

Enantioselektiver Aufbau quartärer Stereozentren

Jens Christoffers* und Alexander Mann

Die stereoselektive Knüpfung von C-C-Bindungen ist von zentraler Bedeutung für die Synthese enantiomerenreiner Natur- und Wirkstoffe. Dank eines großen Arsenals chiraler Auxiliare, Reagentien und Katalysatoren ist der Aufbau tertiärer Stereozentren in der Regel mit hoher Zuverlässigkeit möglich. Dagegen ist die Synthese komplexer Moleküle mit quartären Stereozentren eine wesentlich anspruchsvollere Aufgabe. Jede enantioselektive Synthesemethode demonstriert ihren Wert, wenn es um den Aufbau dieser vollständig substituierten Kohlenstoffzentren geht. Der vorliegende Kurzaufsatzt stellt exemplarisch einige neuere stöchiometrische und katalytische Methoden zusammen, die ihre besondere Eignung mit dem enantioselektiven Aufbau von quartären Stereozentren bewiesen haben.

1. Einleitung

Auf dem Gebiet der organischen Synthese sind in den letzten zwanzig Jahren enorme Fortschritte erzielt worden.^[1] Grundlage für diese Entwicklung war die Vergrößerung und Verbesserung des Repertoires an Transformationen, das dem Organiker zur Verfügung steht. Insbesondere die Entwicklung stereoselektiver^[2] und atomökonomischer^[3] Verfahren, die eine effiziente Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen ermöglichen, ist von zentraler Bedeutung. Eine Schlüsselposition nehmen dabei Methoden ein, mit denen die direkte asymmetrische Knüpfung von C-C-Bindungen realisiert werden kann und die damit ein unverzichtbares Werkzeug zur Synthese komplexer Natur- oder Wirkstoffe darstellen. Eine besondere Herausforderung ist nach wie vor der enantioselektive Aufbau von Kohlenstoffzentren mit vier unterschiedlichen Nichtwasserstoffsubstituenten, d. h. von quartären Kohlenstoffzentren.

Diese Problematik war bereits mehrfach Gegenstand von Übersichtsartikeln^[4] und wurde vor einigen Jahren für katalytische asymmetrische Verfahren ausführlich von Corey

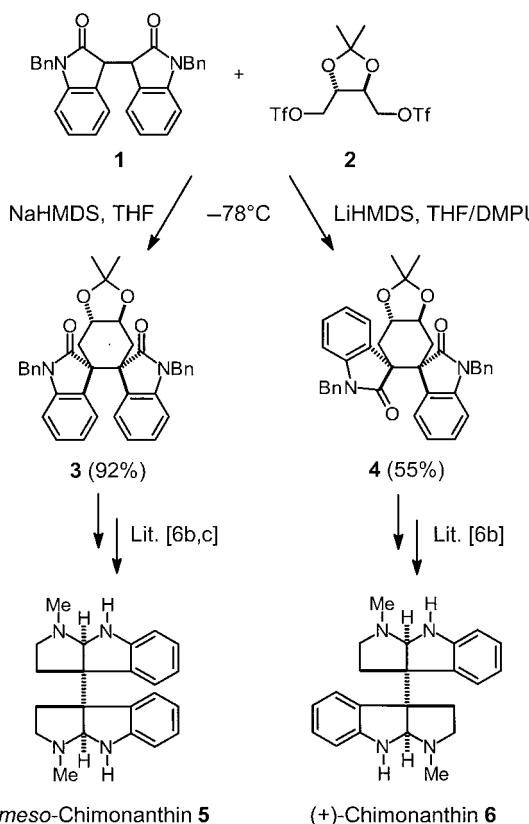
zusammengefasst.^[4a] Der vorliegende kurze Überblick stellt seither erschienene, aktuelle Arbeiten zusammen, wobei die Auswahl der präsentierten Beispiele keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, sondern vielmehr anhand von Originalität nach rein subjektiven Kriterien erfolgte. Ferner werden hauptsächlich quartäre Kohlenstoffzentren ohne Heteroatomsubstituenten betrachtet. Neben katalytischen asymmetrischen Verfahren, die immer stärker in den Vordergrund des Interesses rücken, berücksichtigt dieser Aufsatzt auch die Verwendung chiraler Auxiliare, die trotz des Nachteiles der stöchiometrischen Verwendung in der Praxis nach wie vor von großer Bedeutung sind.^[5]

2. Alkylierungen

Asymmetrische Alkylierungen mit Hilfe chiraler Auxiliare oder in Gegenwart von chiralen Katalysatoren sind gängige und flexible Transformationen zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren. Der enantioselektive Aufbau zweier benachbarter quartärer Stereozentren durch Dialkylierung ist allerdings eine besondere Herausforderung.

