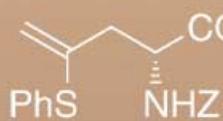
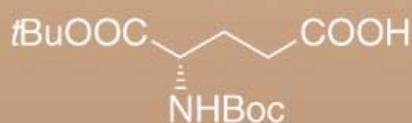


Stereoselektive Synthesen***meso*-Verbindungen, Stiefkinder oder Lieblingskinder der stereoselektiven Synthese?**

Reinhard W. Hoffmann*

Stichwörter:Asymmetrische Induktion · *meso*-Verbindungen · Stereoselektive Synthesen · Synthesemethoden

Das Methoden-Arsenal der stereoselektiven Synthese scheint nach mehr als einem Vierteljahrhundert intensiver Entwicklung voll ausgereift zu sein. Im Einklang damit wird auch das Potenzial, das meso-Verbindungen in der stereoselektiven Synthese zukommt, klar erkannt. Es ist deswegen überraschend, dass die Anwendung von meso-Verbindungen in der stereoselektiven Synthese in keiner Weise diesem Potenzial entspricht, denn ironischerweise ist die Synthese von meso-Verbindungen selbst ein Problem der stereoselektiven Synthese – ein Problem, für dessen Lösung die heutigen Methoden nur bedingt hilfreich sind. In diesem Aufsatz werden die Strategien vorgestellt, die sich für die Synthese komplizierterer meso-Verbindungen eignen, deren stereogene Zentren einen Abstand $> 1,4$ haben. Hierbei werden auch meso-Verbindungen mit mehr als vier stereogenen Zentren berücksichtigt. Die Kriterien zur Bewertung der verschiedenen Strategien und deren Kombinationen in der Synthese werden herausgestellt.

1. Einleitung

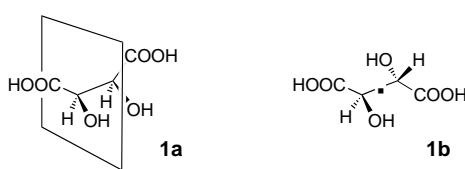
meso-Verbindungen? Der Name weckt Erinnerungen an das Grundstudium der organischen Chemie, als Weinsäure in der Einführungsvorlesung behandelt wurde. meso-Weinsäure (**1**) ist eine der vier verschiedenen Substanzen mit der Konstitution von Weinsäure (Schema 1). Sie ist diejenige

COOH	COOH	[COOH COOH]	COOH
HO-C-H	H-C-OH	HO-C-H H-C-OH	H-C-OH
H-C-OH	HO-C-H	H-C-OH HO-C-H	H-C-OH
COOH	COOH	COOH COOH	COOH
D-Weinsäure = (S,S)-(-)	L-Weinsäure = (R,R)-(+)	Traubensäure rac-Weinsäure	meso-Weinsäure 1
Schmp.: 172–174	172–174	210–212	147 °C

Schema 1. Überblick über die verschiedenen Weinsäuren.

Verbindung, die eine Konformation **1a** mit einer Symmetrieebene oder eine Konformation **1b** mit einem Inversionszentrum aus der Menge der frei zugänglichen Konformatio nen erreichen kann (Schema 2). Die Symmetrie der meso-Weinsäure geht darauf zurück, dass es zwei stereogene Zentren mit identischem Substitutionsmuster, aber entgegengesetzter Konfiguration gibt. Die Beiträge der beiden stereogenen Zentren zum Cotton-Effekt kompensieren sich, und damit ist meso-Weinsäure optisch inaktiv.

Ist diese Eigenschaft mehr als eine überflüssige Kuriosität, die man sich merken sollte? Einigen Lesern fällt vielleicht ein, dass vor hundert Jahren gerade diese Eigenschaften von

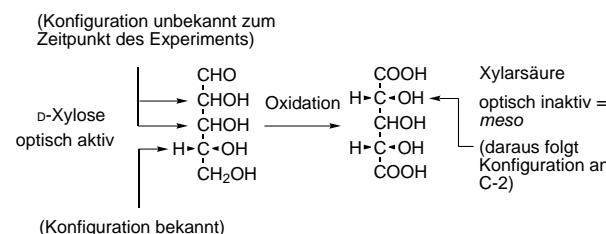


Schema 2. Symmetrische Konformationen der meso-Weinsäure.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1129
2. Die klassische Synthese von meso-Verbindungen	1131
3. Die unterschiedlichen Zugangswege zu meso-Verbindungen	1131
4. Der bidirektionale Weg	1132
5. Die konvergente Vorgehensweise	1136
6. Lineare Synthesen	1139

meso-Verbindungen das Schlüsselargument lieferten, das Emil Fischer zur Konfigurations-Zuordnung der Zucker nutzte (Schema 3). Diese Erkenntnisse und der Weg dazu

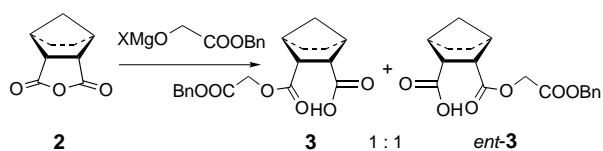


Schema 3. Konfigurationszuordnung an C-2 der Xylose auf der Grundlage der Symmetrie von Xylarsäure.

sind wahrlich eine Kulturleistung der chemischen Wissenschaft.^[1]

Darüber hinaus gerieten und blieben die meso-Verbindungen für lange Zeit in Vergessenheit, bis die enantioselektive Synthese in den Blickpunkt des Interesses rückte. Daher werfen wir kurz einen Blick auf die stereochemischen Aspekte der Reaktionen von meso-Verbindungen. Was ergibt sich, wenn eine meso-Verbindung, z.B. das Anhydrid **2**, mit einem achiralen Reagens an einer der beiden zueinander spiegelsymmetrisch angeordneten (d.h. enantiotopen) Carbonylgruppen reagiert (Schema 4)? Durch diese Reaktion wird die Symmetrie der meso-Verbindung gebrochen und es entsteht das chirale Produkt **3**. Aus Symmetriegründen ist

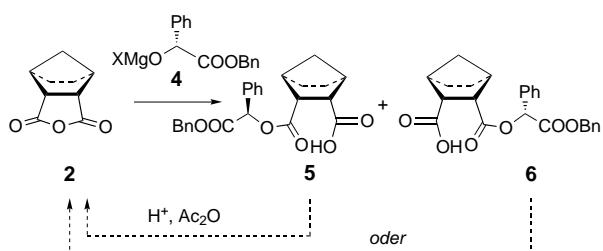
[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-5677
E-mail: rwho@chemie.uni-marburg.de



Schema 4. Reaktion eines *meso*-Anhydrids mit einem achiralen Alkoholat.

die Reaktionsgeschwindigkeit an jeder der Carbonylgruppen von **2** identisch. Insofern entsteht das Produkt **3** als Racemat.

Wenn eine *meso*-Verbindung in gleicher Weise mit einem enantiomerenreinen chiralen Reagens umgesetzt wird, entstehen diastereomere Produkte. Als Beispiel dient die in Schema 5 vorgestellte Reaktion des *meso*-Anhydrids **2** mit



Schema 5. Reaktion eines *meso*-Anhydrids mit einem chiralen Alkoholat.

einem chiralen Alkoholat **4**.^[2] Die entstehenden Produkte **5** und **6** sind enantiomerenrein und fallen in einem Verhältnis an, das durch kinetische Racematspaltung bestimmt wird (1:1 für das Magnesiumalkoholat; 6:1 für das Lithiumalkoholat). Da die Produkte zueinander diastereomer sind, lassen sie sich einfach trennen.

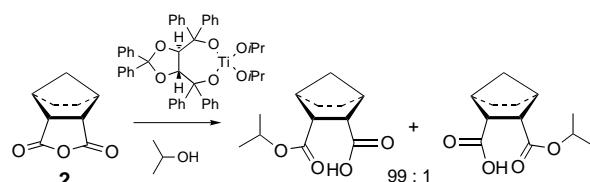
Dieser Prozess entspricht voll und ganz der klassischen Racematspaltung. Wie dort ist man im Allgemeinen nur an einem der diastereomeren Produkte interessiert. Insofern kann nur maximal 50 % des Ausgangsmaterials in das gewünschte Produkt überführt werden. Fischli et al. wiesen darauf hin, dass *meso*-Verbindungen in diesem Punkt dank des „*meso*-Tricks“ vorteilhafter sind.^[3] Denn ausgehend von einer *meso*-Verbindung ist es in vielen Fällen möglich, das unerwünschte Produkt-Diastereomer in die Ausgangs-*meso*-Verbindung zurückzuführen. Dadurch kann praktisch die



Reinhard W. Hoffmann studierte an der Universität Bonn Chemie und promovierte bei B. Helferich (1951–1958). Auf ein zweijähriges Postdoktorat an der Pennsylvania State University folgte ein zweites Postdoktorat bei G. Wittig an der Universität Heidelberg. Anschließend habilitierte er sich 1964 an der Universität Heidelberg. 1967 wurde Hoffmann an die TH Darmstadt berufen. 1970 nahm er eine Professur für organische Chemie an der Universität Marburg an; seit 2001 ist er emeritiert. Er lehrte zudem an zahlreichen Universitäten weltweit als Gastprofessor.

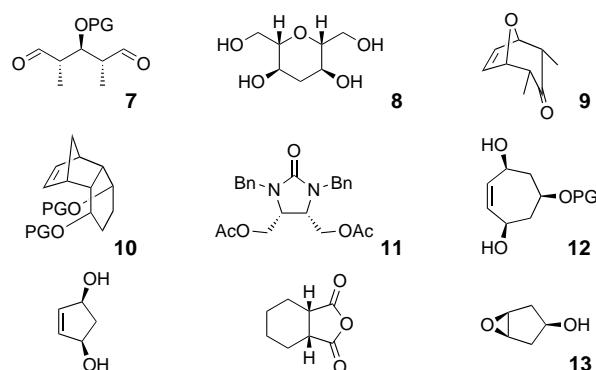
Gesamtmenge einer *meso*-Verbindung in das gewünschte Enantiomer des Produkts überführt werden.

Natürlich kann man nicht nur eine klassische Racematspaltung mit einem enantiomerenreinen „Spaltungsreagens“ auf *meso*-Verbindungen anwenden. Weit vorteilhafter ist die Anwendung der kinetischen Racematspaltung,^[4] die eine effektive Differenzierung zwischen den beiden enantiotopen funktionellen Gruppen einer *meso*-Verbindung ermöglicht. So kann man in vielen Fällen in einem Einstufen-Prozess ein einziges Produkt in hoher Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit erreichen. Ein Beispiel ist in Schema 6 gegeben.^[5]



Schema 6. Kinetische Racematspaltung zur Desymmetrisierung einer *meso*-Verbindung.

