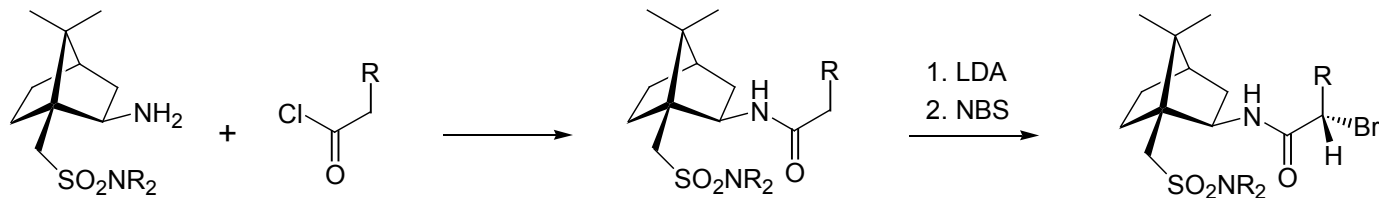


Asymmetrische Synthese

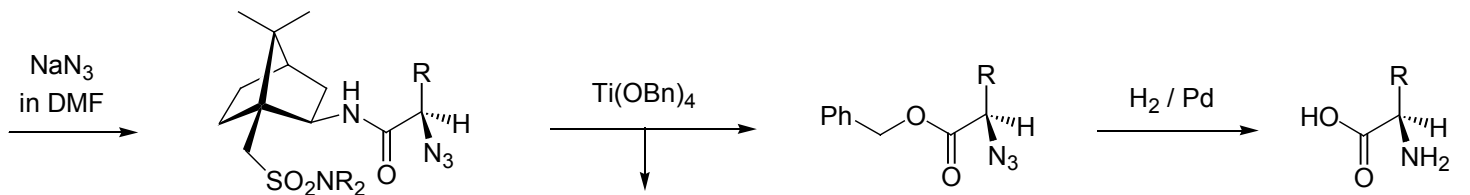
- Auxiliarkontrollierte asymmetrische Synthese
- Asymmetrische Synthese mit Enzymen
- Asymmetrische Synthese mit chiralen Katalysatoren



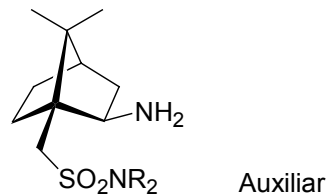
Auxiliarkontrollierte asymmetrische Synthese



Auxiliar



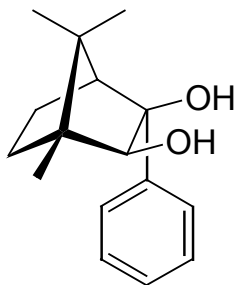
D-Aminosäure



Auxiliar



3-Phenyl-3-hydroxy-Isoborneol (Hoffmann 1978)



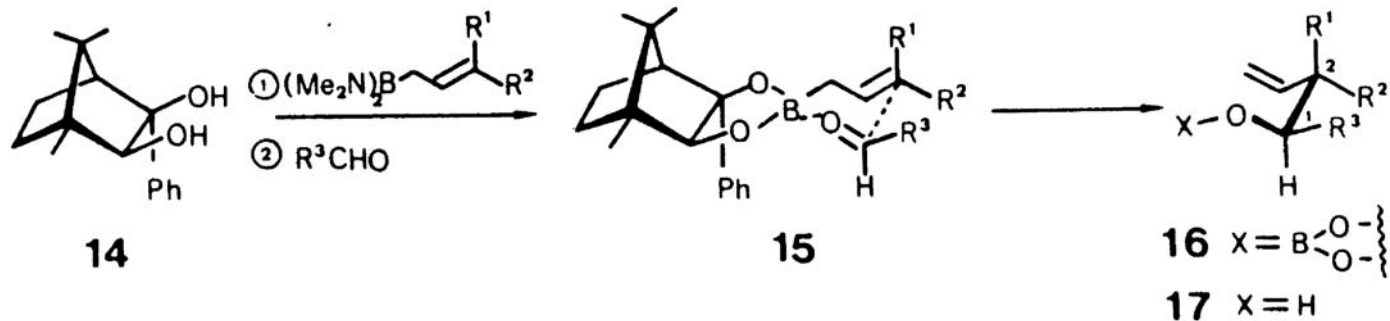
Anwendung: Synthese von asymmetrisch substituierten Homoallylalkoholen.

Mechanismus: Addition von Allylboranen an Aldehyde.

