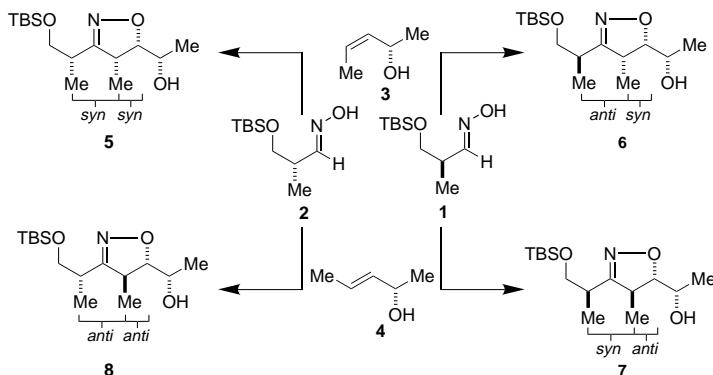


- D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215; b) M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whitenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.
- [7] B. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7094–7100.
- [8] B. H. Lipshutz, R. Keil, E. L. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257–7260.
- [9] Das Bromid **11** wurde aus dem entsprechenden Alkohol wie folgt synthetisiert: 1.  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; 2.  $\text{LiBr}$ , Aceton ( $\text{Ms} = \text{Methansulfonyl}$ ). V. Fargeas, P. L. Ménez, I. Berque, J. Ardisson, A. Pancrazi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613–6634.
- [10] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.
- [11] M. Larcheveque, S. Henrot, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2303–2310.
- [12] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [13] K. Takai, T. Ichiguchi, S. Hisaka, *Synlett* **1999**, *8*, 1268–1270.
- [14] Die Photolabilität von **18** wird zurzeit von uns untersucht. Unter Bestrahlung bei 365 nm nimmt die Intensität der langwelligsten Bande bei 295 nm ab, und gleichzeitig tritt eine Bande bei kürzeren Wellenlängen (um 240 nm) auf.
- [15] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–523; b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815; c) I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Triesemann, *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 1364–1368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1308–1312.
- [16] a) G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749; b) I. Paterson, H.-G. Lombart, C. Allerton, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19–22.
- [17] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) D. A. Evans, D. M. Finch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033–10046.
- [18] Analytische Daten ( $R_f$ ,  $[\alpha]_D$ , IR,  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR, HRMS) von **12**, **18**, **20**, **21** und Apoptolidinon finden sich in den Hintergrundinformationen.

Polyketid-Naturstoffe und die Entwicklung kurzer und effizienter Synthesen ins Interesse von Biologie und Chemie gerückt.<sup>[1, 2]</sup> Besonders interessant sind dabei solche Methoden, bei denen stereochemisch definierte Bausteine konvergent verknüpft werden, sowie solche, die so maßgeschneidert werden können, dass das gesamte Spektrum an stereochemischen Permutationen abgedeckt und dabei eine hohe funktionelle Vielfalt erreicht wird. Obwohl hierzu am häufigsten Carbonyladditionen zum Einsatz kommen,<sup>[3–7]</sup> wurden bereits mehrere Alternativen untersucht.<sup>[8]</sup> Das Konzept von Curran und Torsell, dass Isoxazoline, die Produkte aus Nitriloxid-Cycloadditionen an Alkene, latente Aldolprodukte sind, ist sicher einer der faszinierendsten Vorschläge.<sup>[9]</sup>

Wir stellen hier eine allgemeine, stereo- und regioselektive Cycloaddition von chiralen Nitriloxiden an Allylalkohole vor, die enantiomerenreine Isoxazoline liefert. Diese Methode, die ausgehend von einem Satz an Ausgangsverbindungen in einem Schritt alle Dipropionatdiastereomere in modularer Weise zugänglich macht, eröffnet so die Herstellung der hoch funktionalisierten, komplexen Polyketid-Bausteine **5–8** (Schema 1).



Schema 1. Einstufige Herstellung aller möglichen Diastereomere von latenten Dipropionaten. TBS =  $t\text{BuMe}_2\text{Si}$ .