Dieses vorteilhafte Verfahren wurde über die letzten Jahre zunehmend entwickelt und häufig in Übersichten zusammengefasst.^[6] Dabei zeigt sich, dass eine breitere Anwendung dieser Methode durch unsere Fähigkeiten begrenzt wird, die notwendigen *meso*-Verbindungen zuerst einmal herzustellen. Die heutzutage in der Synthese eingesetzten *meso*-Verbindungen sind typischerweise kleine Moleküle wie **7–13**^[7–13] mit 2–4 – häufig benachbarten – Stereozentren (Schema 7).



Schema 7. Häufig in der Synthese eingesetzte *meso*-Verbindungen: **7**,^[7] **8**,^[8] **9**,^[9] **10**,^[10] **11**,^[11] **12**,^[12] **13**.^[13]

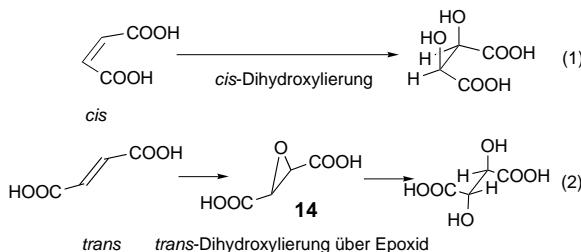
meso-Verbindungen mit mehr als vier stereogenen Zentren oder *meso*-Verbindungen mit nicht benachbarten Stereozentren sind aber wegen ihrer stofflichen Eigenschaften, z. B. ihrem Auftreten in bevorzugten Konformationen,^[14] durchaus von Interesse. Die Hauptanwendung solcher *meso*-Verbindungen liegt jedoch in ihrer Enantiotopos-selektiven Desymmetrisierung, die einen raschen Zugang zu enantiomerenreinen Zwischenprodukten mit langen Sequenzen von Stereozentren eröffnet. Gemessen an diesem Potenzial sind

meso-Verbindungen

die Methoden zur Synthese derartiger *meso*-Verbindungen unterentwickelt. Wir geben hier einen Überblick über die Strategien zur Synthese von *meso*-Verbindungen, deren stereogene Zentren einen Abstand $> 1,4$ haben, wobei auch *meso*-Verbindungen mit mehr als vier stereogenen Zentren berücksichtigt werden. Dieser Überblick will nicht umfassend sein, sondern illustriert die Vorgehensweise und Probleme mit Beispielen unter anderen auch aus unserer eigenen Forschungsgruppe. Es ist unsere Absicht, die Kriterien herauszustellen, nach denen man die verschiedenen Strategien und deren Kombinationen in der Synthese komplizierter *meso*-Verbindungen bewerten kann.

2. Die klassische Synthese von *meso*-Verbindungen

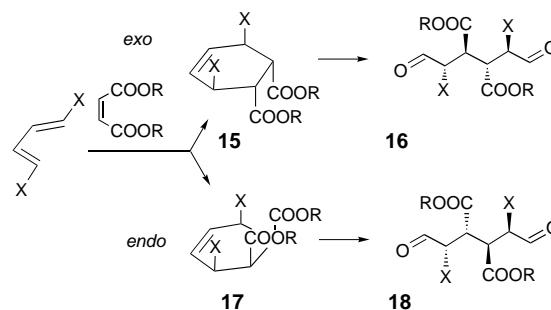
meso-Verbindungen sind symmetrisch. Insofern sind sie durch eine paarweise symmetrische Bindungsbildung (Schema 8, Gl. (1)) oder durch Reaktionen an zwei symmetrisch angeordneten homotopen Gruppen (Schema 8, Gl. (2)) zugänglich. Im letzteren Fall kann die Zwischenstufe **14** als Racemat eingesetzt werden.



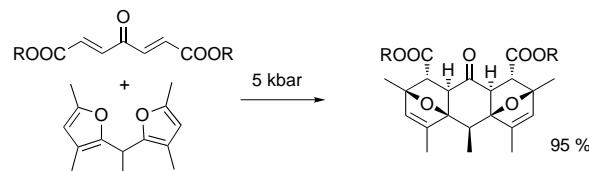
Schema 8. Klassischer Zugang zu *meso*-Verbindungen durch Addition an prochirale Alkene.

Der klassische Zugang zu *meso*-Verbindungen durch eine *syn*-Addition an ein π -Bindungssystem umfasst auch Diels-Alder-Additionen und alle analogen Cycloadditions-Reaktionen (z.B. Photo-[2+2]-Cycloadditionen, Oxy-Allyl-Cycloadditionen), sofern jeder der Reaktionspartner C_{2v} -Symmetrie hat oder eine Konformation mit C_{2v} -Symmetrie erreichen kann. Die generalisierte Cycloaddition in Schema 9 zeigt, dass zwei Produkte, das *exo*- **15** und *endo*-Cycloaddukt **17**, gebildet werden können. Die *exo/endo*-Selektivität^[15] ist ein wichtiger Aspekt in der Synthese, wird hier aber nicht weiter behandelt, da sowohl das *endo*- als auch das *exo*-Produkt *meso*-Verbindungen sind (Schema 9). Die auf diese Weise zugänglichen *meso*-Verbindungen **15**, **17** sind cyclisch. Wenn man eine Ringbindung, die durch die Symmetrieebene des Moleküls geschnitten wird, öffnet, gelangt man zu offenkettigen *meso*-Verbindungen, z.B. **16** und **18**.

Eine eingehendere Diskussion dieser klassischen Chemie ist hier nicht angezeigt. Wenn man berücksichtigt, dass cyclische oder offenkettige *meso*-Verbindungen mit einem Abstand der stereogenen Zentren von $> 1,4$ oder *meso*-Verbindungen mit ≥ 4 benachbarten Stereozentren normalerweise nicht zugänglich sind, dann fallen einzelne Ausnahmen besonders ins Auge (Schema 10).^[16]



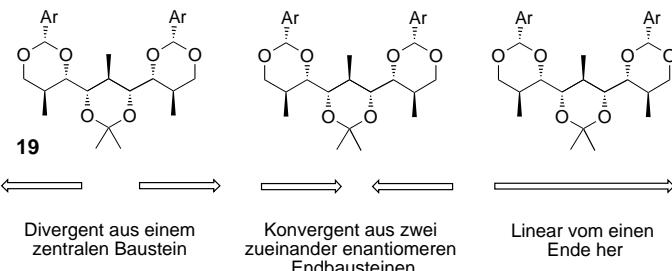
Schema 9. Klassischer Zugang zu *meso*-Verbindungen über die Diels-Alder-Addition.



Schema 10. Doppelte Diels-Alder-Addition zu einer *meso*-Verbindung mit neun stereogenen Zentren.

3. Die unterschiedlichen Zugangswege zu *meso*-Verbindungen

Man braucht also andere Vorgehensweisen, wenn man zu komplizierteren *meso*-Verbindungen gelangen will. Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten, kompliziertere *meso*-Verbindungen wie **19** aufzubauen (Schema 11): So kann man



Schema 11. Prinzipielle Zugangswege zu *meso*-Verbindungen.

von einer einfachen *meso*-Verbindung ausgehen und sie an beiden Enden gleichzeitig erweitern, indem man die zusätzlichen Stereozentren in symmetrischer Weise aufbaut (bidi-rektionaler Weg). Die Herausforderung bei dieser Vorgehensweise liegt darin, in einem einzelnen Syntheseschritt Stereozentren entgegengesetzter Konfiguration aufzubauen zu müssen. Dies schließt die Verwendung von chiralen Reagentien, chiralen Katalysatoren oder chiralen Auxiliaren aus, sodass lediglich eine Substrat-Kontrolle der asymmetrischen Induktion angewendet werden kann.

Als weitere Option kann man die gewünschte *meso*-Verbindung konvergent aufbauen. Dazu braucht man zwei konstitutionell identische, aber zueinander enantiomere Bausteine, die beide in hoher Enantiomerenreinheit verfügbar

sein müssen; diese werden dann verbunden. Solange die Verknüpfungsregion des Zielmoleküls keine stereogenen Zentren aufweist, ist diese Vorgehensweise erfolgreich. Müssen in der Verknüpfungsregion dagegen mehrere stereogene Zentren aufgebaut werden wie bei **19**, wird diese Vorgehensweise problematisch. Denn beim Aufbau der Stereozentren kommt es häufig zu einer entgegengesetzten asymmetrischen Induktion der beiden zueinander enantiomorphen Enden des Moleküls.

Natürlich bleibt immer die Möglichkeit eines linearen Aufbaus des Zielmoleküls ausgehend von einem der Enden. In diesem Fall ist es vorteilhaft, den Ausgangsbaustein enantiomerenrein einzusetzen. Damit können beim schrittweisen Aufbau der weiteren Stereozentren alle verfügbaren Methoden der stereoselektiven Synthese eingesetzt werden. Allerdings muss man die Stereozentren so aufbauen, dass am Ende eine symmetrische Verbindung resultiert, die *meso*-Verbindung.

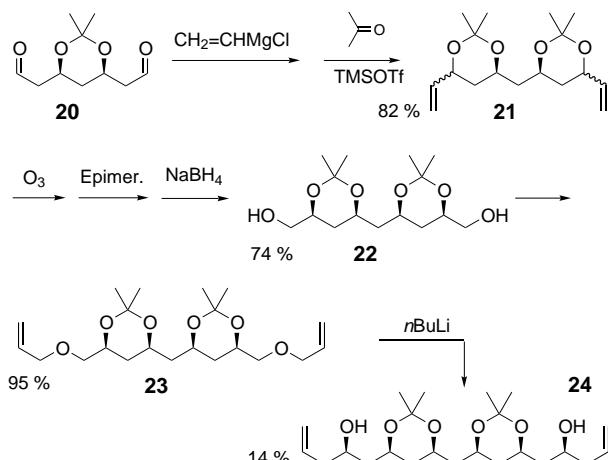
In der Praxis werden für die Synthese von *meso*-Verbindungen häufig Elemente aller drei Strategien genutzt. Hier wollen wir diese drei Vorgehensweisen mit Beispielen belegen und die damit verbundenen Vor- und Nachteile diskutieren.

