N-oxide **110** mit hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten werden.^[98a]

Neben ihrer Anwendung in der DOS werden chirale Epoxyaldehyde und Epoxyketone häufig auch als Synthesezwischenstufen in der zielgerichteten Synthese genutzt.^[99] Einige repräsentative Beispiele von Zielmolekülen, die die Verwendung dieser Bausteine entlang des Synthesewegs umfassen, sind in Schema 39 veranschaulicht. Die in chiralen Epoxykarbonylen vorhandenen elektrophilen Stellen sind

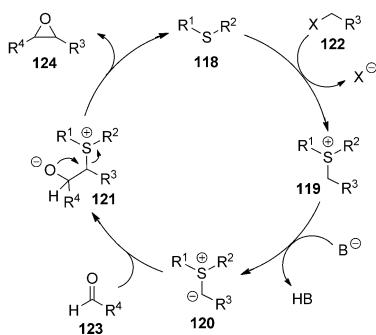


Schema 39. Epoxyaldehyde und Epoxyketone in der zielgerichteten Synthese und repräsentative Zielverbindungen.

hervorragende Ansatzpunkte für die Vernetzung von Fragmenten des Endprodukts. Darüber hinaus kann die im Molekül gespeicherte Chiralität oft die Annäherung eines eintretenden Reaktanten steuern. Während des Aufbaus der endgültigen Struktur wird gewöhnlich der Ring der elektrophilen Epoxidfunktionalität geöffnet, beispielsweise in der Synthese des Naturstoffs Smyrindiol.^[99e] Bei anderen Zielverbindungen, z.B. (*R*)-Methylpalmoxirat,^[90] ist der dreigliedrige Oxiranring jedoch erforderlich. Dieser α -verzweigte Epoxyester kann in zwei Schritten aus einem entsprechenden Epoxyaldehyd leicht synthetisiert werden.

6. Enantioselektive Epoxidierung mit Katalysatoren auf Basis chiraler Schwefel-Ylide

Schwefel-Ylide eröffnen einen besonderen Weg zur Bildung von Epoxiden über die Alkylierung von Aldehyden. Ursprünglich als Corey-Chaykovsky-Reaktion entwickelt, haben Entwicklungen auf diesem Gebiet den Zugang zu einer großen Auswahl von disubstituierten Epoxiden ermöglicht.^[100] Es wurden mehrere Übersichtsartikel zu sulfidvermittelten/sulfidkatalysierten Epoxidierungen veröffentlicht. Deshalb fasst dieser Aufsatz wichtige Aspekte katalytischer Verfahren vor dem letzten Übersichtsartikel von 2007 zusammen und konzentriert sich auf Gebiete, auf denen seitdem Fortschritte erzielt wurden.^[101] Außerdem beschränkt sich dieser Aufsatz auf durch chirale Sulfide vermittelte Reaktionen werden also nicht behandelt. Im Katalyzyklus wird das Ylid **120** durch Alkylierung des Sulfids **118** und anschließende Deprotonierung des Sulfoniumsalzes **119** gebildet (Schema 40). Das Ylid greift dann die Carbonylverbindung **123** an, wodurch die Betain-Zwischenstufe **121** erzeugt wird. Diese zerfällt unter Bildung des Epoxidprodukts **124** und des Sulfids **118**, das wieder in den Katalyzyklus eintreten kann.