Die Verwendung von Isoxazolinen als maskierte  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen hat gegenüber anderen Wegen zur Herstellung von Aldoladdukten wichtige Vorteile, wie die Möglichkeit, konvergente Synthesen durch Kupplungen komplexer Nitriloxid- und Alkenfragmente durchzuführen,<sup>[10]</sup> die einfache Herstellung und die Stabilität der Reaktionspartner, die Einsparung von überflüssigen Schutzgruppen, die Möglichkeit, stereoselektive Reaktionen am Heterocyclus durchzuführen,<sup>[11, 12]</sup> und die Stereospezifität von Cycloadditionen. Trotz intensiver Bemühungen haben diese Vorteile dennoch aufgrund der fehlenden Regio- und Stereoselektivität typischer Nitriloxid-Cycloadditionen, der nicht vorhandenen Anwendungsbreite im Bereich substituierter Alkene und des Fehlens einer allgemeinen Synthesemethode zur Herstellung von enantiomerenreinen Isoxazolinen bisher zu keiner generellen Anwendung dieser Methode zur Herstellung von Polyketid-Bausteinen geführt.<sup>[12]</sup>

Die Basis unserer Strategie zur Herstellung enantiomerenreiner, latenter Dipropionat-Stereotetraden ist ein relativ unbeachteter Bericht von Kanemasa, in dem eine  $\text{Mg}^{II}$ -vermittelte Nitriloxid-Cycloaddition an Allylalkohole be-

## Ein allgemeiner Ansatz für die modulare Synthese von Polyketid-Bausteinen durch die Hydroxy-gesteuerte Nitriloxid-Cycloaddition nach Kanemasa\*\*

Jeffrey W. Bode, Nina Fraefel, Dieter Muri und Erick M. Carreira\*

Aufgrund ihres Vorkommens, ihrer strukturellen Diversität und ihrer ausgesprochen hohen biologischen Aktivität sind

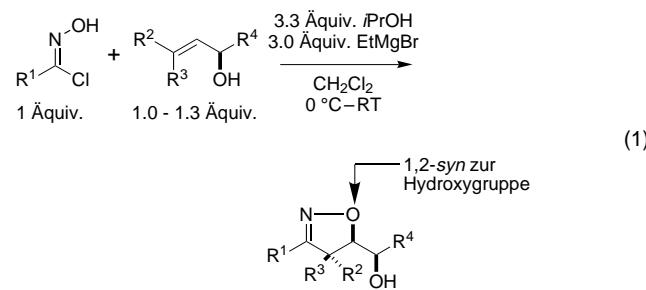
[\*] Prof. Dr. E. M. Carreira, J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH-Zentrum  
Universitätstraße 16, 8092 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-13-28  
E-mail: carreira@org.chem.ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der ETH-Zürich sowie von den Firmen Hoffmann-LaRoche, Merck und Novartis unterstützt. J.W.B. dankt der National Science Foundation (USA) für ein Promotionsstipendium. Wir danken Boehringer-Ingelheim für eine großzügige Spende an (*R*)-3-Buten-ol.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

schrieben wird.<sup>[13]</sup> Obgleich man sich in dieser Studie sowohl mit der durch Mg<sup>II</sup>-Alkoxide hervorgerufenen signifikanten Reaktionsgeschwindigkeitserhöhung als auch mit der Diastereoselektivität der Cycloadditionen beschäftigt hat, ist sie doch auf die Verwendung von Benzonitroxid beschränkt. Aliphatische Nitriloxide, welche sehr viel schwerer als ihre aromatischen Pendants zu handhaben sind, waren nicht untersucht worden. Daher war es zu Beginn unserer Untersuchungen keinesfalls selbstverständlich, dass diese Reaktion auf die für uns interessanten funktionalisierten aliphatischen Nitriloxide anzuwenden sein würde, um so eine generell anwendbare Alternative zu konvergenten Aldolreaktionen zu etablieren.