4. Der bidirektionale Weg

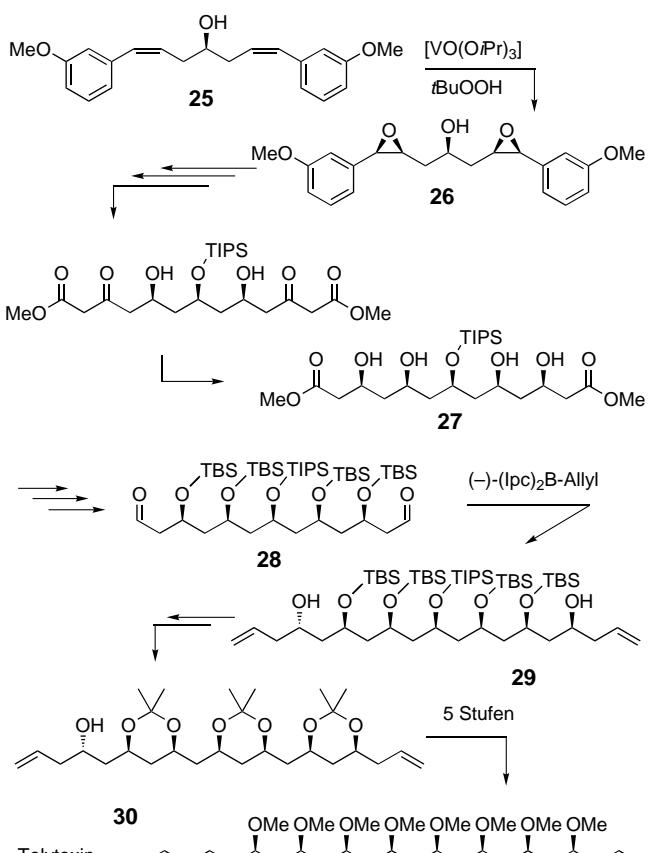
Durch bidirektionale Kettenverlängerung eines symmetrischen Molekül kann ein rasches Fortschreiten einer Synthese erreicht werden, da jeweils zwei Gerüstbindungen in einem einzigen Schritt gebildet werden. Dies wurde in Übersichten von Poss und Schreiber^[17] und Magnuson^[18] zusammengefasst, die den bidirektionalen Aufbau von C_2 -symmetrischen und auch σ -symmetrischen Molekülen beschreiben. Ersteres ist einfach, aber nur das Letztgenannte führt zu *meso*-Verbindungen. Ausgangsverbindungen können kleine *meso*-Verbindungen sein, die selbst entweder durch einen klassischen Ansatz oder aber in einer nichtstereoselektiven Synthese erhalten werden. Letzteres trifft beispielsweise für den bidirektionalen Aufbau einer *meso*-Verbindung durch Schreiber und Goulet zu (Schema 12).^[19]

Die Ausgangsverbindung *meso*-Dialdehyd **20** wurde durch eine nichtstereospezifische Reaktion und eine anschließende Diastereomerentrennung erhalten. Die Addition von Vinylmagnesiumchlorid an **20** verlief auch nichtstereospezifisch. An diesem Punkt aber konnte die thermodynamische Kontrolle genutzt werden, um eine stereochemisch einheitliche *meso*-Verbindung **22** durch Epimerisierung des von **21** abgeleiteten Dialdehyds zu erhalten. Der nachfolgende bidirektionale Gerüstaufbau lieferte **23**, das durch Wittig-Umlagerung unter Substrat-induzierter asymmetrischer Induktion zum *meso*-Polyol-Derivat **24** umgesetzt wurde.

Der Ausgangspunkt für eine bidirektionale Kettenverlängerung muss nicht notwendigerweise eine *meso*-Verbindung wie **20** sein. Es genügt, wenn die Ausgangsverbindung σ -Symmetrie hat wie der Alkohol **25**. Seine Überführung in Tolytoxin (**30**) war ein Meilenstein in der Synthese-Entwicklung (Schema 13).^[20] Hierbei wurde ein gezielter Zugang zur komplizierten *meso*-Verbindung **28** geschaffen und ihre ab-



Schema 12. Bidirektionale Synthese eines *meso*-Polyol-Derivats.



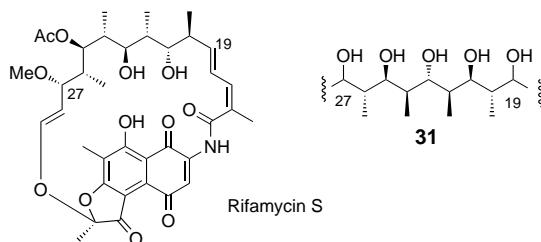
Schema 13. Bidirektionale Synthese von Tolytoxin über ein *meso*-Polyol-Derivat.

schließende Umwandlung in ein enantiomerenreines Produkt gezeigt.

Die Synthesefolge begann mit dem Alkohol **25**. Dessen Hydroxygruppe steuerte^[21] die Epoxidierung so, dass das *meso*-Bisepoxyd **26** mit einer Selektivität von 15:1 gebildet wurde. Anschließend wurden die Aryringe in β -Ketoester-Systeme umgewandelt. Deren 1,3-syn-selektive Reduktion ergab das Tetraol **27** mit einer Diastereoselektivität von 12:1.

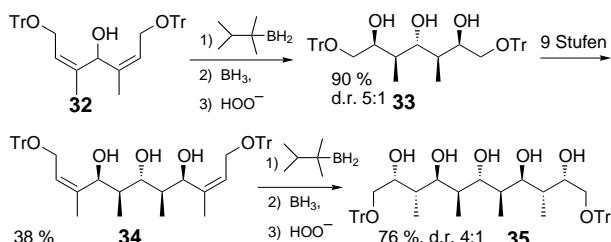
Schließlich wurde das Produkt zum *meso*-Dialdehyd **28** als Endpunkt eines bidirektionalen Gerüstaufbaus umfunktionalisiert. Danach wurde **28** mit $(-)$ -(Ipc)₂B-Allyl umgesetzt, wobei das Diol **29** mit >98 % Enantiomerenüberschuss (*ee*) unter Reagens-Kontrolle (Diastereoselektivität des Reagens) erhalten wurde. Eine Chemodifferenzierung der Endgruppen ließ sich durch Acetonid-Bildung unter thermodynamischer Kontrolle erreichen, wobei das all-*syn*-Acetonid entstand. Der Abschluss der Synthese des Tolytoxins (**30**) verlief problemlos.

Eindrucksvolle Beispiele für die Synthese von komplizierten Molekülen mit (verdeckter) σ -Symmetrie finden sich unter den Synthesestrategien für Rifamycin S. Dessen Ansa-Kette zwischen C-19 und C-27, **31**, hat eine Symmetrieebene (Schema 14). Effektive Synthesen von Rifamycin können deswegen vorteilhaft über *meso*-Verbindungen des Typs **31** und eine anschließende Endgruppen-Differenzierung geführt



Schema 14. Symmetrie in der Ansa-Kette von Rifamycin S.

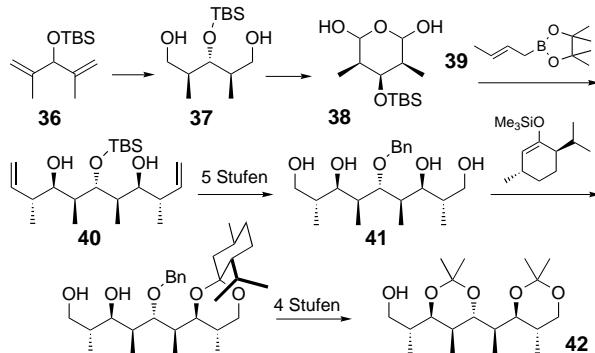
werden. Dies wurde mit einer bidirektionalen Strategie von Still und Barrish gezeigt (Schema 15).^[22] Die Hydroborierung des symmetrischen Bisallylalkohols **32** etablierte vier weitere stereogene Zentren unter Substrat-vermittelter asymmetrischer Induktion (Selektivität *meso/rac* = 5:1). Das Triol **33** wurde in das Substrat **34** überführt. Die anschließende zweite bidirektionale Hydroborierung ergab das Pentaol **35** mit einer *meso/rac*-Selektivität von 4:1.



Schema 15. Doppelte Hydroborierung in einer bidirektionalen Synthese der Ansa-Kette des Rifamycins.

scher Induktion (Selektivität *meso/rac* = 5:1). Das Triol **33** wurde in das Substrat **34** überführt. Die anschließende zweite bidirektionale Hydroborierung ergab das Pentaol **35** mit einer *meso/rac*-Selektivität von 4:1.

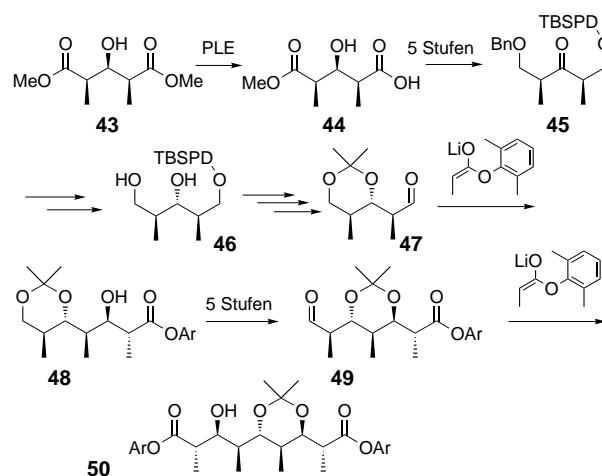
Ein anderer großer Fortschritt in den Synthesebemühungen zum Rifamycin S ist die Synthese des Rifamycin-Bausteins **42** von Harada et al. (Schema 16).^[23] Ausgangspunkt war der σ -symmetrische *tert*-Butylsilyl(TBS)-geschützte Alkohol **36**. Dessen bidirektional verlaufende diastereoselektive Hydroborierung ergab das *meso*-Diol **37** mit einer Selektivität von 13:1. Die nachfolgende Oxidation führte zum maskierten



Schema 16. Bidirektionale Synthese der Ansa-Kette des Rifamycins durch eine doppelte Crotylboration.

Dialdehyd **38**. Danach folgte wieder eine bidirektionale Gerüsterweiterung durch Crotylierung mit dem E-Crotylboronat **39**. Diese Reaktion verlief unter hoher asymmetrischer Induktion von den Stereozentren in α -Stellung zu den Aldehyd-Funktionen.^[24] Die resultierende *meso*-Verbindung **40** mit sieben benachbarten Stereozentren wurde einem umständlichen Schutzgruppen-Austausch zu **41** unterzogen. Dies ermöglichte eine Differenzierung der enantiotopen Diol-Einheiten in **41** durch kinetische Racematspaltung bei der Bildung eines Menthon-Derivats, wobei eine Selektivität von 4.5:1 erreicht wurde. Bis zu diesem Symmetrie-brechenden Schritt wurden alle Stereozentren durch Substrat-vermittelte asymmetrische Induktion bei einer bidirektionalen Vorgehensweise hergestellt.