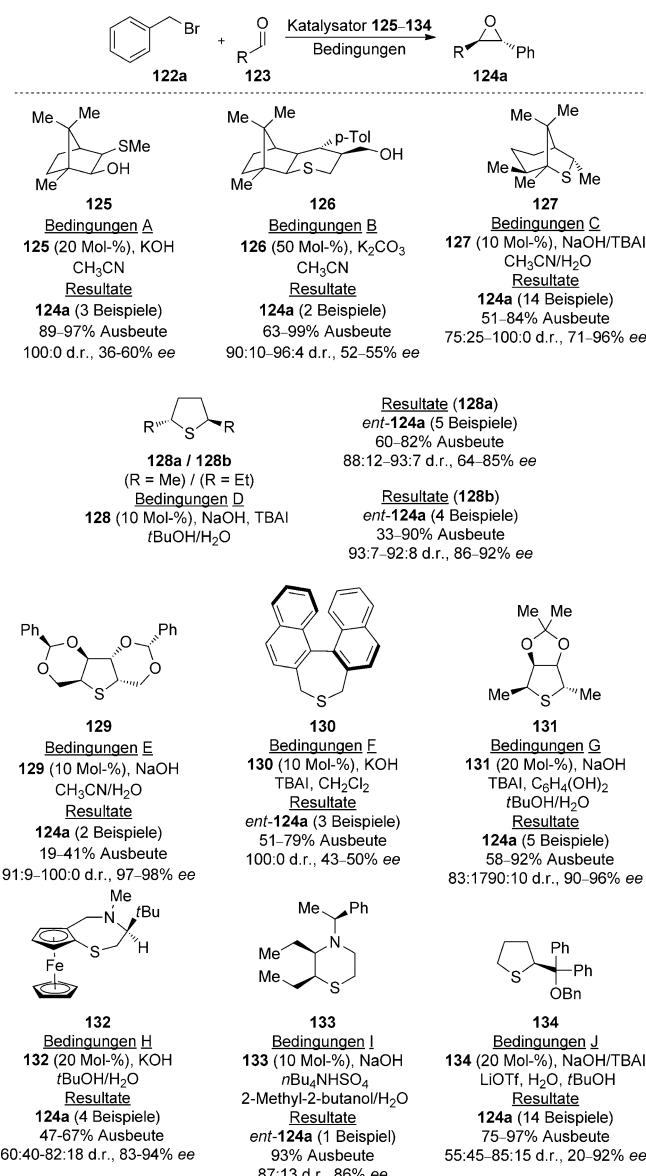


Schema 40. Allgemeiner Mechanismus der sulfidkatalysierten Epoxidierung.

6.1. Verfahren zur sulfidkatalysierten asymmetrischen Epoxidierung und mechanistische Betrachtungen

Die erste sulfidkatalysierte enantioselektive Epoxidierung wurde 1989 entwickelt.^[102] Unter Verwendung eines von Camphersulfonsäure abgeleiteten Katalysators stellten die

Autoren ein optisch aktives Oxiran in 23 % Ausbeute und mit 31 % ee her. Seit diesem Bericht sind viele durch chirale Sulfide katalysierte Epoxidierungen in Erscheinung getreten. Schema 41 zeigt die chiralen Sulfide, die bei einer Reihe von Aldehyden die höchsten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erbracht haben.



Schema 41. Ausgewählte Beispiele von chiralen Sulfiden als Katalysatoren für die Bildung von Epoxiden aus Aldehyden. TBAI = Tetra-*n*-butylammoniumiodid.

Nach dem ersten Bericht über eine sulfidkatalysierte enantioselektive Epoxidierung wurden mehrere andere von Campher abgeleitete Sulfidkatalysatoren entwickelt. Es wurde gezeigt, dass die Katalysatoren **125** und **126** bei Benzaldehyd und *para*-substituierten Benzaldehyden zu hoher Diastereoselektivität und geringer Enantioselektivität führen (Schema 41, Bedingungen A und B).^[103] Kürzlich

wurde gefunden, dass der von Campher abgeleitete Sulfidkatalysator **127** sowohl bei aromatischen als auch bei aliphatischen Aldehyden gut wirkt (Bedingungen C).^[104]

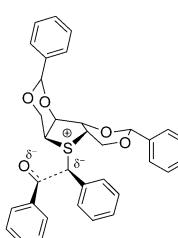
Es wurde nachgewiesen, dass C_2 -symmetrische Sulfidkatalysatoren die asymmetrische Epoxidierung fördern können. So wurde festgestellt, dass die Katalysatoren **128a** und **128b** bei einer Reihe von aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden sowie bei Zimtaldehyd wirken (Schema 41, Bedingungen D).^[105] Während der Entwicklung dieses katalytischen Verfahrens wiesen die Autoren darauf hin, dass die Bildung des Sulfoniumsalzes und der Angriff des Ylids an der Carbonylgruppe langsame Reaktionsschritte im Katalysezyklus sind.^[106] Um die Reaktion zu beschleunigen, ohne die Selektivität zu beeinträchtigen, brachten die Autoren ein Iodidsalz in das Reaktionsgemisch ein, um *in situ* das Benzylbromid in ein Benzyljodid zu überführen. Durch Einsatz von TBAI konnten die Reaktionen mit 10 Mol-% Katalysator über einen Zeitraum von vier bis sechs Tagen durchgeführt werden.

Kurz nach der Entwicklung der Katalysatoren **128a** und **128b** wurde beschrieben, dass die C_2 -symmetrischen Sulfide **129** und **130** die Umwandlung von aromatischen Aldehyden in *trans*-Diarylepoxyde katalysieren (Schema 41).^[107] Die Verwendung von **129** ergab geringe Ausbeuten, aber hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten. Es wurde festgestellt, dass der Katalysator **130** am besten mit Benzyljodid als Reagens wirkt und zu mittleren Ausbeuten, hoher Diastereoselektivität und geringer Enantioselektivität führt.^[108]

Der Aufbau von **128a** wurde mit der Entwicklung des Katalysators **131** verbessert (Schema 41).^[109] Dieser Katalysator lieferte bei verschiedenen aromatischen Aldehyden mittlere bis hohe Ausbeuten, gute Diastereoselektivitäten und hohe Enantioselektivitäten. Es wird angenommen, dass die mit **131** beobachteten erhöhten Selektivitäten auf die Einführung der Acetalbrücke zurückzuführen sind, wodurch ein stabiles bicyclisches Ringsystem gebildet wird, das die Methylgruppen in 2- und 5-Stellung in eine pseudoaxiale Stellung drängt.