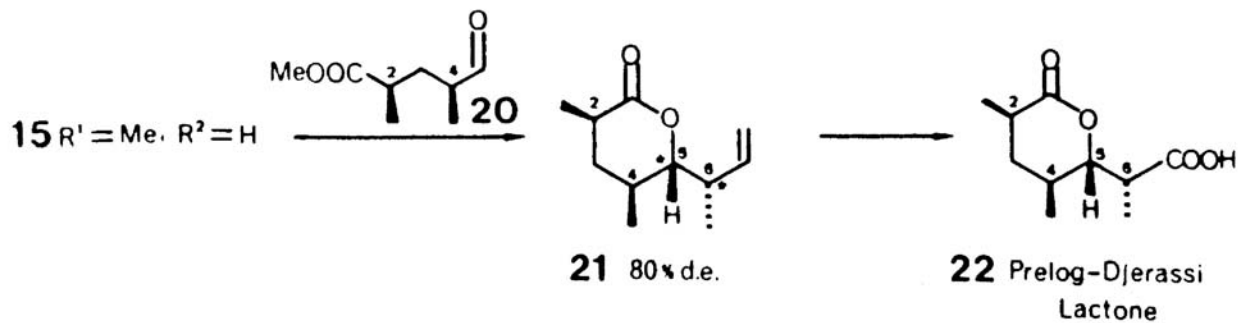
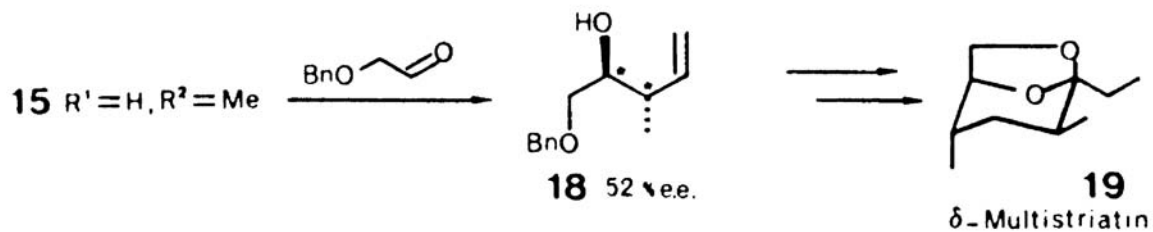
Selektivität: 52-89% de (am α -C), 86-95% de (am β -C) exo-mode.

Auxiliarabspaltung: mit Nitilotriethanol

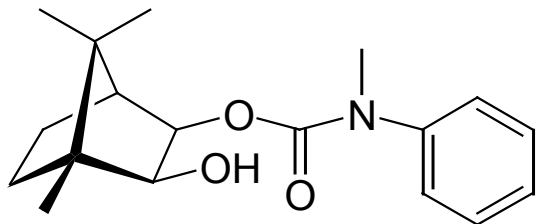




Anwendungsbeispiele:



Isobornyester mit Urethanschild (Helmchen 1980)



Anwendung: Asymmetrische Synthese α -alkylierter Carbonsäureester.

Mechanismus: Das Metallierungsmittel bestimmt, ob das E- oder Z-Enolat gebildet wird; von der Geometrie des Enolates hängt dann die Konfiguration des Alkylierungsproduktes ab.

Selektivität: 40-90% de, Nachtrennung mit MPLC erfolgreich.