Auf der Suche nach geeigneten Reaktionsparametern ist es uns gelungen, Bedingungen für eine Vielzahl von Alkenen und Nitriloxiden zu finden, die die Cycloadditionsprodukte bequem und in hohen Diastereoselektivitäten geben. Unter diesen Bedingungen können zu Dimerisierung und Zersetzung neigende Nitriloxide durch Herstellung der entsprechenden Hydroximinoylchloride mit *t*BuOCl bei -78 °C und In-situ-Reaktion mit dem Magnesiumallylalkoxid eingesetzt werden. Die schwer als Salz isolierbaren Magnesiumalkoxide können leicht *in situ* durch Reaktion des Allylalkohols mit einem Grignard-Reagens hergestellt werden. Die Verwendung von drei Äquivalenten Isopropanol beschleunigt die Reaktion und führt außerdem zu höheren Ausbeuten im Vergleich zu reinen Ether-Lösungsmitteln.<sup>[14]</sup> Die technisch wenig anspruchsvollen und sehr vielseitigen Reaktionsbedingungen sind kompatibel mit einer Vielzahl an Funktionalitäten und Olefinsubstituenten [Gl. (1)]. Wie Tabelle 1 zeigt, wurden die erwünschten Cycloadditionsprodukte stets in guten Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten erhalten. Eine Ansatzvergrößerung auf präparativen Maßstab (>25 mmol) gelang ohne Ausbeuteverlust.



Die optisch aktiven Oxime **1** und **2** können einfach und glatt aus kommerziellem (*R*)- und (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester (Preis < 1 \$ g<sup>-1</sup>) hergestellt werden.<sup>[15]</sup> Sowohl **1** als auch **2** reagieren mit dem enantiomerenreinen *cis*-Allylalkohol **3**<sup>[16]</sup> vollkommen regio- und diastereoselektiv zu den entsprechenden 4,5-*syn*-Addukten (Tabelle 1, Nr. 1, 2).<sup>[17]</sup> Mit dem *trans*-Allylalkohol **4** erhält man die komplementären 4,5-*anti*-Produkte (Tabelle 1, Nr. 3, 4). Die Isoxazoline wurden jeweils als reine Verbindungen ohne nachweisbare Verunreinigungen durch andere Diastereo- oder Regiosomere isoliert (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR). Im Unterschied zu den Methoden zur Carbonyladdition gab es hier keine Probleme, die auf die *mismatched*-Kombinationen der Konfiguration der Reaktionspartner zurückzuführen wären. Erwähnenswert ist ebenfalls die einfache Anwendung der Nitriloxid-Cycloaddition zur Herstellung von Methylketon-Aldolprodukten (**10**, Nr. 5), welche durch herkömmliche Carbonyladditionsmethoden nur schwer zugänglich sind. Die Möglichkeit, alle acht Diastereomere<sup>[18]</sup> aus dem gleichen Satz von Ausgangsverbindungen (*cis*- oder *trans*-Allylalkohol und Nitriloxid) unter identischen Reaktionsbedingungen selektiv zu synthetisieren, hat ein großes Potential hinsichtlich der Entwicklung einer generellen Synthese von Polyketid-Strukturen.<sup>[19, 20]</sup>

Tabelle 1. Polypropionat-Bausteine durch Hydroxy-gesteuerte Nitriloxid-Cycloadditionen.<sup>[a]</sup>