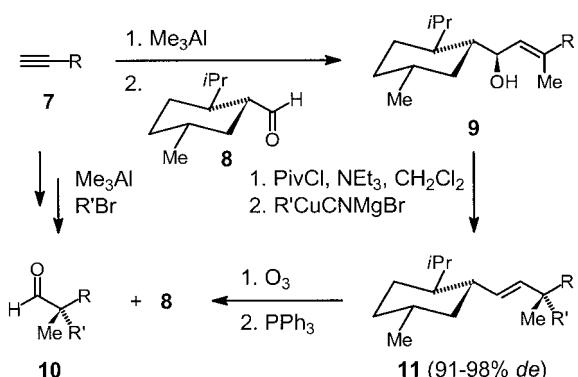
Kürzlich berichteten Overman und Mitarbeiter über eine neue Synthese der Indolalkaloide *meso*-Chimonanthin **5** und (+)-Chimonanthin **6**, der einfachsten Polypyrrroloindolin-alkaloide mit hexacyclischer 3a,3a'-Bispyrrolidino[2,3-*b*]indolin-Grundstruktur (Schema 1).^[6] Der Schlüsselschritt der Synthese besteht in der Dialkylierung von Dihydroisoindigo **1**, das leicht aus Oxoindol und Isatin zugänglich ist,^[6c] mit dem von Weinsäure abgeleiteten, chiralen Bistriflat **2**. Nach zweifacher Deprotonierung von **1** erfolgte der Aufbau beider quartärer Zentren durch Alkylierung des achiralen Dienolates mit dem Dielektrophil **2** in einem einzigen Reaktionsschritt. Dabei konnte die relative Konfiguration der Stereozentren durch geeignete Wahl des Gegenions des Metall-dienolates und des Lösungsmittelsystems gesteuert werden: Während sich mit Na⁺ als Gegenion ein chelatisiertes Intermediat bildete, das zum *cis*-Produkt **3** führte, verhinderte der Einsatz von 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon (DMPU) als koordinierendes Cosolvans eine Chelatisierung des entsprechenden Lithium-Enolates, und man erhielt das *trans*-Produkt **4**. Insbesondere die Möglichkeit zur Beeinflussung der relativen Konfiguration und der gleichzeitige, nicht-sequentielle Aufbau beider quartärer Zentren verdeutlichen die Effektivität der Strategie.

[*] Prof. Dr. J. Christoffers, Dr. A. Mann
Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4269
E-mail: jchr@po.uni-stuttgart.de



Schema 1. Aufbau vicinaler quartärer Stereozentren durch Dialkylierung mit einem optisch aktiven Dielektrophil. Bn = Benzyl; OTf = Triflat = Trifluormethansulfonat; HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazanid; DMPU = 1,3-Dimethylhexahydro-2-pyrimidinon.

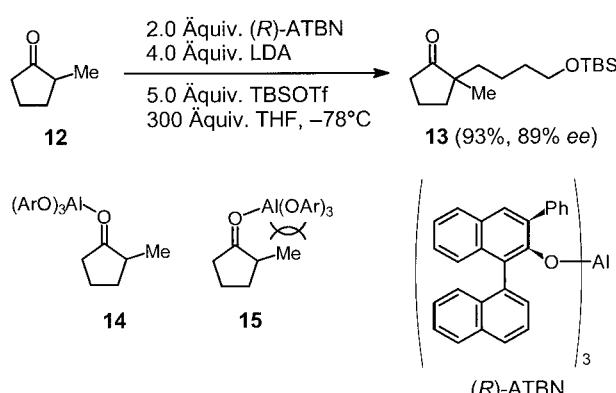
Ein gänzlich anderer Ansatz zur Synthese von Carbonylverbindungen mit chiralem, quartärem α -Zentrum wurde von Spino vorgestellt.^[7] Während derartige Kohlenstoffzentren meist durch Alkylierung chiraler Enolate oder durch Verwendung chiraler Elektrophile aufgebaut werden, basiert dieses auxiliarvermittelte Verfahren auf einer allylischen Substitution (Schema 2). Das Auxiliar 8 ist in zwei Stufen durch Wittig-Olefinition von ($-$)-Menthon mit Methoxy-methylphosphonium-Ylid und anschließende saure Hydrolyse zugänglich. Die Sequenz startet mit der Synthese des Allylalkohols 9 durch Vinylierung des Aldehyds 8 mit einem aus dem Alkin 7 durch zirconiumkatalysierte Carboaluminie-



Schema 2. Auxiliargestützte Synthese von α -chiralen Aldehyden durch allylische Substitution. Piv = Pivaloyl = Me₃CCO.

rungherstellten Vinylalan.^[8] Die Addition führte in guten Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität zum Felkin-Produkt **9**, das chromatographisch vom Unterschussdiastereomer abgetrennt wurde. Nach Aktivierung des chiralen Allylalkohols **9** als Pivaloat konnte das quartäre Stereozentrum im S_N2'-Produkt **11** durch Umsetzung mit Alkylcupraten des Typs R'CuCNMgBr (R' = Alkyl) in sehr guten Ausbeuten und mit hervorragenden Diastereoselektivitäten aufgebaut werden. Nachfolgende Ozonolyse lieferte die Aldehyde **10**, gleichzeitig konnte das Auxiliar **8** größtenteils wiedergewonnen werden.

Eine weitere Methode zum stereoselektiven Aufbau von Carbonylverbindungen mit chiralem, quartärem α -Zentrum wurde von Yamamoto entwickelt (Schema 3).^[9a,b] Nach Präkomplexierung des Cyclopentanons **12** durch die chirale