Die Eleganz dieser Synthese wird deutlich, wenn man die Synthese von Harada et al. (Schema 16) der früheren Synthese des Rifamycin-Bausteins **50** von Born und Tamm gegenüberstellt (Schema 17). Tamm war sich auch der verdeckten σ -Symmetrie der Zwischenstufe **31** bewusst. Er ging deswegen vom *meso*-Diester **43** aus, brach allerdings schon im ersten Schritt die Symmetrie durch eine Schweineleber-Esterase-katalysierte Hydrolyse, die zwischen den enantiotopen Estergruppen differenzierte. Der resultierende



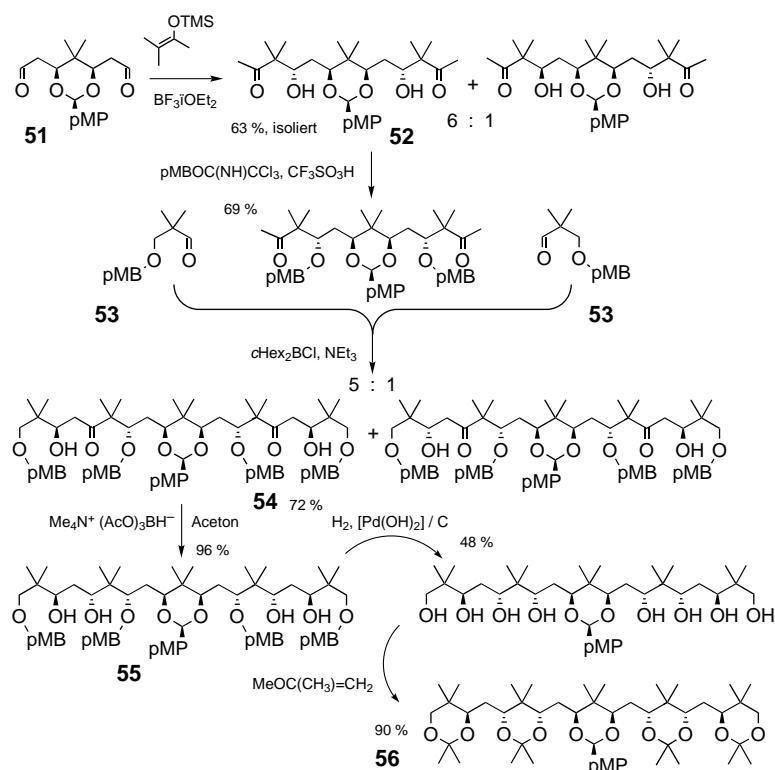
Schema 17. Sequenzieller bidirektionaler Aufbau der Ansa-Kette von Rifamycin.

Halbester **44** wurde in das Keton **45** überführt, durch dessen Reduktion das zentrale pseudo-stereogene Zentrum unter Substrat-vermittelter asymmetrischer Induktion aufgebaut wurde. Anschließend wurde **46** in den Aldehyd **47** überführt. Eine einseitige Kettenverlängerung wurde durch die Aldol-Addition unter hoher asymmetrischer Induktion von den in **47** vorhandenen Stereozentren erreicht.^[26] Der erhaltene β -Hydroxyester **48** wurde erneut in mehreren Schritten (Schutzgruppenwechsel und Umfunktionalisierung) umgesetzt, um den Aldehyd **49** zu erhalten. Die erneute Kettenverlängerung durch Aldol-Addition, jetzt an der anderen Seite, führte zum Zielmolekül **50**.

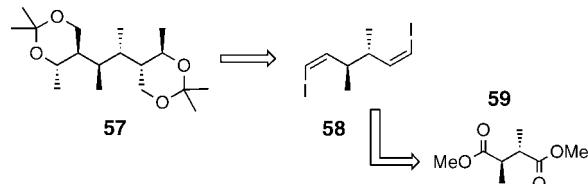
Auch Born und Tamm nutzten eine bidirektionale Strategie. Aber sie führten die Kettenverlängerungen nacheinander durch, sodass zahlreiche Schutzgruppen-Wechsel notwendig wurden. Harada et al. führten die Synthese über die *meso*-Verbindung **18**. Sie erreichten eine gleichzeitige Kettenverlängerung an beiden Enden. Man darf spekulieren, dass die Addition eines Lithium-enolats an **38** oder einen äquivalenten Aldehyd wohl nicht an beiden Aldehydfunktionen gelungen wäre, denn das zunächst gebildete Aldol dürfte sich mit der zweiten Aldehydgruppe zu einem unreaktiven Halbacetal stabilisiert haben. Insofern erwies sich die Borierung, die Harada et al. eingesetzt hatten, als gute Wahl, denn Halbacetale reagieren ebenfalls mit Crotylboronaten, wenngleich recht langsam.

Die Lehre aus diesen beiden Synthesen ist die Folgende: Der bidirektionale Weg zu *meso*-Verbindungen kann dann beschritten werden, wenn die reaktiven Enden der Vorstufe nicht miteinander wechselwirken. Ein derartiges unabhängiges Reaktionsverhalten trifft für die beiden Aldehydfunktionen im *meso*-Dialdehyd **51** zu, der als Ausgangsverbindung für unsere bidirektionale Synthese von **56** diente (Schema 18).^[27] Die Synthese begann mit einer bidirektionalen Mukaiyama-Aldol-Addition an den Dialdehyd **51**, die mit Selektivität von 6:1 das *meso*-Dialdol **52** ergab. Nach dem Schützen der Hydroxygruppen als pMB-Ether konnte das abgeleitete Dicyclohexylborenolat bidirektional an den Aldehyd **53** addiert werden. Dies ergab das *meso*-Bisaldol **54** mit einer Selektivität von 5:1. Die nachfolgende 1,3-*anti*-selektive Triacetoxyborhydrid-Reduktion ergab das *meso*-Tetraol **55** wiederum durch simultane Umsetzung an beiden Enden des Moleküls. **55** ließ sich glatt in das *meso*-Quinzedioxan **56** überführen. Der rasche Fortgang dieser Synthese belegt die Effizienz, die ein bidirektionales Vorgehen bei der Synthese von *meso*-Verbindungen mit vielen Stereozentren ermöglicht.

Um es noch einmal zu sagen, die bidirektionale Synthesestrategie gelingt dann, wenn die reaktiven Endgruppen der Zentral-Einheit nicht miteinander in Wechselwirkung treten. Diese Bedingung war nicht erfüllt, als wir die *meso*-Verbindung **57** durch einen bidirektionalen Aufbau herstellen wollten (Schema 19).^[28] Der Plan bestand darin, **59** über die *meso*-Diiod-Verbindung **58** zum Zielmolekül **57** in jeweils



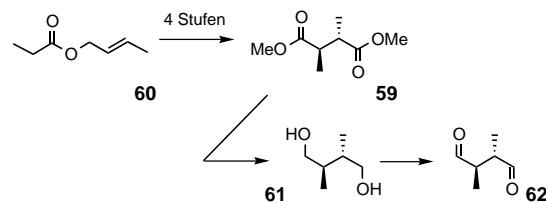
Schema 18. Bidirektionale Synthese von oligo-Dioxanylketonen mit σ -Symmetrie.



Schema 19. Retrosynthese für die *meso*-Verbindung **57**.

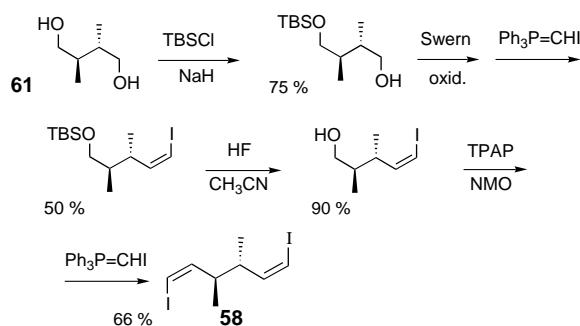
bidirektionalen Schritten zu entwickeln. Der *meso*-Diester **59** wurde durch eine Claisen-Umlagerung des Propionsäurecrotylesters **60** erhalten. Seine zweifache Reduktion zum *meso*-Diol **61** war problemlos, nur versagt nach der Oxidation von **61** zum Dialdehyd **62** die vorgesehene bidirektionale Wittig-Reaktion (Schema 20).

Offensichtlich traten die reaktiven Endgruppen in **62** in Wechselwirkung. Insofern blieb uns wie Born und Tamm, nichts anderes übrig, als die Kettenverlängerung nacheinander durchzuführen (Schema 21), was sicherlich nicht effizient



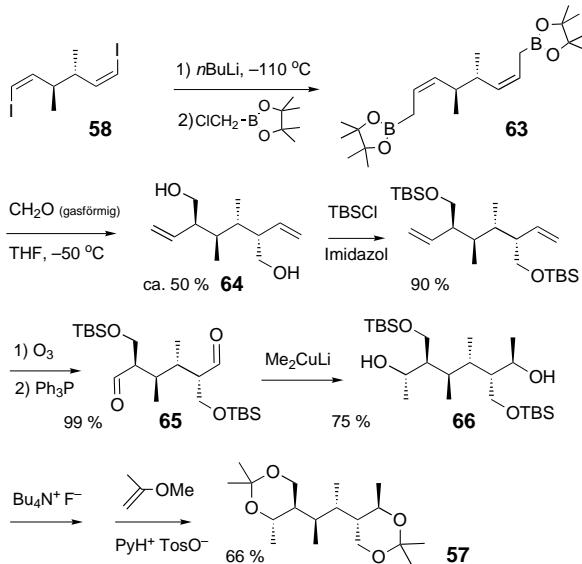
Schema 20. Synthese von *meso*-Dimethylsuccindialdehyd.

meso-Verbindungen



Schema 21. Sequenzielle bidirektionale Synthese der *meso*-Diodo-Verbindung 58.

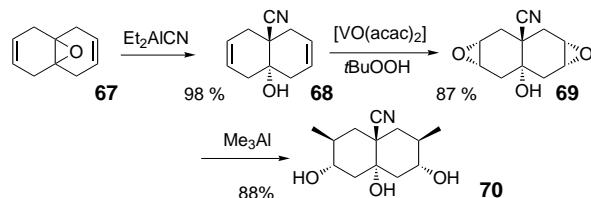
ist. In **58** waren die Endgruppen des Moleküls weit genug voneinander entfernt, um eine bidirektionale Fortsetzung der Synthese bis zum Ende zu ermöglichen. So konnte **58** in den Bisallylboronsäureester **63** überführt werden. Dessen bidirektionale Verlängerung mit Formalehyd gelang unter Substrat-vermittelter asymmetrischer Induktion (A^{1,3}-Spannungs-Kontrolle)^[29] zum Diol **64**. Nach dem Schützen der Hydroxygruppen wurde der Dialdehyd **65** synthetisiert, der Carbonylgruppen in einem 1,6-Abstand enthält. Somit sind die Aldehydgruppen offensichtlich weit genug voneinander entfernt, um eine bidirektionale Cuprat-Addition zum Diol **66** unter Felkin-Anh-Bedingungen zu ermöglichen. Das Diol **66** wurde problemlos in die Zielverbindung **57** überführt (Schema 22). Ein ähnlichen Zugang zu einer weiteren *meso*-Verbindung mit sechs unmittelbar benachbarten Stereozentren ist in Lit. [30] beschrieben.