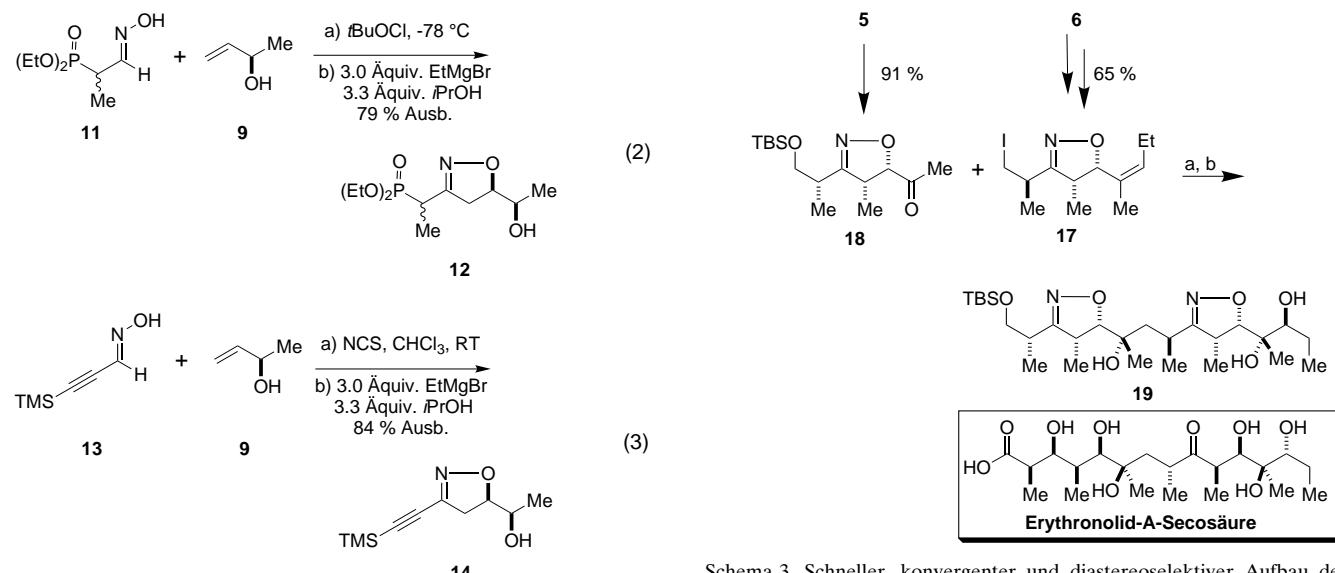
Nr.	Oxim	Allylalkohol	Cycloaddukt <sup>[b]</sup>	Ausb. [%]
1				82
2 <sup>[c]</sup>				87
3				68
4				73
5				83

[a] Alle Reaktionen wurden durch Chlorierung des Oxims mit 1.0 Äquiv. *t*BuOCl bei -78 °C, anschließende Zugabe der Lösung zu einer Mischung aus einem Allylalkohol (1.0–1.3 Äquiv.), Isopropanol (3.3 Äquiv.) und EtMgBr (3.0 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C und 12 h Rühren bei Raumtemperatur durchgeführt. [b] Die Isoxazoline wurden jeweils als reine Verbindungen ohne nachweisbare Verunreinigungen durch andere Diastereo- und Regiosomere isoliert (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR). [c] Die Struktur eines Derivates dieses Cycloproduktes wurde durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt.

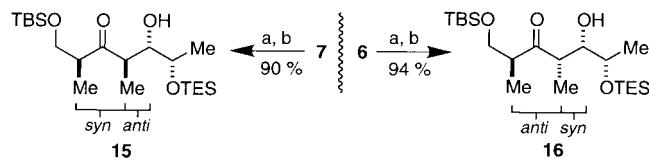
nen der Konfiguration der Reaktionspartner zurückzuführen wären. Erwähnenswert ist ebenfalls die einfache Anwendung der Nitriloxid-Cycloaddition zur Herstellung von Methylketon-Aldolprodukten (**10**, Nr. 5), welche durch herkömmliche Carbonyladditionsmethoden nur schwer zugänglich sind. Die Möglichkeit, alle acht Diastereomere<sup>[18]</sup> aus dem gleichen Satz von Ausgangsverbindungen (*cis*- oder *trans*-Allylalkohol und Nitriloxid) unter identischen Reaktionsbedingungen selektiv zu synthetisieren, hat ein großes Potential hinsichtlich der Entwicklung einer generellen Synthese von Polyketid-Strukturen.<sup>[19, 20]</sup>