Um den Ursprung der Enantioselektivität in der durch **128a** bzw. **129** katalysierten Epoxidierung zu erfassen, wurde eine Reihe von DFT-Rechnungen durchgeführt.^[107a,110] Konformationsuntersuchungen für **128a** und **129** zeigten, dass das Konformer, bei dem sich die Phenylgruppe entfernt vom

Sulfidring befindet, um weniger als 1 kcal mol⁻¹ günstiger ist. Berechnungen wurden zu beiden Konformatoren des Ylids und mit beiden Möglichkeiten der Annäherung des Aldehyds vorgenommen, was zu vier möglichen Übergangszustandsstrukturen führte. In allen berechneten Übergangszustandsstrukturen näherte sich der Aldehyd dem Sulfoniumylid bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite, mit der Sulfoniumgruppe und dem Carbonylsauerstoffatom auf der gleichen Seite. Bei **129** wurde festgestellt, dass die in Schema 42 dargestellte Annäherung,

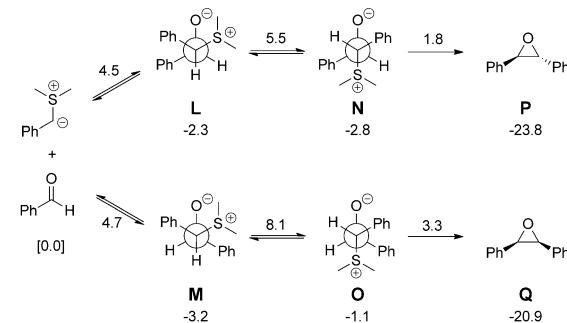


Schema 42. Übergangszustandsstruktur der begünstigten Konformation bei der Addition von Benzaldehyd an die Ylid-Zwischenstufen von **129**.

die zum beobachteten Produkt führt, die günstigste Übergangszustandsstruktur ist. Bei **128a** war eine Annäherung, die zu einem *cis*-Epoxid führt, mit 1–2 kcal mol⁻¹ gegenüber den anderen Übergangszustandsstrukturen begünstigt, und die Autoren vertreten die Auffassung, dass die beobachtete Selektivität einer Boltzmann-Verteilung der Produkte entspricht.

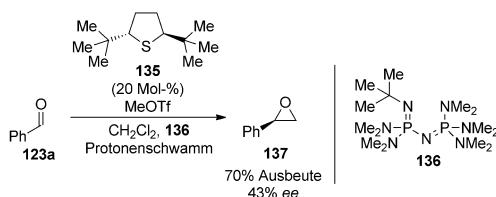
Neben den von Campher abgeleiteten und C_2 -symmetrischen Sulfidkatalysatoren wurden mehrere andere Zusätze entwickelt. Es wurde festgestellt, dass der Katalysator **132** bei verschiedenen Aldehyden mit aromatischen, heteroaromatischen und ungesättigten Substituenten zu geringen bis mittleren Ausbeuten und Diastereoselektivitäten, aber hohen Enantioselektivitäten führt (Schema 41).^[111] In allen Fällen waren jedoch lange Reaktionszeiten (7–14 d) erforderlich. Es wurde demonstriert, dass das Sulfid **133** bei Benzaldehyd katalytisch wirkt, wodurch das *trans*-Diphenylepoxid in hoher Ausbeute und mit guter Diastereo- und Enantioselektivität gebildet wird.^[112] Es wurde gezeigt, dass der zuletzt veröffentlichte Sulfidkatalysator **134** bei einer Reihe von aromatischen Aldehyden und auch bei Zimtaldehyd das Epoxid liefert.^[113]

Um den Ursprung der mit den chiralen Schwefelkatalysatoren erzielten hohen Diastereoselektivität zu erklären, wurden DFT-Berechnungen angewendet, wobei die Reaktion zwischen einem phenylstabilisierten Ylid ($\text{PhCH}=\text{SMe}_2$) und Benzaldehyd untersucht wurde.^[114] In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Untersuchungen zur Corey-Chaykovsky-Reaktion wurde gefunden, dass die Reaktion schrittweise abläuft.^[115] Die Addition des Ylids an Benzaldehyd erfolgt mit dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe und der Sulfoniumgruppe in einer *cisoiden* Konfiguration. In Abhängigkeit von der Positionierung des Phenylrings während der Annäherung können zwei unterschiedliche Betain-Zwischenstufen – **L** und **M** – gebildet werden (Schema 43). Damit eine Eliminierung stattfindet, muss in der Betain-Zwischenstufe eine Rotation um die C-C-Bindung erfolgen, um das Schwefelatom antiperiplanar zum Sauerstoffatom auszurichten. Die günstige Bildung von *trans*-Epoxiden ist darauf zurückzuführen, dass die C-C-Bindung im Betain **L** eine geringere Barriere als die Umkehrung hat. Die Autoren legen nahe, dass der Unterschied der Rotationsbarrieren für die beobachtete Diastereoselektivität verantwortlich ist.