Schema 22. Bidirektionale Synthese eines *meso*-Bisdioxanylethans.

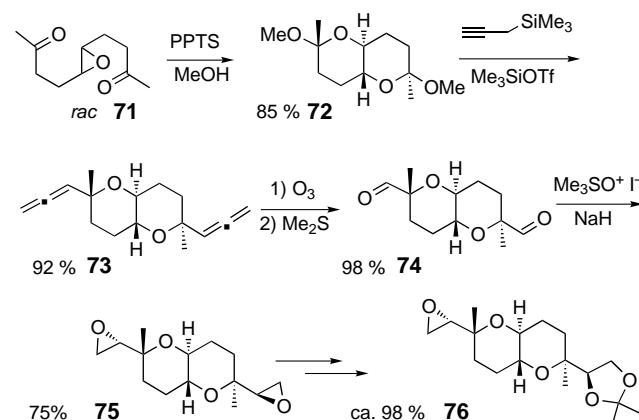
Cyclische Systeme mit σ -Symmetrie werden üblicherweise nicht als *meso*-Verbindungen bezeichnet. Es gibt jedoch keinen Unterschied, was die Synthesestrategien betrifft. Ein bidirektionaler Syntheseansatz ausgehend von einem σ -

symmetrischen Baustein ist in der Regel der Königsweg. Beispielsweise wandelten Spivey et al. das Epoxid **67** in den β -Cyanoalkohol **68** um.^[31] Unter dem steuernden Einfluss der tertiären Hydroxygruppe gelang die Epoxidierung der beiden Symmetrieequivalenten Doppelbindungen zum *meso*-Epoxid **69**. Anschließende bidirektionale gerüsterweiternde Reaktionen mit Trimethylaluminium ergab das *meso*-Triol **70** (Schema 23).



Schema 23. Symmetrische Synthese eines bicyclischen *meso*-Triols.

Ein weiteres Beispiel (Schema 24) ist die Synthese von **76**, einer Vorstufe für die Synthese von Polyether-Antibiotika. Nelson et al.^[32] überführten das racemische Epoxid **71** in einem Reaktionsschritt in die zentro-symmetrische und daher achirale Verbindung **72**. Dieser Schritt entspricht einer der klassischen Routen zu *meso*-Verbindungen (Schema 8), denn das Epoxid **71** wird unter Inversion der Konfiguration



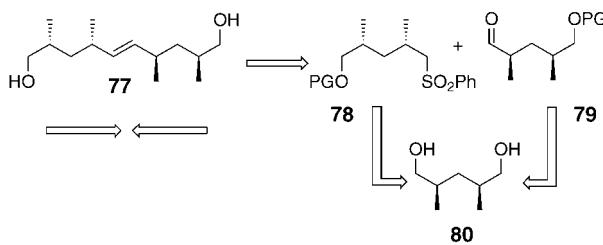
Schema 24. Synthese eines zentro-symmetrischen Brevetoxin-Bausteins.

geöffnet. Die gleichzeitig erfolgende Acetal-Bildung platziert die beiden Methoxygruppen in **72** axial unter thermodynamischer Kontrolle. Ausgehend von **72** verlief die weitere Synthese danach bidirektional: Die Reaktion mit Propargyltrimethylsilan ergab **73** unter axialer Einführung der Allen-Einheiten. Deren oxidativer Abbau ergab den Dialdehyd **74**, der durch Reaktion mit Dimethylsulfoxoniumylid **75** lieferte. Diese Reaktion gelang unter asymmetrischer Induktion von 20:1. Die Symmetrie des zentro-symmetrischen Epoxids **75** wurde anschließend durch eine enantioselektive Epoxid-Hydrolyse gebrochen.^[33] So konnten durch kinetische Race-

matspaltung die beiden enantiotopen Enden des Moleküls unter Bildung des gewünschten Zwischenprodukts **76** differenziert werden. Dieser Weg zu **76** ist viel kürzer als eine früher verwendete Reaktionsfolge, die nicht die latente Symmetrie der Zielstruktur nutzte.^[34]

5. Die konvergente Vorgehensweise

In einem Projekt zur Synthese eines konformativ präorganisierten flexiblen β -Schleifen-Mimetikums^[35] untersuchten wir zunächst das *meso*-Diol **77** hinsichtlich seiner konformativen Eigenschaften.^[36] Die Stereozentren in Verbindung **77** sind nicht benachbart; ihr weitester Abstand ist $> 1,4$. Da die Bindung, die der geometrische Ort des Inversionszentrums ist, nicht mit Stereozentren verbunden ist, bot sich eine konvergente Vorgehensweise an (Schema 25).

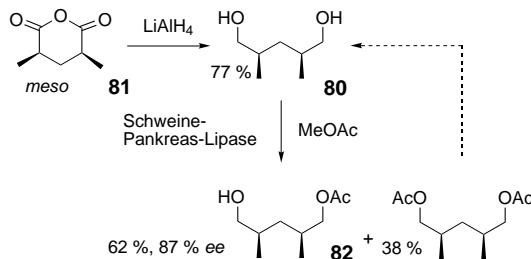


Schema 25. Retrosynthese des längerkettigen *meso*-Diols **77**.

ma 25), bei der zwei zueinander formal enantiomere Bausteine **78** und **79** verbunden werden.

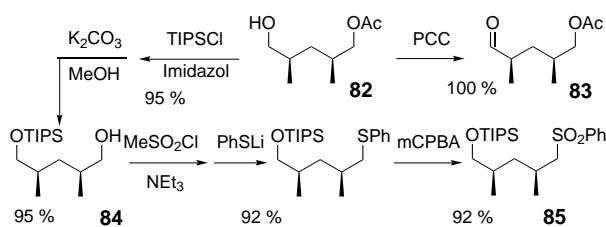
Die unerfreuliche Aufgabe, zwei zueinander im Wesentlichen enantiomere Bausteine herstellen zu müssen, wird in diesem Fall dadurch gemildert, dass **78** und **79** selbst eine latente Symmetrieebene haben. Sie können deswegen beide durch eine Endgruppen-differenzierende Desymmetrisierung einer *meso*-Verbindung wie **80** gewonnen werden. **80** ist leicht durch Reduktion des *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrids **81** zugänglich (Schema 26).

Die Desymmetrisierung von **80** ließ sich durch eine Lipase-katalysierte Acetylierung erreichen, wobei das Monoacetat **82** in 62 % Ausbeute mit 87% ee erhalten wurde. Längere Reaktionszeiten führen vermutlich zu einem höheren ee-Wert für **82**, allerdings zu Lasten der Ausbeute.^[37] Wir sahen keinen Sinn darin, diese Option zu nutzen, denn die Enantiomerenreinheit würde bei der Vereinigung der beiden



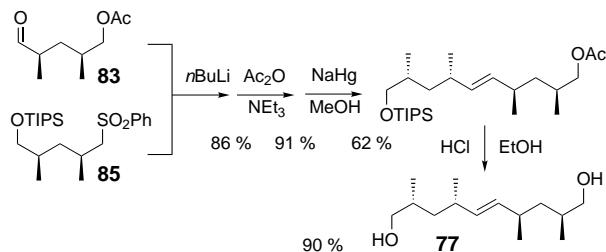
Schema 26. Enzymatische Desymmetrisierung eines *meso*-Diols.

Bausteine **78** und **79** ohnehin gemäß dem Prinzip von Horeau^[38] ansteigen. Insofern nutzten wir **82** mit 87% ee als Ausgangspunkt für die Gewinnung der Bausteine **83** (entspricht **79**) und **85** (entspricht **78**; Schema 27).



Schema 27. Synthese zweier enantio-komplementärer Bausteine aus einer Ausgangsverbindung.

Hierzu wurde das **82** direkt zum gewünschten Aldehyd **83** oxidiert. Um in die quasi-enantiomere Reihe zu gelangen, wurden die Schutzgruppen an den Enden von **82** so getauscht, dass **84** erhalten wurde, eine Möglichkeit, die durch die latente Symmetrie der Verbindungen eröffnet wird. Die Umwandlung von **84** in den Baustein **85** war danach problemlos möglich. Die beiden quasi-enantiomeren Bausteine wurden anschließend durch eine *E*-selektive Julia-Lythgoe-Olefinition verknüpft, wobei wie in Schema 28 ausgeführt das Zielmolekül **77** erhalten wurde.

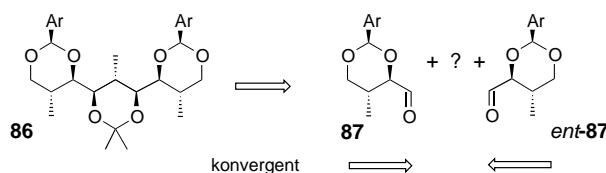


Schema 28. Konvergente Synthese eines offenkettigen *meso*-Diols.

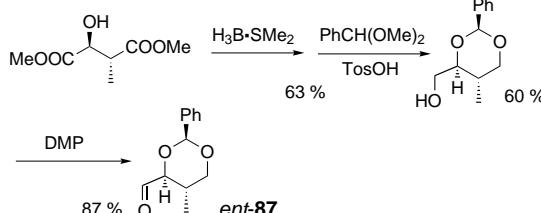
Damit erwies sich bei der Synthese von **77** eine konvergente Vorgehensweise als effizient, da beide zueinander quasi-enantiomere Bausteine **83** und **85** in enantio-divergenter Weise aus dem einfachen *meso*-Diol **80** gewonnen werden konnten und die Verknüpfungsregion im Zielmolekül keine stereogenen Zentren enthält. Wenn diese Bedingung nicht erfüllt ist wie im Zielmolekül **86**, dann ist der Erfolg einer konvergenten Vorgehensweise bei der Synthese nicht vorhersehbar. Dennoch lag es nahe, Verbindung **86** in einer konvergenten Synthese ausgehend von **87** und *ent*-**87** als Endgruppen zu gewinnen, wobei der zentrale Dioxan-Ring im Zuge dieser Verknüpfung aufgebaut werden musste (Schema 29).^[39]

Sicherlich ist es mühselig, sowohl **87** als auch *ent*-**87** in getrennten – allerdings identischen – Reaktionsfolgen ausgehend von (*S*)- und (*R*)-Äpfelsäuredimethylester über Frater-Alkylierung, Boran-Reduktion, regioselektive Acetalisierung und Oxidation aufzubauen (Schema 30). Für die Verknüpfung der beiden Bausteine und den Aufbau des zentralen

meso-Verbindungen



Schema 29. Retrosynthese eines *meso*-Terdioxans.