Die ersten Ergebnisse zu Cycloadditionen von hoch funktionalisierten Nitriloxiden an Olefine verdeutlichen die bemerkenswerten Eigenschaften dieser Methode. Trotz der hohen C-H-Acidität und den daraus resultierenden möglichen Komplikationen gibt das Phosphonat-Oxim **11** glatt das Cycloaddukt **12** [Gl. (2)] in guter Ausbeute; die Phosphonatgruppe im Produkt bietet die Möglichkeit zur Funktionalisierung und weiteren präparativen Nutzung dieser Verbindung. C-Alkinylnitriloxide reagieren in den Cycloadditionen zu vielfältig funktionalisierten Isoxazolinen [Gl. (3); TMS = Me<sub>3</sub>Si].<sup>[21]</sup>

Zwar sind bereits die optisch aktiven Isoxazolin-Cycloaddukte nützliche Synthesewissenprodukte, doch konnten sie auch ohne Verlust der stereochemischen Information in die



entsprechenden Hydroxyketone überführt werden (Schema 2). Die reduktive Spaltung der N-O-Bindung mit anschließender Hydrolyse des Imins unter Currans Bedingungen (Raney-Ni,  $B(OH)_3$ )<sup>[22]</sup> überführt die Isoxazoline **6** und **7** in die entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyketone, welche vielfache Anwendungen in der Synthese komplexer Polypropionate finden.<sup>[23]</sup>



Schema 2. Umrüstung von **6** und **7** zu  $\beta$ -Hydroxyketonen. a) TESCl,  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ; b) W2-Ra-Ni,  $B(OH)_3$ ,  $H_2$ ,  $MeOH/H_2O$ . TES =  $Et_3Si$ .

Die freie Hydroxygruppe des Cycloadditionsproduktes bietet viele Möglichkeiten für weitere Funktionalisierungen zu komplexeren Strukturen. Der einzigartige Charakter dieser enantiomerenreinen Isoxazoline, einerseits als Schutzgruppe und andererseits als stereochemisches Kontrollelement zu fungieren, zeigt die Stärken dieser Methode auf, welche eine rasche, hochkonvergente Synthese von komplexen Polypropionaten durch diastereoselektive Fragmentkupplung ermöglicht. Dies konnte durch Verwendung von **5** und **6** (Tabelle 1) zur Synthese eines repräsentativen Polypropionates gezeigt werden. Die diastereoselektive Kupplung von **17** und **18** (d.r. > 10:1) und die anschließende katalytische Dihydroxylierung lieferten die Verbindung **19**, deren Konfigurationen denen von *ent*-Erythronolid A entsprechen (Schema 3).<sup>[24]</sup>

Wir haben hiermit die Herstellung von enantiomerenreinen geschützten  $\beta$ -Hydroxyketonen beschrieben. Nach dieser Synthesestrategie kann das gesamte Spektrum an funktionellen und stereochemischen Permutationen von Polyketidervaten modular erhalten werden. Die Funktionalitäten dieser Fragmente eröffnen darüber hinaus die Möglichkeit zu

Schema 3. Schneller, konvergenter und diastereoselektiver Aufbau des Gerüsts von Erythronolid A. a)  $tBuOCl$ ,  $-78^\circ C$ ; dann **14**,  $THF$ ,  $-78^\circ C$ , 50%; b)  $AD-Mix\beta$ ,  $CH_3SO_2NH_2$ , 65%.

weiteren Transformationen und Kupplungen zu komplexen, natürlichen und nichtnatürlichen Polyketiden.

Eingegangen am 8. März 2001 [Z 16737]