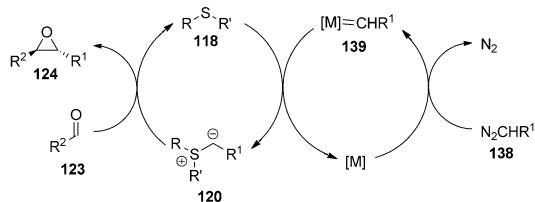
Schema 43. Vorgeschlagener Weg des Katalysezyklus mit einem chiralen Sulfid. Die angegebenen Zahlen sind die Elektronenenergien (kcal mol⁻¹).

Obwohl viele katalytische Verfahren zur Bildung von *trans*-disubstituierten Epoxiden entwickelt wurden, hat sich die katalytische asymmetrische Synthese von terminalen Epoxiden als schwierige Aufgabe herausgestellt. In der Literatur gibt es gegenwärtig nur ein einziges Verfahren mit Sulfidkatalysatoren.^[116] Unter Verwendung des Katalysators **135** und der Phosphazene-Base **136** wurde das terminale Epoxid **137** in 70% Ausbeute und mit 43% ee erhalten (Schema 44).^[117]



Schema 44. Durch ein chirales Sulfid katalisierte asymmetrische Methylenübertragung zur Bildung von Epoxiden. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Obwohl sich sulfidkatalysierte Epoxidierungen, die über den Weg der Alkylierung/Deprotonierung ablaufen, als einfache und wirksame Methode zur Herstellung der *trans*-Epoxide **124** erwiesen haben, ist der Anwendungsbereich dieser Reaktionen eher begrenzt. Um den Nutzen von Sulfidkatalysatoren zu erhöhen, wurde ein neues Verfahren eingeführt, das die Umsetzung der Carben-Zwischenstufe **139** mit dem Sulfid **118** unter Bildung des Ylids **120** umfasst (Schema 45).



Schema 45. In-situ-Bildung einer Diazoverbindung und resultierender Katalysezyklus der Epoxidierung.

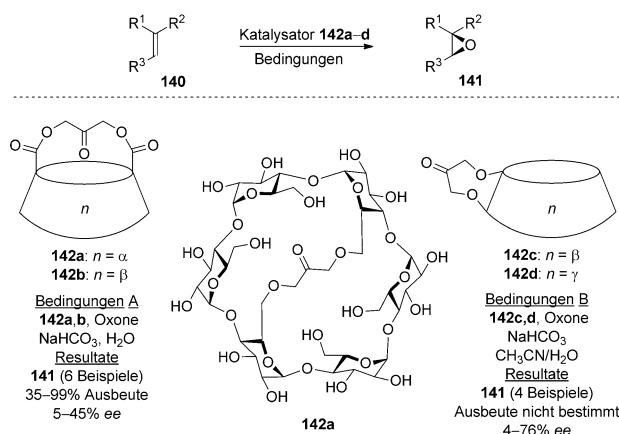
In einer vorausgehenden Arbeit auf diesem Gebiet wurde die Diazoverbindung **138** eingesetzt, die sich in Gegenwart eines Metallkatalysators zersetzte, wodurch die Metallcarben-Zwischenstufe **139** gebildet wurde, die mit dem als Katalysator eingesetzten chiralen Sulfid unter Bildung des Ylids **120** reagierte.^[101b]

Das war das erste Verfahren zur Erweiterung des Anwendungsbereichs von Substraten, die in katalytischen, durch Schwefel-Ylide vermittelten asymmetrischen Epoxidierungen eingesetzt werden. Das Verfahren bot einige Vorteile gegenüber bisherigen Verfahren, darunter: 1) Die neutralen Arbeitsbedingungen des Verfahrens ermöglichen die Verwendung von baseempfindlichen Substraten. 2) Die Carben-Zwischenstufen sind viel reaktiver als Alkylhalogenide, und die Ylidbildung war mit weniger reaktiven Sulfiden möglich.

3) Das Verfahren ermöglichte den Zugang zu Yliden, die nicht durch direkte Addition einer Diazoverbindung und eines Sulfids gebildet werden konnten. Für dieses Verfahren der kooperativen Katalyse wurden verschiedene Sulfidkatalysatoren entwickelt. Da jedoch seit dem letzten, sehr umfassenden Übersichtsartikel zu diesem Verfahren von 2007 keine neuen Arbeiten auf diesem Gebiet veröffentlicht wurden, verweisen wir den Leser für weitere Informationen auf diesem Gebiet auf diese frühere Übersicht.^[101c] Bisher hat die katalytische, durch Schwefel-Ylide vermittelte Epoxidierung kaum einen Nutzen in asymmetrischen Synthesen.^[118] Es gibt jedoch viele Berichte, in denen chirale Schwefel-Ylide als Auxiliare für den Zugang zu wichtigen optisch reinen komplexen Molekülen Verwendung finden.^[119–121]