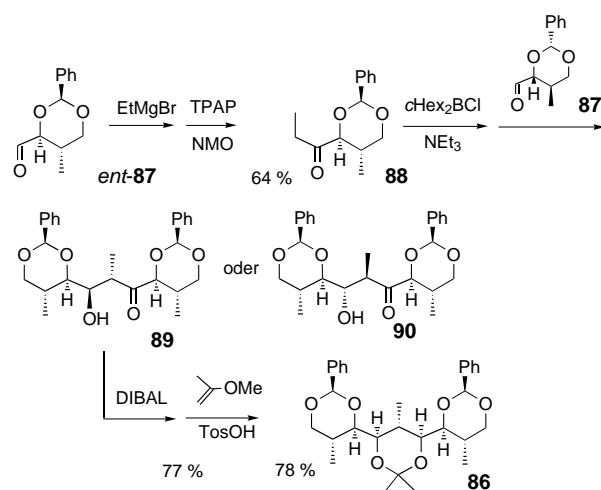
Schema 30. Synthese der enantiomerenreinen Bausteine.

Dioxan-Rings fassten wir eine Aldol-Addition zwischen **88** und **87** ins Auge. Dabei müssen in der Verknüpfungsregion zunächst zwei (im Endeffekt drei) Stereozentren aufgebaut werden, und darin liegt das Problem.

Sowohl der Aldehyd **87** als auch das Keton **88** haben stereogene Zentren, von denen eine asymmetrische Induktion auf die Bildung der aufzubauenden Stereozentren ausgehen kann. Die Konfiguration der Stereozentren in **88** und **ent-87** ist entgegengesetzt, wobei offen bleibt, welchen Einfluss das hat. So ist es nicht bekannt, ob die asymmetrische Induktion, die von den beiden Bausteinen ausgeht, dazu führt, dass die Substrat- und Reagens-Kontrolle gleichsinnig (matched) oder gegensinnig (mismatched) ist.^[40] Im letztgenannten Fall würde eine niedrige Diastereoselektivität resultieren. Selbst in einer „Matched-Situation“ kann es sein, dass die Bildung der Stereozentren in der nicht gewünschten Konfiguration bevorzugt ist. Insofern gleicht der konvergente Weg zu **86** einem Lotteriespiel. Es bleibt lediglich die Hoffnung, dass unter der Vielzahl der Varianten für stereoselektive Aldol-Additionen^[41] eine ist, die den Aufbau der Stereozentren in dem von uns gewünschten Sinne ermöglicht.

Die Synthese wurde angegangen, indem **ent-87** in **88** umgewandelt wurde (Schema 31).^[39] Da die relative Konfiguration der Stereozentren am zentralen Ring von **86** ein *anti*-Aldol **89** als Vorstufe verlangt, wurde **88** in ein E-Enolborinat überführt, das bei der Addition an **87** ein einziges Produkt in 89 % Ausbeute ergab. Das erhaltene Produkt war ein *anti*-Aldol, aber wir hatten keine Möglichkeit herauszufinden, ob es sich dabei um die erwünschte Verbindung **89** oder um das unerwünschte Aldol **90** handelt. Das Aldol wurde dessen ungeachtet durch eine 1,3-syn-Reduktion gefolgt von einer Acetalisierung in das Terdioxan überführt. Auf dieser Stufe legte ein Vergleich der experimentellen mit den berechneten $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten nahe, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung wohl um das gewünschte **86** handelt.

Rückblickend zeigt sich, dass für die Synthese von **86** eine konvergente Vorgehensweise erfolgreich war, wenn auch

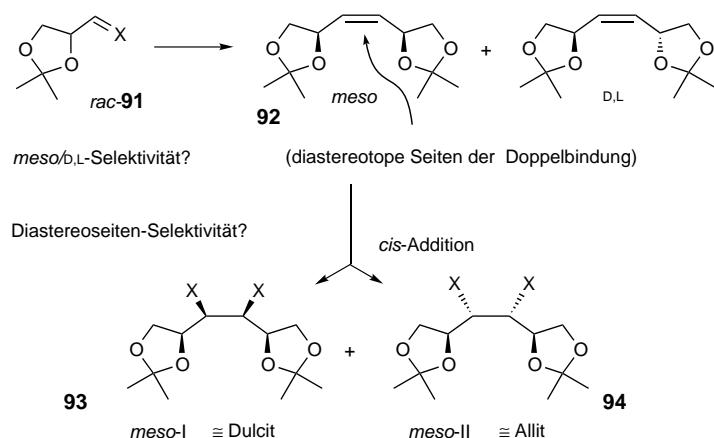


Schema 31. Konvergente Synthese eines *meso*-Terdioxans.

sicherlich mit viel Glück, da das stereochemische Ergebnis der Aldol-Addition nicht vorhersagbar war. Diese Situation ähnelt der bei konvergenten Naturstoffsynthesen auftretenden Situation, wenn stereogene Zentren in dem Schritt aufgebaut werden müssen, bei dem große Komponenten mit vielen stereogenen Zentren vereinigt werden. Wenn von den Einzelkomponenten eine asymmetrische Induktion ausgeht, führt das zu einer problematischen Situation,^[24,42] die man möglichst vermeiden sollte.

Es drängt sich die Frage auf, warum bei achiralen *meso*-Verbindungen eine konvergente Synthese nicht durch die Kupplung eines Racemats der Endbausteine erreichen werden kann? Das Problem liegt in den bisher verfügbaren Methoden der stereoselektiven Synthese, die noch nicht so weit entwickelt sind, dass bei einem solchen Vorgehen eine hinreichende *meso/b,L*-Selektivität erzielt werden kann. Dies wird am Beispiel der *meso*-Verbindungen **93** und **94** deutlich (Schema 32).

Z-selektive Kupplung

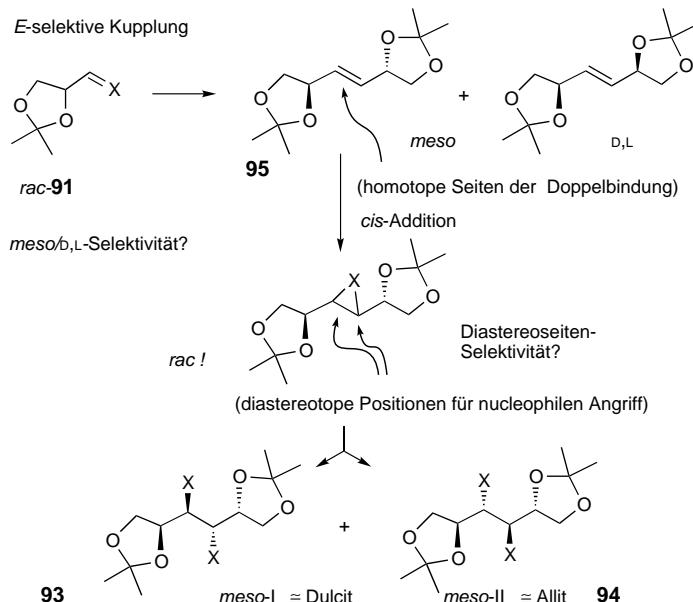


Schema 32. Hypothetischer Zugang zu einer *meso*-Verbindung durch Z-selektive Kupplung eines Racemats.

Um diese *meso*-Verbindungen durch eine Kupplung von racemischen **91** zu erhalten, müssen viele verschiedene Selektivitäten gleichzeitig gemeistert werden. Eine Kupplung der Komponenten **91** scheint z.B. durch eine McMurry-Reaktion ($X=O$), eine Olefin-Metathese ($X=CH_2$) oder eine Oxidation ($X=PPh_3$) denkbar. In diesem Schritt stellt sich das zentrale Problem der *meso/b,L*-Selektivität. Da bei der Verknüpfung eine Doppelbindung gebildet wird, muss darüber hinaus die Konfiguration der entstehenden Doppelbindung, *E* oder *Z*, gesteuert werden. Nehmen wir einmal an, dass es möglich ist, eine *Z*-selektive Kupplung zu **92** zu erreichen. Selbst dann bleibt noch das Problem einer Diastereoseiten-selektiven Funktionalisierung der Doppelbindung in **92**, um entweder zu **93** (*meso*-I) oder **94** (*meso*-II) zu gelangen, was letztlich lösbar scheint.^[43,44]

Das Hauptproblem bei der hypothetischen Überführung von *rac*-**91** in **93** oder **94** ist eindeutig die *meso/b,L*-Selektivität. Die Chancen hierfür sind schlecht, da bei der Verdopplung eines Racemats wie das von **91** in einer Kupplungsreaktion normalerweise keinerlei *meso/b,L*-Selektivität beobachtet wird. Genau dies ist die Grundlage für den Test von Horeau zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit.^[38] Allerdings gab es bisher auch keine gezielten Bemühungen, *meso/b,L*-Selektivitäten für eine Anwendung in der Synthese zu optimieren.

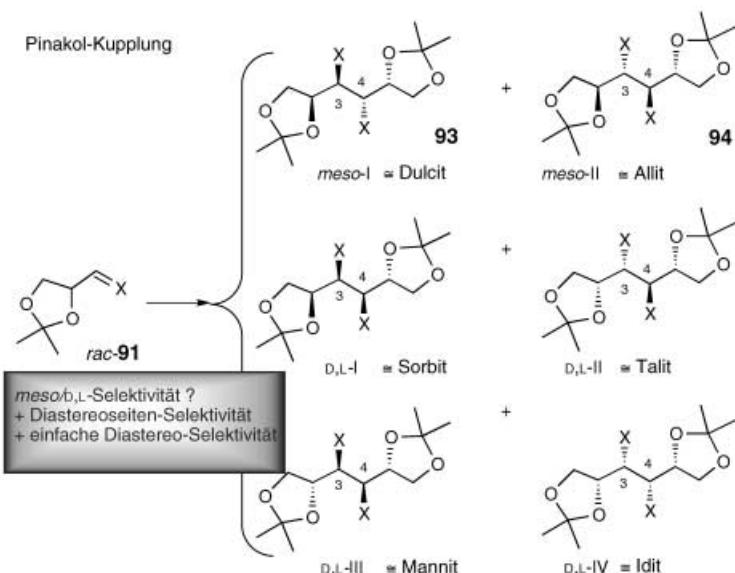
Die *meso/b,L*-Selektivität bleibt auch dann das Hauptproblem, wenn es gelänge, die Bausteine **91** in einer *E*-selektiven Weise zu **95** zu verknüpfen (Schema 33). Sofern man auf diese Weise Verbindung **95** erhält, ist der nächste Reaktionsschritt der beispielsweise eine Epoxidierung der homotopen Seiten der Doppelbindung zu einem racemischen Epoxid ohne eine stereochemische Implikation.^[45]



Schema 33. Hypothetischer Zugang zu einer *meso*-Verbindung durch *E*-selektive Kupplung eines Racemats.