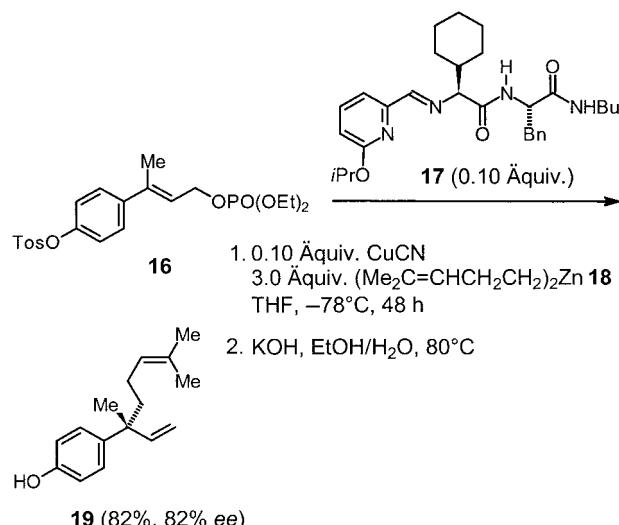


Schema 3. α -Alkylierung von Cycloalkanonen mit THF/TBSOTf in Gegenwart einer chiralen Lewis-Säure. LDA = Lithiumdiisopropylamid; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Lewis-Säure Aluminium-(*R*)-tris(3-phenyl-1,1'-binaphthalin-2-olat ((*R*)-ATBN)^[9c,d] und anschließende Bildung des Enolates wurde dieses am sterisch stärker gehinderten α -Zentrum mit TBSOTf-aktiviertem THF regioselektiv alkyliert. Das AlkylierungsmitTEL TBSOTf/THF wurde bereits von Enders zum diastereoselektiven Aufbau tertärer α -Zentren durch Umsetzung von (*S*)- bzw. (*R*)-N-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin-Hydrazenen (SAMP- bzw. RAMP-Hydrazenen) genutzt.^[10] Als eigentliches Alkylierungsreagens wurde ein *O*-Silyltetrahydrofuraniumtriflat postuliert. Die hohe Regioselektivität, mit der das siloxybutyierte Produkt **13** erhalten wurde ($\geq 20:1$), erklärt sich aus dem räumlichen Anspruch der Lewis-Säure und der damit verbundenen sterischen Hinderung im komplexierten Intermediat **15**. Das stabilere Konformer **14** wurde daher bevorzugt alkyliert. Mit einem verwandten Konzept konnten bereits erfolgreich γ -Aldolisierungen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen („directed aldol reaction“) unter Verwendung einer achiralen Aluminium-Lewis-Säure realisiert werden.^[11] In Schema 3 ist das beste Beispiel aus der Originalarbeit gezeigt. Die Variation der Ringgröße führte zu einer deutlichen Verringerung von Ausbeute und Enantioselektivität. Einer breiten Anwendung des Verfahrens stehen derzeit noch die benötigten überstöchiometrischen Mengen an Reagentien entgegen. Hier besteht Raum für weitere Optimierungen.

3. Allylierungen

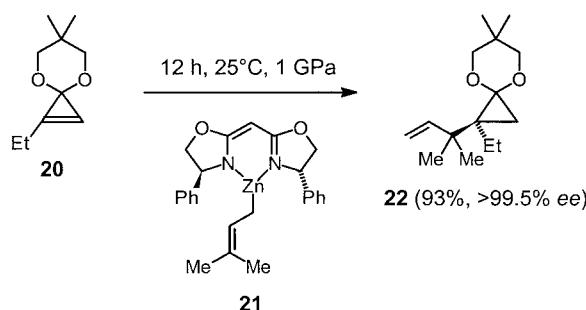
Neben neuen asymmetrischen Methoden zur palladiumkatalysierten Vinylierung^[12a] und Arylierung^[12b] von Keton-Enolaten hat sich insbesondere die palladiumkatalysierte Allylierung als flexibles Verfahren zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren etabliert.^[13] Über die erste kupferkatalysierte, enantioselektive allylische Substitution zum Aufbau quartärer Zentren wurde kürzlich von Hoveyda berichtet (Schema 4).^[14] Als chirale Liganden dienten modular aufgebaute, unsymmetrische Pyridyl-Dipeptide wie **17** mit einer



Schema 4. Kupferkatalysierte allylische Substitution. Tos = *p*-Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl.

Aldimin-Funktion, die durch mehrstufiges Parallel-Screening von Ligandenbibliotheken entwickelt wurden. Strukturell ähnliche Verbindungen haben bereits ihr Potential für die Übergangsmetallkatalyse, z.B. in der asymmetrischen Strecker-Synthese oder bei 1,4-Additionen an cyclische Enone, bewiesen.^[15] Als Substrate wurden di- oder trisubstituierte Allylphosphate wie **16** und als Nucleophile Dialkylzinkverbindungen **18**, d.h. nichtstabilisierte („harte“) Alkylierungsreagentien,^[16] eingesetzt. Auf diese Weise wurden tertiäre Zentren mit 66–75 % *ee* und quartäre mit 78–90 % *ee* aufgebaut, wie anhand der in Schema 4 gezeigten Synthese von (–)-Sporochnol **19**, einem marin Abwehrstoff pflanzlichen Ursprungs, verdeutlicht wird.

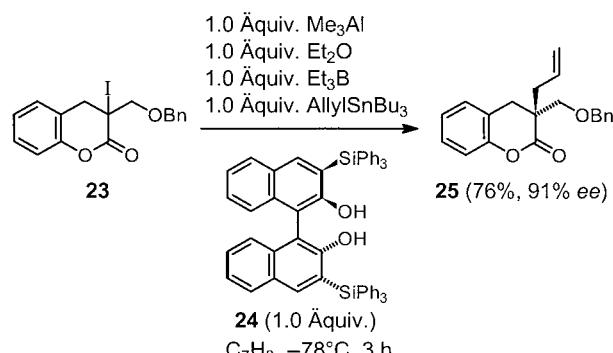
Für enantioselektive Allylmetallierungen isolierter Doppelbindungen existieren bislang nur wenige Beispiele. Wie Nakamura und Mitarbeiter gezeigt haben, können quartäre Zentren durch Allylzinkierung der Olefineinheit von Cyclopropenonacetalen wie **20** mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten bei Raumtemperatur aufgebaut werden (Schema 5).^[17] Das chirale Allylzinkreagens **21** wurde *in situ* durch Umsetzung eines entsprechenden Allylzinkbromids mit einem anionischen Bisoxazolin-Liganden (BOX) gebildet,^[18] der damit die Rolle eines Auxiliars übernimmt. Die ligandenkontrollierte Allylzinkierung von **20** findet regioselektiv am höher substituierten Kohlenstoffzentrum der Cyclopropenoneinheit statt. Durch Verwendung des Prenylzinkderi-



Schema 5. Auxiliarvermittelte Allylzinkierung.

vates **21** und anschließende Hydrolyse gelang ferner der Aufbau zweier vicinaler quartärer Zentren in Verbindung **22**. Während die Carbometallierung ungeachtet der sehr guten Selektivität bei Normaldruck nur sehr langsam verlief (bei 1 atm, 72 h: 19 % **22** mit >99.5 % *ee*), konnte die Reaktion durch Anwendung von Hochdruckbedingungen wesentlich beschleunigt werden, was in deutlich höheren Ausbeuten bei unveränderter Selektivität resultierte.