7. Enantioselektive Epoxidierung durch Katalyse mit Cyclodextrinen

Neben Peptiden bilden Cyclodextrine eine zweite Klasse von Makromolekülen, die in der asymmetrischen Katalyse nutzbar sind.^[122] Diese konusförmigen Komplexbildner bewirken durch Nachahmung des aktiven Zentrums eines Enzyms eine katalysierte Reaktion nach dem Michaelis-Menten-Mechanismus. Nach Erkennung und Komplexierung des Substrats im lipophilen Cyclodextrin-Hohlraum findet die Reaktion statt, und zum Schluss wird das Produkt unter Rückgewinnung des Cyclodextrins freigesetzt. Basierend auf diesem Prinzip wurde 2004 die erste durch Cyclodextrin katalysierte asymmetrische Epoxidierung veröffentlicht, bei der Oxone als Oxidationsmittel in Wasser in Gegenwart von NaHCO₃ verwendet wurde.^[123] Die Epoxidierung wurde mit einer Dioxirangruppe durchgeführt, die in situ aus einem im unteren Teil des Cyclodextrin-Konus befindlichen Keton gebildet wurde. Die Enantioselektivität war allerdings ganz gering (0–12% ee). Ein Jahr später wurden die modifizierten Katalysatoren **142a** und **142b** vorgestellt, die bei der Epoxidierung von mono-, di- und trisubstituierten Alkenen geringe bis mittlere Enantioselektivitäten und mittlere bis hervorragende Ausbeuten ergaben (Schema 46).^[124] Sterisch an-



Schema 46. Enantioselektive Epoxidierung durch Katalyse mit Cyclodextrin.

spruchsvolle Substrate wie Stilbene konnten mit **142c** und **142d**, bei denen die katalytisch wirksame Ketoneinheit seitlich an das Cyclodextrin gebunden war, epoxidiert werden. Unter Verwendung dieser neuen Katalysatoren wurden Produkte mit bis zu 76 % ee erhalten.^[125]

8. Schlussbemerkungen

Aufgrund der inhärenten Spannung des dreigliedrigen Rings sind chirale Epoxide bevorzugte Bausteine sowohl in der asymmetrischen Synthese als auch in Biosynthesewegen. In der Synthesechemie werden kontinuierlich neue und nützliche Verfahren für enantioselektive Epoxidierungen entwickelt. In letzter Zeit sind die Fortschritte bei organokatalytischen enantioselektiven Epoxidierungen besonders deutlich geworden. In diesem Aufsatz haben wir versucht, die wesentlichsten Fortschritte auf diesem dynamischen Forschungsgebiet darzustellen. Die Verfahren nach dem Stand der Technik zur asymmetrischen Epoxidierung – unter Verwendung unterschiedlicher Typen von Organokatalysatoren – wurden zusammengefasst. Außerdem wurden die zugrundeliegenden Mechanismen sowie die Anwendungen der Epoxidprodukte in der Synthese erörtert. Wir hoffen, dass wir einen repräsentativen Überblick über organokatalytische asymmetrische Epoxidierungen und ihre Anwendungen vermitteln konnten.

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von der Aarhus University, FNU und der Carlsberg Foundation. T.N. dankt der South African National Research Foundation und dem Oppenheimer Memorial Trust.