Auxiliarabspaltung: mit LiOH, reduktiv mit Lithiumaluminiumhydrid



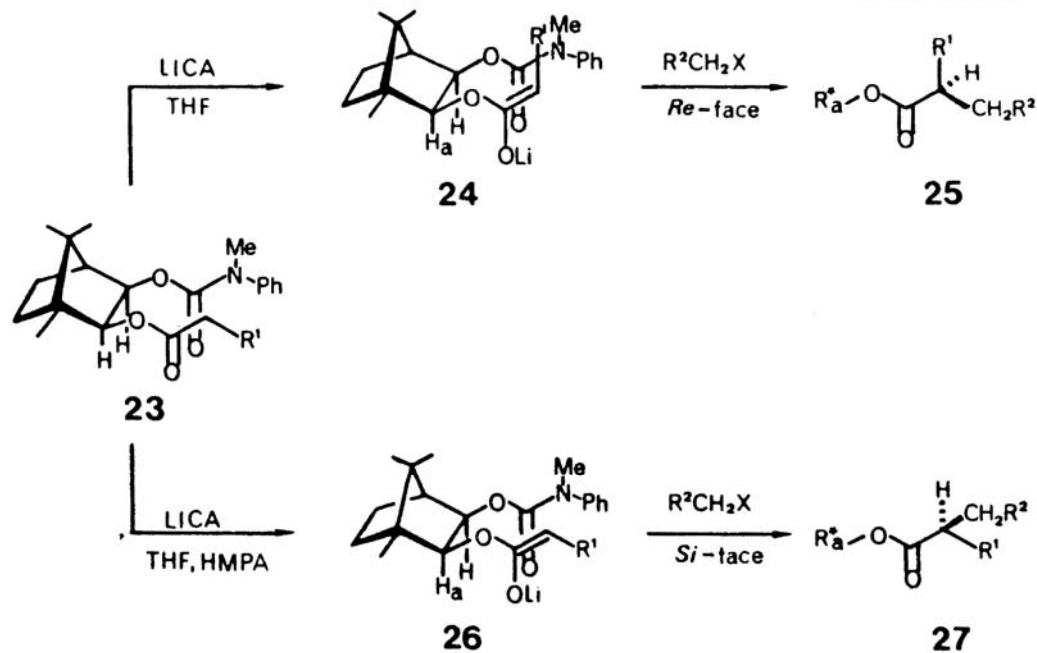


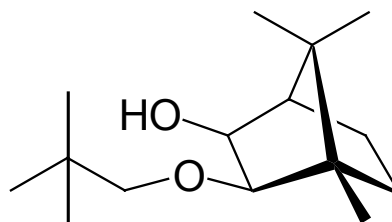
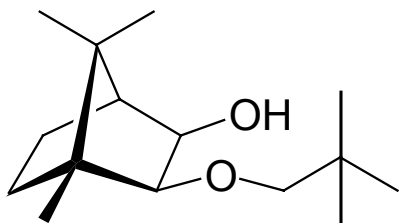
Table 1. Asymmetric α -alkylations **23** \rightarrow **24** \rightarrow **25** and **23** \rightarrow **26** \rightarrow **27**

Entry	R^1	Deprotonation method	R^2CH_2X	Product	Yield (%) ^a	d.e. (%)
a	CH_2Ph	A	MeI	25	95	90
b	CH_3	A	$PhCH_2Br$	25	96	88
c	CH_3	B	$PhCH_2Br$	27	96	40
d	CH_2Ph	A	nC_4H_9I	25	93	80
e	CH_2Ph	B	nC_4H_9I	27	36(90)	70
f	CH_3	A	iC_4H_9I	25	78(90)	86
g	CH_3	B	iC_4H_9I	27	60(90)	44

^a Yield based on recovered ester **23** in parentheses.



Isobornylester mit Neopentyletherschild: (Oppolzer 1982)