Obwohl Radikalreaktionen zur asymmetrischen Knüpfung von C-C-Bindungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben, sind sie im Vergleich zu anderen Methoden immer noch unterrepräsentiert.^[19] Neben der Verwendung chiraler Auxiliare oder optisch aktiver Organozinnreagentien spielen chirale Lewis-Säuren eine wichtige Rolle. Das bislang einzige Verfahren zum Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren wurde von Hoshino vorgestellt (Schema 6).^[20] Bei der Umsetzung von α -Alkyl- α -iodlactonen



Schema 6. Asymmetrische radikalische Allylierung.

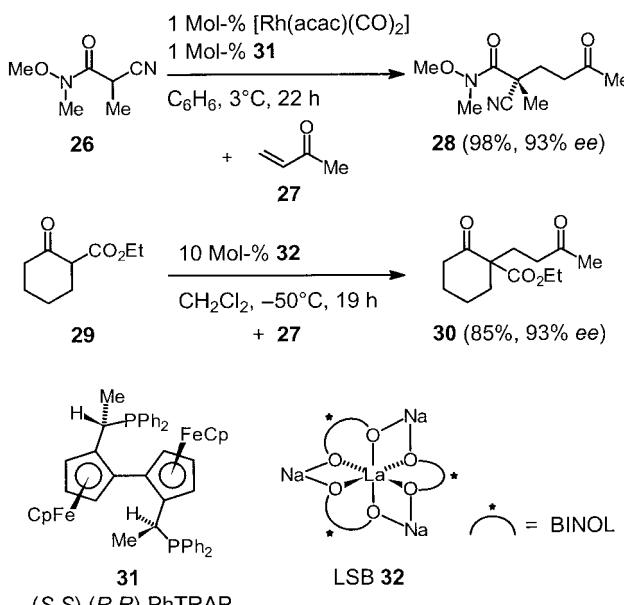
wie **23** mit Allyltributylstannan in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge einer chiralen Lewis-Säure wurden die entsprechenden Produkte **25** in guten Ausbeuten (75–85 %) und mit guten Enantioselektivitäten (75–91 % *ee*) bei -78°C erhalten. In Schema 6 ist das beste Beispiel der Originalpublikation gezeigt. Die Lewis-Säure wurde *in situ* aus AlMe_3 und dem Binaphtholderivat **24** mit Et_2O als Additiv gebildet, wobei Triethylboran als Initiator eingesetzt wurde. Wie die Autoren zeigen konnten, lässt sich die Umsetzung auch mit katalytischen Mengen der Lewis-Säure durchführen, allerdings unter deutlichen Selektivitätseinbußen (für **25** mit 0.1 Äquiv Katalysator: 78 %, 71 % *ee*).

4. Konjugierte Additionen

4.1. Asymmetrische Katalyse

Konjugierte Additionen (1,4-Additionen) von Kohlenstoff-nucleophilen an acceptoraktivierte C-C-Mehrfachbindungen gehören zu den wichtigsten und vielseitigsten Methoden zum Aufbau quartärer und vor allem tertiärer Kohlenstoffzentren.^[21] In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel wurden katalytische enantioselektive Verfahren bereits eingehend diskutiert.^[21a] Daher werden hier nur zwei wichtige Beispiele aufgeführt.

Bereits 1992 berichtete Ito über rhodiumkatalysierte Michael-Reaktionen zwischen α -Methyl-substituierten Cyanessigsäureestern und Vinylketonen oder Acrolein.^[22b,c] Der Rhodiumkatalysator wurde *in situ* aus $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ und dem chiralen Bis(ferrocenylphosphan)-Liganden 2,2'-Bis[1-(diphenylphosphanyl)ethyl]-1,1'-biferrocen ((*S,S*)-(*R,R*)-PhTRAP) **31** gebildet.^[22a] Der Diphosphanligand, der sowohl planare als auch zentrale Chiralitätselemente aufweist, bildet mit Rhodium einen *trans*-Chelatkomplex. Unter den gleichen Bedingungen konnten auch Cyanessigsäureamide wie **26** (Weinreb-Amide)^[23] als Michael-Donor mit Vinylketonen oder Acrolein in der α -Position alkyliert werden.^[22d] Schema 7 zeigt exemplarisch die Umsetzung mit Methylvinylketon **27**. Der Katalysator wurde *in situ* aus dem phosphanfreien $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ gebildet. Das Produkt **28**, das in ausgezeichneter Ausbeute und mit sehr guter Selektivität erhalten wurde, kann leicht in weitere Carbonyl-derivate überführt werden.



Schema 7. Rhodium- und Heterobimetall-katalysierte Michael-Reaktionen. acac = Acetylacetonaat; Cp = Cyclopentadienyl.