Eingegangen am 9. Januar 2014

Online veröffentlicht am 11. Juni 2014

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] a) P. Crotti, M. Pineschi in *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 271–313; b) S. Grüschow, D. H. Sherman in *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 349–398.
- [2] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014–2045.
- [3] W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 1–18.
- [4] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5352–5385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250–5281.
- [5] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [6] a) W. Zhang, J. L. Leobach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803; b) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348.
- [7] a) G. De Faveri, G. Ilyashenko, M. Watkinson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1722–1760; b) P. H. Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Celebi-Olcum, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042–5137; c) W. Adam, C. R. Saha-Moller, P. A. Ganeshpure, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499–3548; d) A. Russo, C. De Fusco, A. Lattanzi, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 901–916; e) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662.
- [8] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- [9] a) S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968–969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929–931; b) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Juliá, J. Guixer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5207–5211; c) H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036–12041; d) K. M. Weiß, S. B. Tsogoeva, *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 18–39; e) S. Colonna, D. Perdicchia, E. D. Mauro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1709–1714; f) D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Biopolymers* **2006**, *84*, 74–89.
- [10] E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
- [11] P. C. Ray, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, *149*–153.
- [12] a) G. Carrea, S. Colonna, A. D. Meek, G. Ottolina, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, 1412–1413; b) D. R. Kelly, T. T. Bui, E. Caroff, A. F. Drake, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3885–3888; c) D. R. Kelly, A. Meek, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, 2021–2022; d) D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, 2018–2020; e) A. Berkessel, B. Koch, C. Toniolo, M. Rainaldi, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, *Biopolymers* **2006**, *84*, 90–96; f) A. Weyer, D. Diaz, A. Nierth, N. E. Schlößer, A. Berkessel, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 337–340.
- [13] G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8710–8711.
- [14] a) P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthorne, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. Eduardo Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739–740; b) B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3501–3507.
- [15] J. V. Allen, K.-H. Drauz, R. W. Flood, S. M. Roberts, J. Skidmore, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5417–5420.
- [16] a) L. Carde, H. Davies, T. P. Geller, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5421–5424; b) T. Geller, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1397–1398.
- [17] K. Akagawa, K. Kudo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 843–847.
- [18] C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6809–6813; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6707–6711.
- [19] P. A. Lichtor, S. J. Miller, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 321–326.
- [20] P. A. Lichtor, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 990–995.
- [21] D. K. Romney, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1138–1141.
- [22] a) J. A. N. Augustyn, B. C. B. Bezuidenhoudt, D. Ferreira, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2651–2660; b) M. E. Lasterra-Sánchez, U. Felfer, P. Mayon, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 343–348; c) W. Kroutil, M. E. Lasterra-Sánchez, S. J. Maddrell, P. Mayon, P. Morgan, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, M. Tuter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2837–2844; d) P. A. Bentley, J. F. Bickley, S. M. Roberts, A. Steiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3741–3743; e) J.-M. Lopez-Pedrosa, M. R. Pitts, S. M. Roberts, S. Saminathan, J. Whittall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5073–5075; f) J. R. Falck, R. K. Bhatt, K. M. Reddy, J. Ye, *Synlett* **1997**, 481–482.
- [23] M. W. Cappi, R. W. Flood, S. M. Roberts, J. Skidmore, N. M. Williamson, W.-P. Chen, Y.-W. Liao, J. A. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 1159–1160.
- [24] J. R. Flisak, K. J. Gombatz, M. M. Holmes, A. A. Jarmas, I. Lantos, W. L. Mendelson, V. J. Novack, J. J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6247–6254.
- [25] a) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205–211; b) H. Hussain, I. R. Green, I. Ahmed, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371.
- [26] D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497–505.
- [27] a) S. E. Denmark, H. Matsushashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479–3486; b) A. Armstrong, G. Ahmed, B. Dominguez-Fernandez, B. R. Hayter, J. S. Wailes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610–8617; c) A. Armstrong, B. R. Hayter, W. O. Moss, J. R.