Diese ergibt sich erst bei der nachfolgenden Öffnung des Epoxids, wobei ein Diastereotopos-differenzierender nucleophiler Angriff nötig ist, um entweder zu **93** (*meso*-I) oder zu **94** (*meso*-II) zu gelangen. Auch die Selektivität der Ringöffnung ist ein bisher unerforschtes Gebiet der stereoselektiven Synthese.

Den eben diskutierten hypothetischen Vorgehensweisen waren die (erwünschte) *meso*-selektive Kupplung der Endgruppen und der Aufbau der Stereozentren in der Verknüpfungsregion zwei getrennten chemischen Operationen zugewiesen. Bei einer Pinakol-Kupplung von **91** wären beide



Schema 34. Hypothetischer Zugang zu einer *meso*-Verbindung durch Pinakol-Kupplung eines Racemats.

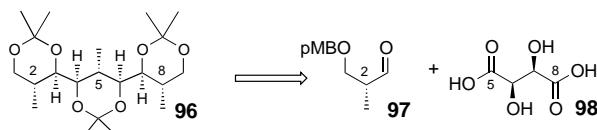
Aufgaben in einem Schritt vereinigt (Schema 34). Allerdings können bei der Pinakol-Kupplung insgesamt sechs verschiedene Kupplungsprodukte anfallen. Die Entwicklung der Methoden der stereoselektiven Synthese hat noch nicht den Stand erreicht, der die gleichzeitige Steuerung der drei verschiedenen Selektivitäts-Arten ermöglicht, welche bei dieser Kupplung eine Rolle spielen. Eine davon ist die einfache Diastereoselektivität (3,4-*syn*- gegenüber 3,4-*anti*-Selektivität). Um eine *meso*-Verbindung wie **93** oder **94** zu erhalten, bedarf es einer 3,4-*anti*-Anordnung, und genau dies wird in den meisten beschriebenen Pinakol-Kupplungsreaktionen nicht begünstigt.^[46,47]

Der Mangel an *meso*-selektiven Kupplungen von Racematen spiegelt sich beispielsweise in der sonst spektakulären Synthese einse aufgeweiteten Cubans durch großen Trennaufwand und gravierende Substanzverluste wider.^[58] Die hier deutlich werdenden Lücken im Methoden-Arsenal der stereoselektiven Synthese machen verständlich, weswegen eine konvergente Synthese von *meso*-Verbindungen immer noch auf die Nutzung eines Paars enantiomerenreiner Ausgangsverbindungen entgegengesetzter Konfiguration angewiesen ist.

6. Lineare Synthesen

Der lineare Zugang zu stereochemisch anspruchsvollen *meso*-Verbindungen ist wie jede lineare Synthese zunächst unattraktiv, da er im Allgemeinen eine höhere Zahl an Syntheseschritten verlangt als eine konvergente Vorgehensweise. Im Gegenzug hat die lineare Synthese den Vorteil einer höheren Planungssicherheit und – im Falle von *meso*-Verbindungen – den Vorteil, dass es hinsichtlich der einzusetzenden Methoden keine Einschränkungen gibt. Dabei ist es sogar vorteilhaft, enantiomerenreine Ausgangsstoffe einzusetzen. Dann kann das gesamte Methoden-Arsenal der stereoselektiven Synthese, einschließlich chiraler Reagenzien, chiraler Katalysatoren und chiraler Auxiliare eingesetzt werden, um die stereogenen Zentren in der Zielstruktur aufzubauen. Insofern überrascht es nicht, dass unter den vielen Synthesen der Ansa-Kette des Rifamycin S (**31**)^[42] lineare Vorgehensweisen überwiegen.

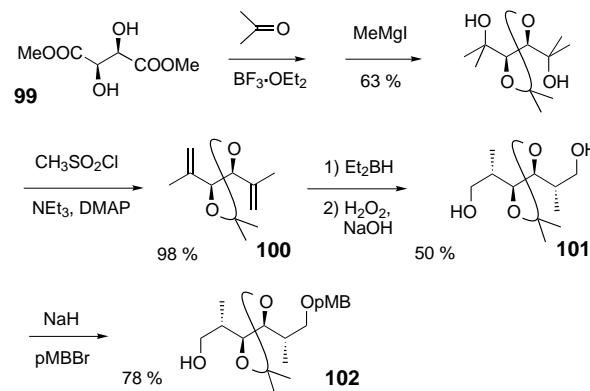
Sowohl die Vorteile als auch die Nachteile einer linearen Synthese können anhand der Synthese von Verbindung **96**^[48] aufgezeigt werden, die mit Verbindung **86** verwandt ist. Wie bereits ausgeführt, war das stereochemische Resultat bei der Synthese von **86** nicht vorhersagbar, und ein zuverlässiger Beweis der relativen Konfiguration des Produktes konnte nicht erbracht werden. Wir begannen daher eine lineare Synthese von **96**, mit der auch die Strukturzuordnung von **86** abgesichert werden konnte. Der im nachstehenden Schema skizzierte Syntheseplan ist zwar insgesamt linear, enthält aber auch bidirektionale und konvergente Elemente (Schema 35).



Schema 35. Retrosynthese zum linearen Aufbau eines *meso*-Terdioxans.

Der Plan sieht als Ausgangsstoffe die enantiomerenreinen Verbindungen **97** und **98** definierter Konfiguration vor, obwohl die Zielstruktur **96** achiral ist. Die Synthese ging vom (*R,R*)-Weinsäuredimethylester (**99**), der in das bekannte Bis(isopropenyl)dioxan **100** umgewandelt wurde (Schema 36).^[49] Anschließend konnten die beiden nächsten stereogenen Zentren durch eine bidirektionale Hydroborierung zum Diol **101** aufgebaut werden. Wegen der *C*₂-Symmetrie von **101** sind die beiden Enden des Moleküls homotop. Deswegen treten beim einseitigen Schützen einer Hydroxygruppe zu **102** keine stereochemischen Probleme auf.

Hier beginnt die lineare Synthese (Schema 37): Die freie Hydroxygruppe in **102** wird in eine Sulfonfunktion umgewandelt, um eine Julia-Lythgoe-Olefinition zu ermöglichen. So führte die Reaktion des Sulfons **103** mit **97** zu einem *E*-Alken **104**, das noch geringe Mengen des *Z*-Isomers enthielt. Letzteres ist im nachfolgenden Schritt, der Dihydroxylierung unreakтив und muss daher nicht entfernt zu werden. Eine einfache Dihydroxylierung von **104**, bei der nur eine Substratvermittelte asymmetrische Induktion zum Zuge kommt,

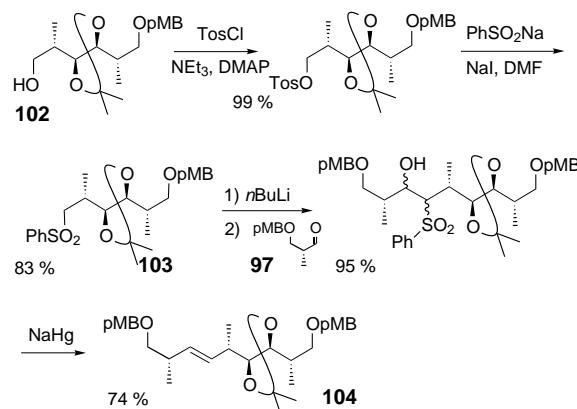


Schema 36. Lineare Synthese über *C*₂-symmetrische Zwischenstufen.

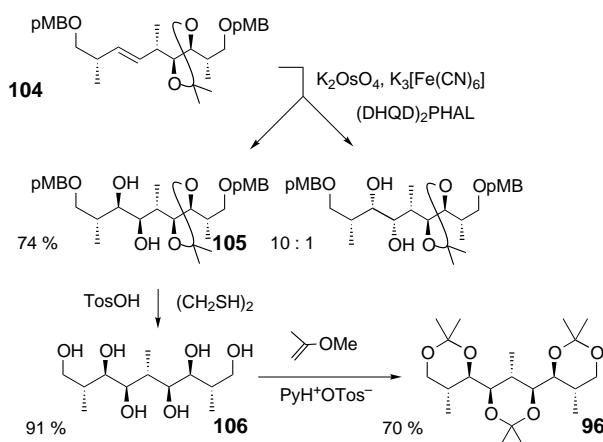
gelang nur mit niedriger Diastereoselektivität. Jetzt kommen die Vorteile einer Synthese in der enantiomerenreinen Reihe zum Tragen: eine asymmetrische Dihydroxylierung, d.h. eine Reagens-Kontrolle der Diastereoselektivität, kann erfolgen. Unter den Bedingungen einer asymmetrischen Dihydroxylierung wurde das Produkt **105** mit einer Selektivität von 10:1 erhalten. Dass dem im Überschuss gebildeten Diastereomer die Formel **105** zukommt, folgte aus der anschließenden Umwandlung in das symmetrische *meso*-Hexaox **106** und dessen Umsetzung in das Terdioxan **96** (Schema 38).^[48]

Die Synthese von **96** zeigte, dass eine lineare Vorgehensweise in der enantiomerenreinen Reihe zuverlässig ist und stereochemisch definiert durchgeführt werden kann, aber sie ist sehr viel aufwändiger. Das Kennzeichen einer solchen linearen Synthese ist, dass jedes stereogene Zentrum im Zielmolekül mit einer definierten Absolutkonfiguration aufgebaut wird, sodass am Schluss eine symmetrische Verbindung erhalten wird.

Eine solche Vorgehensweise ist dann interessant, wenn die Zahl der (räumlich getrennten) Stereozentren in der aufzubauenden *meso*-Verbindung niedrig ist. Dies gilt beispielsweise für die *meso*-Diaminopimelinsäure **110**, einer Verbindung, der anhaltendes Interesse zukommt (Schema 39).^[50] Zwei Synthesen,^[51] in denen die beiden Stereozent-



Schema 37. Aufbau von Zwischenstufen für eine lineare Synthese eines *meso*-Terdioxans.

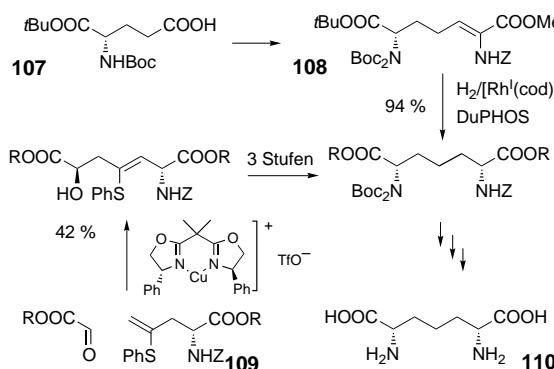


Schema 38. Abschließende Schritte einer linearen Synthese eines *meso*-Terdioxans.