- [1] Methoden zur Synthese von Polyketiden: a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489; b) „The Total Synthesis of Macrolides“: J. W. Bode, E. M. Carreira in *The Chemical Synthesis of Natural Products* (Hrsg.: K. J. Hale), Sheffield Academic Press, London, **2000**, S. 40–62.
- [2] Neuere molekulärbiologische Methoden zur modularen Synthese von Polyketiden: a) D. E. Cane, C. T. Walsh, C. Khosla, *Science* **1998**, 282, 63; b) L. Katz, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2557; c) C. Khosla, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2577.
- [3] Polyketidsynthesen mit chiralen Auxiliaren: D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.
- [4] Synthese von Polypropionatuntereinheiten durch substrat- und reagenskontrollierte Aldolreaktionen: I. Paterson, J. A. Channon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 797.
- [5] Übersichten: a) „Stereoselective Aldol Reactions in the Synthesis of Polyketide Natural Products“: I. Paterson, C. J. Cowden, D. J. Wallace in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 249–297; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1.
- [6] Polyketidsynthesen mit chiralen Allylierungsreagentien: a) „Recent Application of the Allylation Reaction to the Synthesis of Natural Products“: S. R. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 404–490; b) R. W. Hoffmann in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell, Cambridge, **1994**, S. 259–274.
- [7] Chirale Allenylmetallreagentien: a) J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7230; b) J. A. Marshall, Z.-H. Lu, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 817.
- [8] a) Epoxidöffnungen: D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5239; b) Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: D. C. Myles, S. J. Danishefsky, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1235; c) Hydroborierungen: M. R. Johnson, T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4343.
- [9] a) Übersicht: D. P. Curran, *Adv. Cycloaddit.* **1988**, 1, 129; b) D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4024; c) K. Torssell, O. Zeuthen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32, 118.
- [10] Neuere Anwendungen von konvergenten Nitriloxid-Cycloadditionen: a) G. J. McGarvey, J. A. Mathys, K. J. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5704; b) W. Zheng, J. A. DeMattei, J.-P. Wu, J. J.-W. Duan, L. R. Cook,

- H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946; c) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, im Druck.
- [11] a) Grignard-Reaktionen: D. P. Curran, J. Zheng, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I* **1991**, 2613; b) Alkylierungen: V. Jäger, R. Schohe, E. F. Paulus, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5501; c) A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5788; d) Aldolreaktionen: D. P. Curran, J.-C. Chao, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3037; e) A. Kamimura, S. Manumo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5053.
- [12] a) C. J. Easton, C. M. M. Hughes, G. P. Savage, G. W. Simpson, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1994**, *60*, 261; b) K. G. B. Torssell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1988**; c) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410.
- [13] S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimura, K. Hori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2324.
- [14] Für die In-situ-Herstellung der Magnesiumalkoxide wird eine Lösung von EtMgBr (3.0 M in Et<sub>2</sub>O) verwendet.
- [15] Synthese des entsprechenden Aldehyds: a) A. Gaucher, J. Ollivier, J. Marguerite, R. Paugam, J. Salaün, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1312. b) Im Unterschied zu den entsprechenden Aldehyden, welche sich leicht zersetzen, können die Oxime über längere Zeit aufbewahrt werden.
- [16] a) Mehrere Synthesen der chiralen Olefine **3** und **4** in beiden enantiomeren Formen wurden publiziert. Für unsere Zwecke wurden sie aus enantiomerenreinem 2-Hydroxy-3-pentin hergestellt, das nach der Methode von Noyori zugänglich ist: K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738; b) für eine andere Vorschrift siehe: O. Hamed, P. M. Henry, *Organometallics* **1997**, *16*, 4903.
- [17] In allen Fällen wird das Cycloaddukt *syn* zur bestehenden Hydroxygruppe gebildet. Die von Kanemasa bereits bestimmte Diastereoselektivität der Cycloaddition von *syn:anti* = 99:1 konnten wir durch die Kristallstrukturanalyse eines Derivates von **6** und mit einer synthetischen Anwendung von **12**<sup>[11c]</sup> bestätigen.
- [18] Die Verwendung der leicht zugänglichen Enantiomere der Allylalkohole **3** und **4** bietet einen direkten Zugang zu den enantiomeren Polypropionat-Bausteinen.
- [19] Polypropionatsynthesen durch iterative Festphasen-Aldolreaktionen: a) I. Paterson, J. P. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1003; b) I. Paterson, M. Donghi, K. Gerlach, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3453; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3315.
- [20] Synthese von verwandten Isoxazolinien durch enzymatische Racematspaltung an der Festphase: J. A. López-Pelegrín, P. Wentworth, F. Sieber, W. A. Metz, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8527.
- [21] a) Wir vermuten, dass die Möglichkeit der Dimerisierung und Polymerisation von Alkinylnitriloxiden ihre Anwendung bislang stark eingeschränkt haben. b) Das Oxim **13** ist eine leicht zugängliche, bekannte Verbindung (L. P. Safranova, A. S. Medvedeva, N. S. Vyazankin, *J. Gen. Chem. USSR Engl. Transl.* **1983**, *53*, 1177), die jedoch nicht über einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden kann.
- [22] a) D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5826; b) D. P. Curran, S. A. Scanga, C. J. Fenk, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3474.
- [23] Neuere Anwendungen: a) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 277; b) K. Tatsuda, Y. Koguchi, M. Kase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2525; c) C. Esteve, M. Ferreró, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5083.
- [24] Das Iodid **17** wurde durch Oxidation von **6**, anschließende Wittig-Olefinition, Entschützung und Überführung in das Iodid in 65 % Gesamtausbeute hergestellt. Das Keton **18** wurde durch Oxidation von **5** in 91 % Ausbeute erhalten.