- Reeves, J. S. Wailes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2057–2061.
- [28] a) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496; b) T. K. M. Shing, Y. C. Leung, K. W. Yeung, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2159–2168; c) G. Bez, C. G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7403–7406.
- [29] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987.
- [30] T. Lehnert, G. Ozuduru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, 2685–2708.
- [31] Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807.
- [32] Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [33] Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328–2329.
- [34] a) M. Frohn, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6425–6426; b) L. H. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8807–8810.
- [35] J. D. Warren, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7675–7677.
- [36] Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099–3104.
- [37] M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953.
- [38] a) Z. X. Wang, G. A. Cao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7646–7650; b) G. A. Cao, Z. X. Wang, Y. Tu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4425–4428.
- [39] a) Y. M. Zhu, Y. Tu, H. W. Yu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819–7822; b) Y. M. Zhu, K. J. Manske, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4080–4081; c) X. M. Feng, L. H. Shu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11002–11003; d) Y. M. Zhu, L. H. Shu, Y. Tu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1818–1826.
- [40] H. Q. Tian, X. G. She, Y. Shi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 715–718.
- [41] a) L. H. Shu, P. Z. Wang, Y. H. Gan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293–296; b) L. H. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8115–8117; c) C. P. Burke, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4587–4590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4475–4478; d) Y. M. Shen, B. Wang, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1457–1460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1429–1432; e) M.-X. Zhao, D. Goeddel, K. Li, Y. Shi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8064–8068; f) D. Goeddel, L. H. Shu, Y. Yuan, A. Wong, B. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1715–1717; g) C. P. Burke, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4093–4097.
- [42] C. P. Burke, Y. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5150–5153.
- [43] O. A. Wong, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8377–8380.
- [44] a) X. Y. Wu, X. G. She, Y. A. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792–8793; b) B. Wang, X.-Y. Wu, O. A. Wong, B. Nettles, M.-X. Zhao, D. Chen, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3986–3989.
- [45] B. Wang, O. A. Wong, M.-X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9539–9543.
- [46] O. A. Wong, B. Wang, M.-X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6335–6338.
- [47] a) L. H. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8721–8724; b) C. P. Burke, L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6320–6323.
- [48] a) T. K. M. Shing, T. Luk, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 883–886; b) J. M. Vega-Peréz, M. V. Holm, M. L. Martínez, E. Blanco, F. Iglesias-Guerra, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6009–6018; c) J. M. Vega-Pérez, I. Perinán, M. Vega-Holm, C. Palomino, F. Iglesias-Guerra, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7057–7065; d) A. Armstrong, M. Bettati, A. J. P. White, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6309–6320; e) C. Schöberl, V. Jager, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 790–796; f) O. Boutureira, J. F. McGouran, R. L. Stafford, D. P. G. Emmerson, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4285–4288.
- [49] a) R. D. Bach, J. L. Andres, A. L. Owensby, H. B. Schlegel, J. J. W. McDouall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7207–7217; b) C. Jenson, J. Liu, K. N. Houk, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12982–12983; c) A. L. Baumstark, C. J. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3311–3314; d) D. V. Deubel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3790–3796.
- [50] M. Hickey, D. Goeddel, Z. Crane, Y. Shi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5794–5798.
- [51] a) R. D. Bach, M. N. Glukhovtsev, C. Gonzalez, M. Marquez, C. M. Estevez, A. G. Baboul, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 6092–6100; b) K. N. Houk, J. Liu, N. C. DeMello, K. R. Condroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10147–10152; c) A. Armstrong, I. Washington, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6297–6298; d) R. Crehuet, J. M. Anglada, D. Cremer, J. M. Bofill, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3917–3929; e) R. D. Bach, O. Dmitrenko, W. Adam, S. Schambony, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 924–934; f) O. Dmitrenko, R. D. Bach, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6886–6892; g) S. T. Schneebeli, M. L. Hall, R. Breslow, R. Friesner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3965–3973.
- [52] D. A. Singleton, Z. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6679–6685.
- [53] J. Magolan, M. J. Coster, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5083–5086.
- [54] J. J. Topczewski, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6965–6972.
- [55] R. B. Tong, M. A. Boone, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8407–8409.
- [56] Y. R. Yang, Z. W. Lai, L. A. Shen, J. Z. Huang, X. D. Wu, J. L. Yin, K. Wei, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3430–3433.
- [57] X. Peng, P. Li, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 701–703.
- [58] a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300–4345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266; b) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4408–4445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348.
- [59] B. Marsman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312–2314.
- [60] a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289–6300; b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599–1602.
- [61] B. Lygo, D. C. M. To, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1343–1346.
- [62] B. Lygo, D. C. M. To, *Chem. Commun.* **2002**, 2360–2361.
- [63] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287–1290.
- [64] a) J. Ye, Y. Wang, J. Chen, X. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 691–696; b) J. Ye, Y. Wang, R. Liu, G. Zhang, Q. Zhang, J. Chen, X. Liang, *Chem. Commun.* **2003**, 2714–2715.
- [65] B. Lygo, S. D. Gardiner, M. C. McLeod, D. C. M. To, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2283–2290.
- [66] a) S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623–1630; b) S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563–7566.
- [67] W. Adam, P. Bheema Rao, H.-G. Degen, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 121–125.
- [68] M.-S. Yoo, D.-G. Kim, M. W. Ha, S.-s. Jew, H.-g. Park, B.-S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5601–5603.
- [69] M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A. Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677–8680.
- [70] T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844–6845.
- [71] a) S. Tanaka, K. Nagasawa, *Synlett* **2009**, 667–670; b) R. Zimmer, M. Taszarek, L. Scheffzig, H.-U. Reissig, *Synlett* **2008**, 2046–2050.
- [72] S.-s. Jew, J.-H. Lee, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, M.-J. Kim, Y.-J. Lee, J. Lee, S.-h. Choi, K. Lee, M. S. Lah, H.-g. Park, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1407–1409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1383–1385.
- [73] J. Lv, X. Wang, J. Liu, L. Zhang, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 330–335.
- [74] a) T. Bakó, P. Bakó, G. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tóke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589–1595; b) A. Makó, Z. Rapi, G. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, P. Bakó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 919–925.
- [75] Z. Rapi, T. Szabó, G. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, P. Bakó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1189–1196.