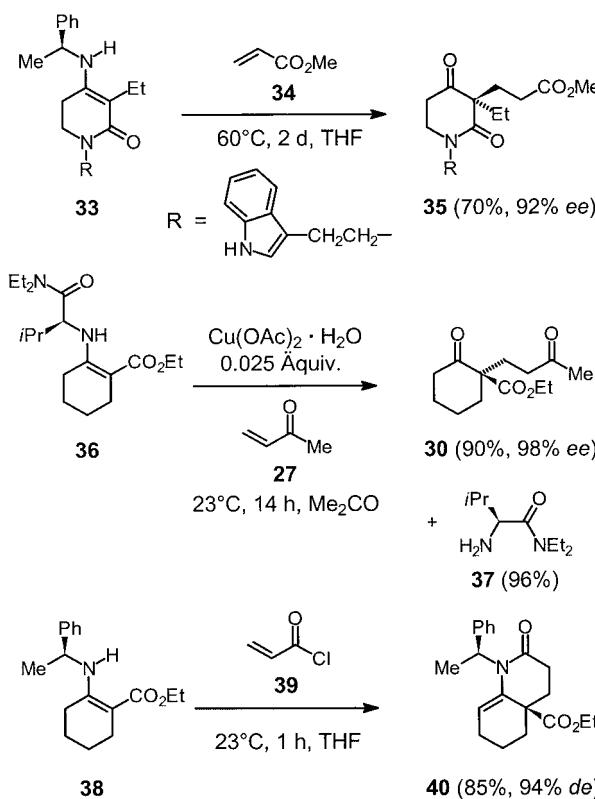
Der eigentliche Durchbruch auf dem Gebiet der asymmetrischen Michael-Reaktion gelang 1994 Shibasaki mit Heterobimetall-Katalysatorsystemen, die ihre Flexibilität und ihr Potential für unterschiedliche C-C-Verknüpfungen seitdem

mehrfach unter Beweis gestellt haben.^[21, 24] Mit dem Lanthan-Natrium-BINOL(LSB)-Komplex **32**, der aus $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$ und je drei Äquivalenten BINOL (2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl) und $\text{NaO}t\text{Bu}$ hergestellt wird, können sowohl tertiäre als auch quartäre Kohlenstoffzentren durch Umsetzung von verschiedenen Michael-Donoren mit cyclischen oder offenkettigen Michael-Acceptoren mit hohen Enantioselektivitäten aufgebaut werden. Dabei wird die Acceptorkomponente durch das Lewis-saure Zentralmetall (La^{3+}) aktiviert, während die Brönstedt-basische Na-BINOLat-Einheit den Donor deprotoniert. Die eigentliche C-C-Verknüpfungsreaktion findet in der Koordinationssphäre des Zentralmetalls statt. Während der Aufbau tertiärer Kohlenstoffzentren bereits bei Raumtemperatur mit hohen Enantioselektivitäten gelingt, sind für die Synthese quartärer Zentren tiefere Reaktionstemperaturen erforderlich, wie in Schema 7 exemplarisch für die Umsetzung des cyclischen β -Ketoesters **29** mit Methylvinylketon **27** gezeigt ist.^[25]

4.2. Verwendung chiraler Auxiliare

Neben katalytischen Verfahren sind auxiliarvermittelte asymmetrische Michael-Reaktionen nach wie vor von großer Bedeutung, da sie eine breite Substratpalette tolerieren und in der Regel unter vergleichsweise milden und neutralen Bedingungen ablaufen.^[26] Die Verwendung von 1-Phenylethylamin als ein leicht zugängliches und universell einsetzbares Auxiliar, wie erstmalig 1985 von Pfau und d'Angelo berichtet wurde, hat sich hier etabliert.^[26b] Der Aufbau der C-C-Bindung erfolgt über eine Enamin-Michael-Reaktion, die über einen cyclischen, einer Aza-En-Reaktion ähnlichen Übergangszustand verläuft.^[26a] Gelegentlich erfordert die Reaktion erhöhte Temperatur, und insbesondere für einfache Vinylketone als Michael-Acceptoren sind der stöchiometrische Zusatz einer Lewis-Säure oder Hochdruckbedingungen erforderlich.^[27] In Schema 8 ist die Synthese des Schlüsselintermediates **35** einer Totalsynthese von (+)-Vincamin, dem Hauptalkaloid des Immergrüns mit cerebraler pharmakologischer Wirkung, nach d'Angelo und Mitarbeitern gezeigt.^[28] Die Umsetzung des Enaminolactams **33** mit zwei Äquivalenten Methylacrylat **34** bei erhöhter Temperatur lieferte nach Abspaltung des Auxiliars das Michael-Produkt **35** in 70% Ausbeute und mit 92% ee.

Als Alternative zu Phenylethylamin wurden kürzlich α -Aminocarbonsäureamide wie **37** als Auxiliare für kupferkatalysierte asymmetrische Michael-Reaktionen vorgestellt.^[29, 30] Die Umsetzungen der entsprechenden Enamine (z.B. **36**) mit einfachen Vinylketonen wie **27** finden in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bei Raumtemperatur in Aceton als Lösungsmittel statt (Schema 8). Produkte wie **30** wurden nach Abspaltung des Auxiliars mit Selektivitäten von bis zu 99% ee erhalten. Für offenkettige 1,3-Dicarbonylverbindungen als Donoren konnten ähnlich hohe Enantioselektivitäten erzielt werden.^[31] Die leicht aus natürlichen α -Aminosäuren zugänglichen Auxiliare wie **37** konnten nach der Reaktion nahezu quantitativ reisoliert werden. Im Unterschied zu den meisten anderen übergangsmetallkatalysierten Verfahren können quartäre Stereozent-



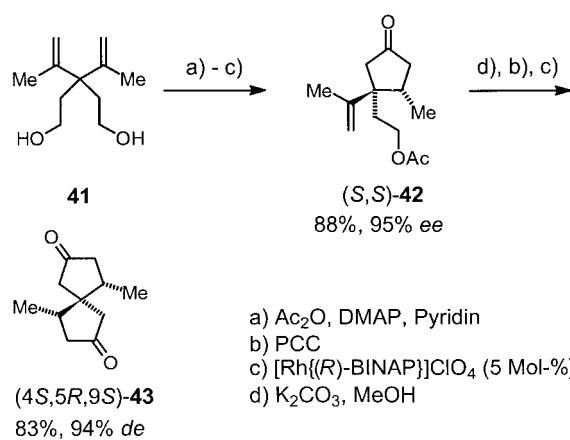
Schema 8. Asymmetrische Michael-Reaktionen optisch aktiver Enamine.

ren auf diese Weise bereits bei Raumtemperatur mit ausgezeichneten Selektivitäten und guten Ausbeuten unter sehr milden Reaktionsbedingungen aufgebaut werden.