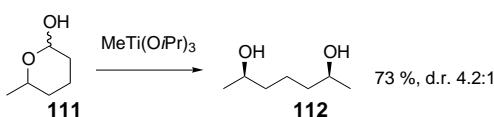
ren unabhängig voneinander aufgebaut werden, sind nachstehend dargestellt (weitere Synthesen siehe Lit.[52]).

In der einen Synthese stammt das erste stereogene Zentrum aus natürlicher Glutaminsäure. Die Ausgangsverbindung **107** wurde in den α,β -ungesättigten Amino-Ester **108** überführt. Danach wurde das zweite stereogene Zentrum durch asymmetrische Hydrierung mit einem chiralen Katalysator aufgebaut, d.h. unter Reagens-Kontrolle der Diastereoselektivität. In der zweiten Synthese wurde zunächst das Aminosäure-Derivat **109** aus einer natürlichen Aminosäure synthetisiert. Anschließend wurde eine chiral-katalysierte En-Reaktion eingesetzt, um das zweite stereogene Zentrum aufzubauen. Beide Synthesen sind typische Beispiele dafür, dass ein zweites Stereozentrum in einer *meso*-Verbindung unabhängig von der Konfiguration des ersten (räumlich getrennten) Stereozentrums aufgebaut werden kann.

Wenn eine weitreichende (d.h. $>1,5$) asymmetrische Induktion erfolgt, kann auf die Reagens-Kontrolle der



Schema 39. Synthesewege zu *meso*-Diaminopimelinsäure.



Schema 40. Lineare Synthese eines *meso*-Diols unter Nutzung einer 1,5-asymmetrischen Induktion.

Diastereoselektivität verzichten werden. In diesem Fall kann die lineare Synthese einer *meso*-Verbindung auch ausgehend von einem Racemat durchgeführt werden. Dies ist in Schema 40 bei der Synthese des *meso*-Diols **112** aus dem racemischen Halbacetal **111** gezeigt.^[53]

Abkürzungen

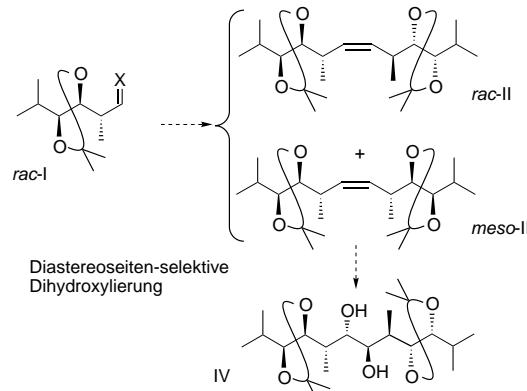
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
cod	1,4-Cyclooctadien
(DHQD) ₂ PHAL	Hydrochinidin-(1,4-phthalazindiyldiether), chiraler Ligand für die asymmetrische Dihydroxylierung ^[55]
DIBAL	Diisobutylaluminumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan ^[54]
DPTBS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
DuPHOS	Chiraler Ligand für asymmetrische Hydrierungen ^[56]
Ipc	Isopinocampheyl
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoësäure
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PG	Schutzgruppe
PLE	Schweineleber-Esterase
pMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
pMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Py	Pyridin
Swern	Swern-Oxidation ^[57]
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Methylphenylsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Tr	Triphenylmethyl
Z	Benzoyloxycarbonyl

Die in dieser Übersicht beschriebenen Ergebnisse unserer eigenen Arbeitsgruppe basieren auf einer nachhaltigen Förderung durch den Fonds der Chemischen Industrie, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Volkswagen-Stiftung.

Eingegangen am 14. Juni 2002 [A542]

- [1] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1577–1593; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1541–1556.
- [2] M. Ohtani, T. Matsuura, F. Watanabe, M. Narisada, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4120–4123.
- [3] a) A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer, R. Rüegg, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 564–584; b) A. Fischli, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1977**, *25*, 390–394.
- [4] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [5] D. Seebach, G. Jaeschke, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1190–1197.

- [6] a) R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 1–19; b) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, *37*, 1–55; c) H.-J. Gais, *Methods Org. Synth. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. E21a, **1995**, S. 589–643; d) E. Schoffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769–3826; e) D. M. Hodgeson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361–14384; f) P. Chiu, M. Lautens, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1–85; g) M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1765–1784; h) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–423; i) M. Lautens, C. Dokendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311–1314.
- [7] a) S. BouzBas, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995–3998; b) J. Tullis, L. Vares, N. Kann, P.-O. Norrby, T. Rein, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284–8294.
- [8] a) Y. Mori, H. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8666–8668; b) vgl. auch: H. M. R. Hoffmann, R. Dunkel, M. Mentzel, H. Reuter, C. B. W. Stark, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4772–4789.
- [9] a) A. M. Miske, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313–3320; b) G. W. Hunt, P. A. Grieco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 245–248; c) S. Woo, B. A. Keay, *Synthesis* **1996**, 669–686; d) M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879–1882.
- [10] K. Hiroya, Y. Kurihara, K. Ogasawara, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2245–2248; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2287–2289.
- [11] Y.-F. Wang, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4999–5002.
- [12] C. R. Johnson, A. Golebiowski, D. H. Steensma, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9414–9418.
- [13] a) M. Asami, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5803–5806; b) D. Milne, P. J. Murphrey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 884–886.
- [14] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134–2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054–2070.
- [15] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773–801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779–807.
- [16] C. Marchionni, P. Vogel, P. Roversi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4149–4152.
- [17] C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9–17.
- [18] S. R. Magnuson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167–2213.
- [19] S. L. Schreiber, M. T. Goulet, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4718–4720.
- [20] Z. Wang, D. Deschenes, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1090–1091.
- [21] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, S. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [22] W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487–2489.
- [23] a) T. Harada, Y. Kagamihara, S. Tanaka, K. Sakamoto, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1637–1639; b) T. Harada, T. Egusa, Y. Igarashi, M. Kinugawa, A. Oku, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7080–7090.
- [24] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503–517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489–503.
- [25] M. Born, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 2242–2250.
- [26] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873–3888.
- [27] T. Trieselmann, R. W. Hoffmann, K. Menzel, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1292–1304.
- [28] R. W. Hoffmann, K. Menzel, K. Harms, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2603–2612.
- [29] a) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413; b) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [30] R. W. Hoffmann, K. Menzel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2749–2755.
- [31] A. C. Spivey, S. J. Woodhead, M. Weston, B. I. Andrews, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 791–793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 769–771.
- [32] J. M. Holland, M. Lewis, A. Nelson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4206–4208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4082–4084.
- [33] D. M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- [34] T. Nakata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1998**, *56*, 940–951.
- [35] U. Schopfer, M. Stahl, T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1805–1807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1745–1747.
- [36] R. W. Hoffmann, U. Schopfer, M. Stahl, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4055–4058.
- [37] a) Y.-F. Wang, C.-S. Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695–3696; b) C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63–125.
- [38] a) V. Rautenstrauch, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 515–524; b) I. Fleming, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 99–100.
- [39] R. W. Hoffmann, G. Mas, T. Brandl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3455–3464.
- [40] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [41] C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- [42] I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569–3624.
- [43] Siehe auch T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.-F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50–57.
- [44] Eine derartige Kupplung racemischer Bausteine I wurde von uns als Zugang zur meso-Verbindung IV in Betracht gezogen (A. Pletsch, Diplomarbeit Universität Marburg 2001). Eine Strukturzuordnung der Kupplungsprodukte II und III wäre über eine Kupplung des enantiomerenreinen Bausteins I möglich, die ausschließlich zu II führt. Die Bemühungen, IV wie in Schema 41 gezeigt aufzubauen, wurden aufgegeben, nachdem uns eine Z-selective Kupplung der Bausteine nicht gelang.



Schema 41. Kupplung eines Racemats als potenzielle Route zu einer meso-Verbindung.

- [45] P. Köll, J. Kopf, J. O. Metzger, W. Schwarting, M. Oelting, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 199–204.
- [46] Siehe Beispieleweise: B. K. Banik, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2431–2444.
- [47] Ausnahme: R. Yanada, N. Negero, K. Yanada, T. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3271–3274.
- [48] T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2613–2623.
- [49] D. S. Matteson, E. C. Beedle, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5034–5036.
- [50] R. J. Cox, J. Durston, D. I. Roper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1029–1035, zit. Lit.
- [51] a) W. Wang, C. Xiong, J. Yang, V. Hruby, *Synthesis* **2002**, 94–98; b) Y. Gao, P. Lane-Bell, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2133–2143.

- [52] a) R. M. Williams, C. Yun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6519–6527; b) F. A. Davis, V. Sirirajan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3248–3251; c) J. L. Roberts, C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7679–7682.
- [53] a) K. Tomooka, T. Okinaga, K. Suzuki, G. I. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6335–6338; b) E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644–13645.
- [54] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [55] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [56] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [57] A. J. Manusco, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2484.
- [58] P. Manini, W. Amrein, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4515–4519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4339–4343.

The advertisement features a large globe in the background with various chemical formulas like CO_2 , H_2O_2 , SO_2 , H_2S , and Ca^{2+} scattered around it. In the foreground, there are two book covers for environmental chemistry by Claus Blieffert.

**Blieffert, C.
Umweltchemie**
3. aktualisierte Auflage
2002. XVIII, 510 S., 203 Abb., 236 Tab.
Br. € 39,90/sFr 68,-. ISBN 3-527-30374-X

Auch in seiner dritten, überarbeiteten und um aktuelle Aspekte des Umweltrechts ergänzten Auflage besticht dieses Lehrbuch durch seine verständliche Darstellung und die einprägsamen Abbildungen.

Stimmen zum Buch:
„Zahlreiche Tabellen und Grafiken helfen beim Verstehen der Zusammenhänge.“ *Umwelt Magazin*

09012083_gu

**Claus Blieffert
Umweltchemie**
Dritte, aktualisierte Auflage
Neu!

**Schwedt, G.
Taschenatlas der
Umweltchemie**
1996. XI, 248 S., 118 Abb.
Br. € 29,90/sFr 51,-.
ISBN 3-527-30872-5

„Durch seinen durchgängigen Praxisbezug ... bietet das Buch auch dem in der Industrie tätigen Praktiker ein umfassendes Nachschlagewerk zu den Fragen des Umweltschutzes.“
Aluminium

„Besonders erwähnenswert ist das umfangreiche Register. [Dieses] verleiht dem Buch beinahe einen lexikalischen Charakter.“ *Advances in Food Sciences*

Wiley-VCH · Postfach 10 11 61 · D-69451 Weinheim · Tel: +49 (0) 62 01-60 61 52
Fax: +49 (0) 62 01-60 61 84 · e-mail: service@wiley-vch.de · Internet: www.wiley-vch.de

WILEY-VCH