- [76] K. Hori, M. Tamura, K. Tani, N. Nishiwaki, M. Ariga, Y. Tohda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3115–3118.
- [77] S. Arai, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, *Synlett* **1998**, 1201–1202.
- [78] A. Berkessel, M. Guixà, F. Schmidt, J. M. Neudörfl, J. Lex, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4483–4498.
- [79] W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, A. Levai, T. Patonay, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259–264.
- [80] R. L. Dorow, S. A. Tymonko, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2493–2495.
- [81] B. Lygo, S. D. Gardiner, D. C. M. To, *Synlett* **2006**, 2063–2066.
- [82] a) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47; c) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; e) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865–887; f) E. Arceo, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5384–5386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290–5292; g) H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287–2300.
- [83] a) E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2327–2344; b) Z. Wang in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, Hoboken, **2010**.
- [84] K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [85] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [86] H. Sundén, I. Ibrahem, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 99–103.
- [87] S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11413–11424.
- [88] X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119–1122.
- [89] a) O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10227–10229; b) O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677–6693.
- [90] B. P. Bondzic, T. Urushima, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5434–5437.
- [91] M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533.
- [92] R. L. Davis, K. L. Jensen, B. Gschwend, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 64–67.
- [93] a) C. M. Reisinger, X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8232–8235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8112–8115; b) X. Lu, Y. Liu, B. Sun, B. Cindric, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8134–8135.
- [94] a) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071; b) A. Lee, C. M. Reisinger, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1701–1706.
- [95] P.-L. Lv, R.-X. Zhu, D.-J. Zhang, C.-G. Duan, C.-B. Liu, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *116*, 1251–1260.
- [96] a) A. Lattanzi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579–2582; b) Y. Li, X. Liu, Y. Yang, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 288–291; c) A. Lattanzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 339–346.
- [97] A. Capobianco, A. Russo, A. Lattanzi, A. Peluso, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2789–2796.
- [98] a) H. Jiang, P. Elsner, K. L. Jensen, A. Falccicchio, V. Marcos, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6976–6980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6844–6848; b) L. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188–9196; c) L. Albrecht, L. K. Ransborg, B. Gschwend, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886–17893; d) H. Jiang, B. r. Gschwend, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052–5055; e) H. Jiang, N. Holub, K. A. Jørgensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20630–20635; f) L. Albrecht, L. K. Ransborg, A. Albrecht, L. Lykke, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13240–13246; g) L. Albrecht, L. K. Ransborg, V. Lauridsen, M. Overgaard, T. Zweifel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12704–12708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12496–12500; h) B.-S. Li, E. Zhang, Q.-W. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, X.-P. Cao, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2269–2272; i) L. K. Ransborg, L. Albrecht, C. F. Weise, J. R. Bak, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 724–727.
- [99] a) R. Stürmer, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 311–313; b) D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765–766; c) D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3779–3782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667–3670; d) J. E. Baldwin, P. G. Bulger, R. Marquez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5441–5452; e) Y. Zou, M. Lobera, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1761–1770; f) I. Volchkov, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5324–5327.
- [100] E. J. Corey, M. Chaykovs, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- [101] a) A. H. Li, L. X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341–2372; b) V. K. Aggarwal, C. L. Winn, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611–620; c) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883.
- [102] N. Furukawa, Y. Sugihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4222–4224.
- [103] a) A. H. Li, L. X. Dai, X. L. Hou, Y. Z. Huang, F. W. Li, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 489–493; b) T. Saito, D. Akiab, M. Sakairi, S. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 57–59.
- [104] Y. Gui, J. Li, C. S. Guo, X. L. Li, Z. F. Lu, Z. Z. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2483–2487.
- [105] J. Zanardi, C. Leriverend, D. Aubert, K. Julianne, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5620–5623.
- [106] K. Julianne, P. Metzner, V. Henryon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, *731*–736.
- [107] a) C. L. Winn, B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5427–5430; b) Y. Miyake, A. Oyamada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 270–275.
- [108] M. Davoust, J.-F. Brière, P.-A. Jaffrès, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4166–4169.
- [109] S. Minière, V. Reboul, P. Metzner, M. Fochi, B. F. Bonini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3275–3280.
- [110] M. A. Silva, B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2559–2562.
- [111] M. Hansch, O. Illa, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1657–1663.
- [112] H.-Y. Wu, C.-W. Chang, R.-J. Chein, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5788–5793.
- [113] a) B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Chem. Commun.* **2004**, 1076–1077; b) V. K. Aggarwal, A. Ali, M. P. Coogan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8628–8629; c) V. K. Aggarwal, M. P. Coogan, R. A. Stenson, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, J. Blacker, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2*, 319–326; d) B. M. Trost, R. F. Hamm, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 962–964.
- [114] M. K. Lindvall, A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4596–4606.
- [115] V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5747–5756.
- [116] A. Piccinini, S. A. Kavanagh, P. B. Connon, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 608–611.
- [117] A. Piccinini, S. A. Kavanagh, S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7814–7816.
- [118] a) M. Catasús, A. Moyano, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3475–3479; b) V. K. Aggarwal, I. Bae, H. Y. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725–9733; c) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni,

- J. R. Studley, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1479–1482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430–1433.
- [119] J. A. Morales-Serna, J. Llaveria, Y. Diaz, M. I. Matheu, S. Castillon, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4502–4504.
- [120] M. Arshad, M. A. Fernandez, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1771–1776.
- [121] F. Sarabia, F. Martin-Galvez, S. Chammaa, L. Martin-Ortiz, A. Sanchez-Ruiz, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5526–5532.
- [122] J. Bjerre, C. Rousseau, L. Marinescu, M. Bols, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *81*, 1–11.
- [123] C. Rousseau, B. Christensen, T. E. Petersen, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3476–3482.
- [124] R. Cyril, C. Brian, B. Mikael, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2734–2739.
- [125] T. H. Fenger, L. G. Marinescu, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2339–2345.