Eine Sequenz aus N-Acylierung des Enaminoesters **38** mit Acrylsäurechlorid **39** und anschließender intramolekularer Enamin-Michael-Reaktion wurde von Stille und Mitarbeitern zum Aufbau von δ -Lactamsystemen benutzt (Schema 8).^[32] Phenylethylamin diente dabei einerseits als Auxiliar für die Enamin-Michael-Reaktion und andererseits als N-Quelle für die Synthese der Lactameinheit.^[32c] Das azaanellierte Produkt **40** wurde in guter Ausbeute (85 %) und mit guter Diastereoselektivität (94 % *de*) erhalten.

5. Rhodiumkatalysierte Hydroacylierung

Die rhodiumkatalysierte intramolekulare Hydroacylierung von γ,δ -ungesättigten Aldehyden^[33] bietet eine Möglichkeit zum enantioselektiven Aufbau von Cyclopentanonen mit einem quartären und einem vicinalen tertiären Kohlenstoffzentrum.^[34a,b] Eine bemerkenswerte Strategie zum asymmetrischen Aufbau von Spirozentren durch zweifache rhodiumkatalysierte Hydroacylierung eines Bispentenals wurde von Tanaka und Suemune genutzt (Schema 9).^[34c] Die intramolekulare Hydroacylierung eines prochiralen 4-Pentenals, synthetisiert aus der symmetrischen Vorstufe **41**, in Gegenwart von [Rh(*R*)-BINAP]ClO₄ (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl) als Katalysator lieferte bei Raumtemperatur zunächst das intermediäre Cyclopentanon **42** mit sehr guter Enantioselektivität (95 % *ee*) und Ausbeute (88 %).



Schema 9. Chirale Spiroverbindungen durch zweifache intramolekulare rhodiumkatalysierte Hydroacylierung (die Ausbeuten beziehen sich jeweils auf Schritt c). DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; PCC = Pyridiniumchlorochromat.

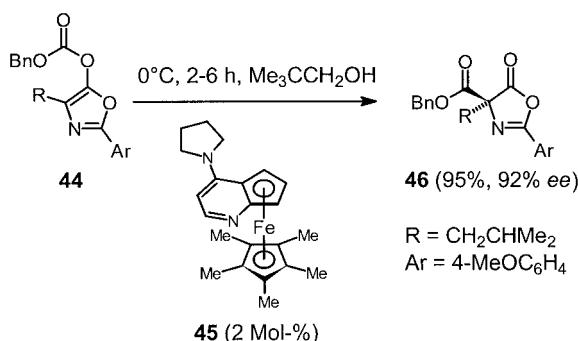
Nach Hydrolyse des Esters und anschließender Oxidation des resultierenden Alkohols zum Aldehyd konnte das Spiro[4.4]-nonan **43** durch einen zweiten Hydroacylierungsschritt wiederum mit sehr hoher Stereoselektivität erhalten werden. Die vorgestellte Sequenz eröffnet damit einen allgemeinen Zugang zu Spirozentren mit zwei vicinalen tertiären Stereozentren.

6. Umlagerungen

Umlagerungen gehören zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen in der organischen Synthese. Neben den Cycloadditionen können sie als Paradebeispiele für atomökonomische Prozesse betrachtet werden. Da intramolekulare Prozesse, wie sigmatrope Umlagerungen, in der Regel über einen wohldefinierten, cyclischen Übergangszustand verlaufen, erfolgen sie meist mit hoher Stereospezifität und -selektivität.^[35] Derartige Prozesse stellen daher eine attraktive Möglichkeit zum gleichzeitigen Aufbau mehrerer Stereozentren dar.

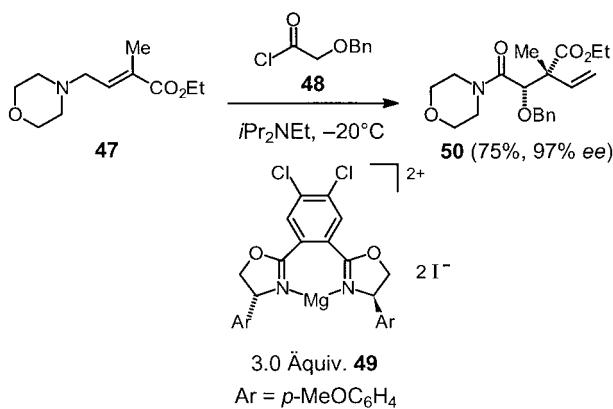
6.1. Asymmetrische Katalyse

Wie Steglich bereits 1970 gezeigt hat, kann die Umlagerung O-acylierter Azlactone zu entsprechenden C-acylierten Oxazolinonen effektiv durch 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) katalysiert werden.^[36] Die bislang einzige asymmetrische Version dieser 1,2-Acylwanderung wurde von Fu vorgestellt (Schema 10).^[37a] Mit dem planar-chiralen DMAP-Derivat **45** (PPY) als nucleophiles Katalysator konnten Substrate wie **44** mit sehr guten Ausbeuten (93–95 %) und Enantioselektivitäten (88–92 % *ee*) zu den entsprechenden Oxazolinonen **46** umgesetzt werden, die interessante Vorstufen für α,α -dialkylierte α -Aminosäuren sind. Analoge planar-chirale pyridanellierte Ferrocene konnten von derselben Arbeitsgruppe bereits zum stereoselektiven Aufbau tertiärer Stereozentren durch kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole oder durch Addition von Alkoholen an Ketene genutzt werden.^[37b]



Schema 10. Durch planar-chirales DMAP katalysierte Steglich-Umlagerung.