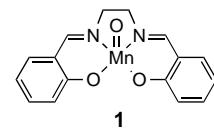
## Reaktionsbeschleunigung und Enantioselektivität der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung: die Bedeutung der sechsten Koordinationsstelle\*\*

Jaouad El-Bahraoui, Olaf Wiest,\* Derek Feichtinger und Dietmar A. Plattner\*

Die Oxygenierung von Doppelbindungen durch hochvalente Übergangsmetall-Oxo-Komplexe ist eine der nützlichsten und elegantesten Methoden zur Funktionalisierung organischer Verbindungen. Die von Jacobsen und Mitarbeitern eingeführten chiralen Mangan-Salen-Katalysatoren,<sup>[1]</sup> welchen schon bald von Katsuki und Mitarbeitern ein ähnliches System zur Seite gestellt wurde,<sup>[2]</sup> waren auf diesem Gebiet wegweisend in Bezug auf katalytische enantioselektive Reaktionsführung. Die Jacobsen-Katsuki-Reaktion wird heute allgemein als eine der nützlichsten und am breitesten anwendbaren Methoden zur Epoxidierung unfunktionalisierter Olefine anerkannt.<sup>[3, 4]</sup>

Obwohl die Methode in der organischen Synthese sehr erfolgreich angewandt wird, ist der Grund für ihre hohe Selektivität noch weitgehend unklar. Mechanistische Studien des Katalysezyklus müssen sich deshalb auf folgende grundsätzliche Probleme konzentrieren: 1) die Natur der Sauerstoffübertragenden Spezies; 2) den Mechanismus der Sauerstoffübertragung auf das olefinische Substrat; 3) die sehr effiziente stereochemische Kommunikation zwischen Katalysator und Substrat. Durch Elektrospray-Tandem-MS-Experimente haben wir bereits nachweisen können, dass ein Mangan(v)-Oxo-Komplex als aktive, Sauerstoffübertragende Spezies im Katalysezyklus fungiert;<sup>[5]</sup> die restlichen Fragen sind trotz zahlreicher experimenteller<sup>[6]</sup> wie auch theoretischer Arbeiten aber noch offen.<sup>[7]</sup>

Hier berichten wir über Ergebnisse einer theoretischen Studie<sup>[8]</sup> zu Mangan(v)-Oxo-Salen-Komplexen des Typs **1** mit verschiedenen Liganden in der axialen Position gegenüber der Oxogruppe. Die axiale Koordination des Salenkomplexes führt bekanntlich zu einer Erhöhung der asymmetrischen Induktion bei der



[\*] Prof. Dr. O. Wiest, Dr. J. El-Bahraoui  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of Notre Dame  
Notre Dame, IN 46556-5670 (USA)  
Fax: (+1) 219-631-6652  
E-mail: owiest@nd.edu

Dr. D. A. Plattner, Dr. D. Feichtinger  
Laboratorium für Organische Chemie  
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, 8092 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-1280  
E-mail: plattner@org.chem.ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch großzügige Zuteilung von Rechenzeit am OIT der Universität Notre Dame, bei der National Computational Science Alliance und am Competence Center for Computational Chemistry der ETH Zürich ermöglicht.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.anwande.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.