Kürzlich berichtete MacMillan über die erste Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische Variante einer Acyl-Claisen-Umlagerung (Schema 11).^[38] Als Substrate dienen *N*-Allylmorpholinderivate wie **47**, die zunächst mit einem *in situ* aus



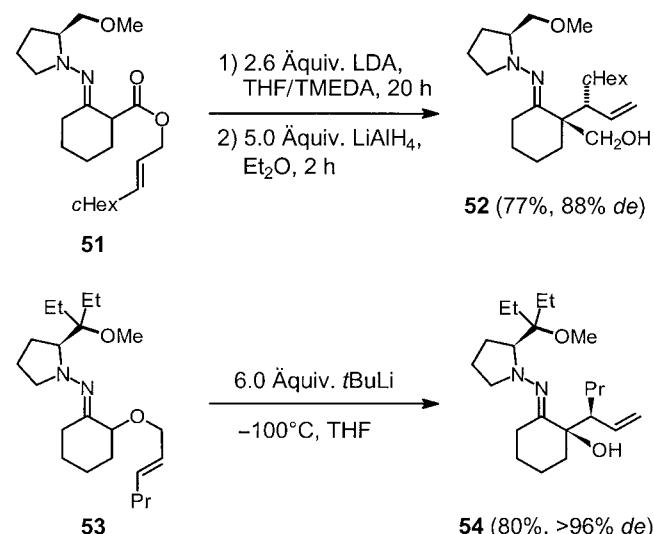
Schema 11. Durch eine chirale Lewis-Säure katalysierte Acyl-Claisen-Umlagerung.

Benzoyloxyacetylchlorid **48** durch Umsetzung mit $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ erhaltenen Keten acyliert werden. Das resultierende Intermediat geht in Gegenwart der optisch aktiven Lewis-Säure **49** eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein, die zu **50** führt. Das gezeigte *syn*-Diastereomer (*syn:anti* = 94:6) wurde mit hoher Enantioselektivität (97% ee) und in guter Ausbeute (75 %) erhalten, wobei neben dem quartären Stereozentrum zugleich ein vicinales tertiäres Kohlenstoffzentrum aufgebaut wurde. Als Lewis-Säure **49** wurde MgI_2 in Kombination mit einem C_2 -symmetrischen Bisoxazolin-Liganden (Arbox-Ligand) verwendet. Einer breiteren Anwendung der Methode steht zurzeit allerdings noch die benötigte überstöchiometrische Katalysatormenge (drei Äquivalente) entgegen.

6.2. Verwendung chiraler Auxiliare

Da sigmatrope Umlagerungen meist mit hoher Stereoselektivität verlaufen, bildet die Verwendung enantiomerenreiner Substrate eine attraktive Strategie zum Aufbau quartärer Zentren. Dies kann entweder durch Chiralitätstransfer von

einem tertiären Stereozentrum oder durch chirale Induktion, z.B. durch den Einsatz von Auxiliaren, erreicht werden.^[5, 35] Eine asymmetrische Variante der Carroll-Umlagerung wurde von Enders publiziert (Schema 12).^[39] Als Auxiliar diente das Pyrrolidinderivat (*S*)-*N*-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP), das zu der von Enders entwickelten Auxiliarfamilie der *N*-Aminopyrrolidinderivate gehört, die sich als außerordentlich vielseitig hinsichtlich unterschiedlicher C-C-Verknüpfungsreaktionen erwiesen haben.^[40] Die von entsprechenden β -Ketoestern abgeleiteten SAMP-Hydrazone wie **51**



Schema 12. Carroll-Umlagerung und [2,3]-Wittig-Umlagerung mit optisch aktiven Methoxymethylpyrrolidin-Derivaten als Auxiliar. *c*-Hex = Cyclohexyl; TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

gingen nach Deprotonierung eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ein, und nach Reduktion der Carbonsäurefunktion konnten Alkohole wie **52** mit guter Diastereoselektivität (94:0:6) gewonnen werden. Durch Ozonolyse von **52** konnte das Auxiliar abgespalten und die Ketofunktion regeneriert werden. Die vorgestellte Sequenz ermöglicht damit in vier Stufen den gleichzeitigen Aufbau eines quartären α - und eines tertiären β -Stereozentrums ausgehend von einem β -Ketoallylestern.

Ebenfalls von Enders und Mitarbeitern wurden [2,3]-Wittig-Umlagerungen unter Verwendung des optisch aktiven Pyrrolidinderivats (*S*)-*N*-Amino-2-(1-ethyl-1-methoxypropyl)pyrrolidin (SAEP) zunächst zur Synthese von α -Hydroxycarbonylverbindungen mit tertiärem α -Zentrum vorgestellt.^[41a,b] Ein Zugang zu α -Hydroxyketonen mit quartärem α -Zentrum konnte ausgehend von einem α -Allyloxycyclohexanon bzw. dem daraus abgeleiteten SAEP-Hydrazen **53** erreicht werden (Schema 12).^[41c] Nach Deprotonierung mit *t*BuLi im Überschuss wurde der Homoallylkohol **54** als *anti*-Produkt (*anti:syn* = 91:9) der [2,3]-sigmatropen Umlagerung erhalten. Auch in diesem Fall wurden ein quartäres, diesmal O-substituiertes und ein vicinales tertiäres Kohlenstoffzentrum mit hoher Selektivität aufgebaut. Das Auxiliar konnte wiederum durch Ozonolyse abgespalten werden.

7. Zusammenfassung

Obwohl die betrachteten Beispiele nur einen kleinen Ausschnitt aus einem sehr dynamischen Forschungsgebiet zeigen, wird deutlich, dass in den letzten Jahren zahlreiche neue Methoden und Strategien zum enantioselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren entwickelt wurden. Ungeachtet dessen besteht weiterhin ein großer Bedarf an weiteren neuen sowie an der Optimierung der bekannten Verfahren, da viele der bestehenden Möglichkeiten den Anforderungen, die heute an eine moderne Methode der organischen Synthese gestellt werden – wie etwa Flexibilität hinsichtlich der verwendbaren Substrate, Atomökonomie, Effizienz und einfache Durchführung –, noch nicht gänzlich genügen können. Ferner sollten die verwendeten Auxiliare und Liganden leicht verfügbar sein. Insbesondere die Entwicklung katalytischer asymmetrischer Verfahren zum Aufbau quartärer Stereozentren bleibt nach wie vor eine besondere Herausforderung.

Eingegangen am 13. Juli 2001 [M1526]

- [1] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [3] Konzept der Atomökonomie: B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [4] Übersichten: a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; c) S. F. Martin, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419–460.
- [5] Übersichten: a) P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 95–113; b) J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [6] a) L. E. Overman, J. F. Larow, B. A. Stearns, J. M. Vance, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 219–221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 213–215; b) L. E. Overman, D. V. Paone, B. A. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7702–7703; c) J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.
- [7] a) C. Spino, C. Beaulieu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2006–2008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1930–1932; b) C. Beaulieu, C. Spino, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1637–1640; c) C. Spino, C. Beaulieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11832–11833.
- [8] Übersicht: E.-I. Negishi, D. Y. Kondakov, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 417–426.
- [9] a) Saito, M. Nakadai, H. Yamamoto, *Synlett* **2000**, 1107–1110; b) S. Saito, M. Ito, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 357–358; c) K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165–1166; Übersicht: d) S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 1585–1592.
- [10] B. B. Lohray, D. Enders, *Synthesis* **1993**, 1092–1094.
- [11] Übersicht: S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1959–1962.
- [12] a) A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Åhman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897–1900; b) J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918–1919.
- [13] Neuere Arbeiten: a) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-Z. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149–151; b) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759–6760; c) B. M. Trost, X. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727–10737; Übersichten zu palladiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierungen: d) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [14] C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1504–1508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456–1460.
- [15] Ausgewählte Beispiele: a) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281; b) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschun, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284–4285; c) S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755–756.
- [16] Asymmetrischer Aufbau von tertiären Stereozentren durch kupferkatalysierte allylische Substitution mit Diorganozinkreaktanten: a) F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233–9237; b) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391–393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379–381.
- [17] a) M. Nakamura, T. Inoue, A. Sato, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2193–2196; b) M. Nakamura, M. Arai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1179–1180; c) K. Kubota, M. Nakamura, M. Isaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5867–5868.
- [18] A. K. Gosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45.
- [19] Ausgewählte Beispiele: a) C. C. Gonzales, A. R. Kennedy, E. I. Leon, C. Riesco-Fagundo, E. Suarez, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2388–2390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2326–2328; b) M. P. Sibi, Y. Asano, J. B. Sausker, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1333–1336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1293–1269; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3122–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; d) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801; e) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200–9201; Übersicht: f) T. Wirth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2069–2071.
- [20] M. Murakata, T. Jono, Y. Mizuno, O. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713–11714.
- [21] Übersichten: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061.
- [22] a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593–596; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295–8296; c) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439–4454; d) M. Sawamura, H. Hamashima, H. Shinoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479–6482.
- [23] J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347.
- [24] a) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572; b) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198; c) T. Arai, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104–106; d) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372; Übersicht: e) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530; f) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256.
- [25] H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.
- [26] Übersichten: a) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061; b) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505.
- [27] A. Guingant, H. Hammami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 411–414.
- [28] D. Desmaële, K. Mekouar, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890–3901.
- [29] a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2871–2874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2752–2754; b) J. Christoffers, U. Röbler, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701–705.
- [30] Übersichten: a) J. Christoffers, *Synlett* **2001**, 723–732; b) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266.
- [31] J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1014–1027.
- [32] a) P. Benovsky, G. A. Stephenson, J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2493–2500; b) N. S. Barta, A. Brode, J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6201–6206; c) J. d'Angelo, A. Guingant, C. Riche, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2667–2670.
- [33] a) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1287–1290; Übersicht und Mechanismus: b) B. Bosnich, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 667–674.

- [34] a) M. Tanaka, M. Imai, M. Fujio, E. Sakamoto, M. Takahashi, Y. Eto-Kato, X. M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, H. Suemune, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5806–5816; b) M. Takahashi, M. Tanaka, E. Sakamoto, M. Imai, K. Funakoshi, K. Sakai, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1822–1825; c) M. Tanaka, M. Takahashi, E. Sakamoto, M. Imai, A. Matsui, M. Fujio, K. Funakoshi, K. Sakai, H. Suemune, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1197–1204.
- [35] Übersicht zu sigmatrophen Umlagerungen: D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847–1882.
- [36] W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4727–4730.
- [37] a) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532–11533; Übersicht zur Verwendung planar-chiraler DMAP-Derivate: b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420.
- [38] a) T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911–2912; b) T. P. Yoon, V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9726–9727.
- [39] a) D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe, *Liebigs Ann.* **1996**, 1095–1116; b) D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2442–2445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2278–2280.
- [40] Beispiele für Anwendungen in der Naturstoffsynthese: D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573–578.
- [41] a) D. Enders, D. Backhaus, J. Runsink, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2167–2170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2098–2100; b) D. Enders, D. Backhaus, J. Runsink, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1503–1528; c) D. Enders, M. Bartsch, D. Backhaus, J. Runsink, G. Raabe, *Synthesis* **1996**, 1438–1442.