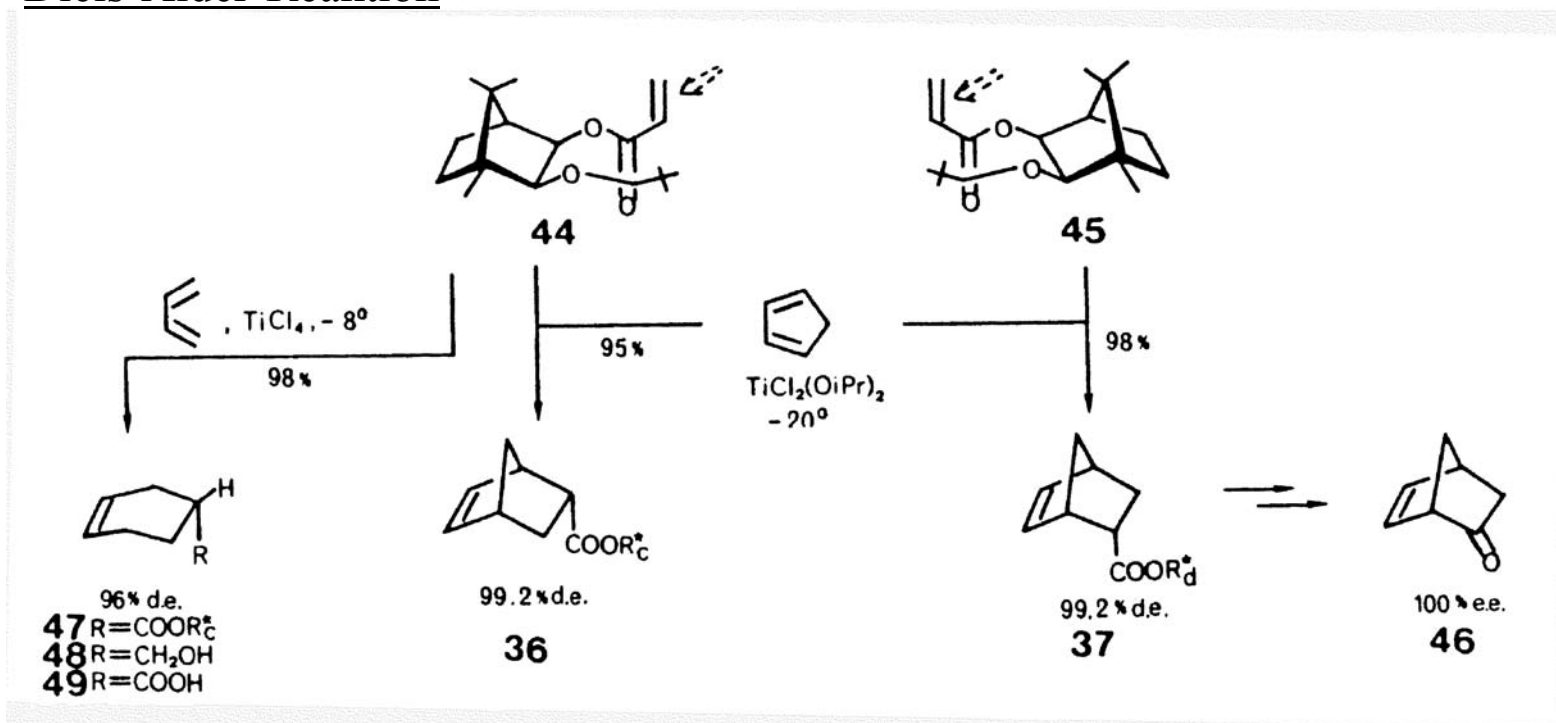
Anwendungen:

- Asymmetrische Diels-Alder -Reaktionen.
Darstellung von Bausteinen für zahlreiche Naturstoffsynthesen.
Brefeldin, Sarkomycin, Shikimisäure, β -Santalen,...
- Asymmetrische Michael-Additionen.
Asymmetrische Synthese von β -Alkylestern.

Vorteil: Neopentylether-Teilstruktur sehr stabil



Diels-Alder-Reaktion



Mechanismus: Lewissäure-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen

Lewissäuren: TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$, ...

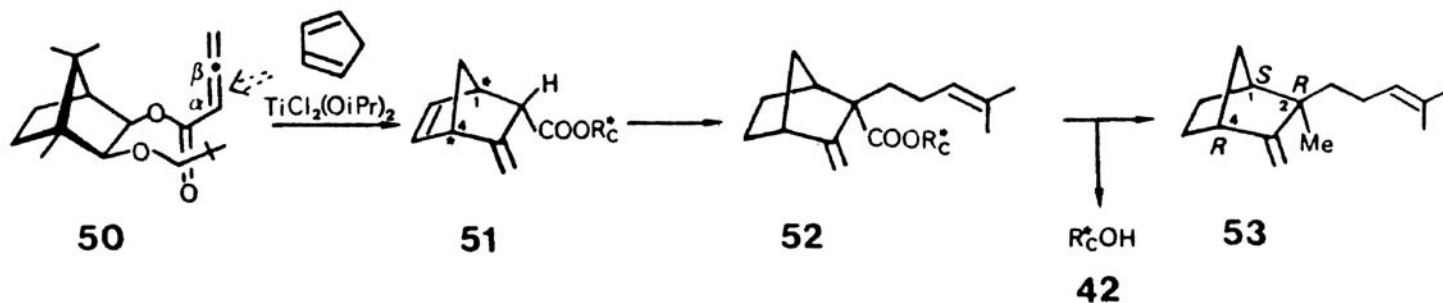
Selektivität: 96-100% de, endo-Selektivität 93-96%

chemische Ausbeute 94-98%.

Auxiliarabspaltung: mit LiOH, reduktiv mit Lithiumaluminiumhydrid



Anwendungsbeispiel: Synthese von β -Santalen



Asymmetrische Michaeladdition von Cupraten

Mechanismus: Michael-Additionen von Organokupferverbindungen.

Yamamoto-Reagentien ($\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$, $\text{R}_2\text{Cu}\cdot\text{PBU}_3$)

Selektivität: 92-97% de, chemische Ausbeute 81-94%.

Auxiliarabspaltung: mit LiOH



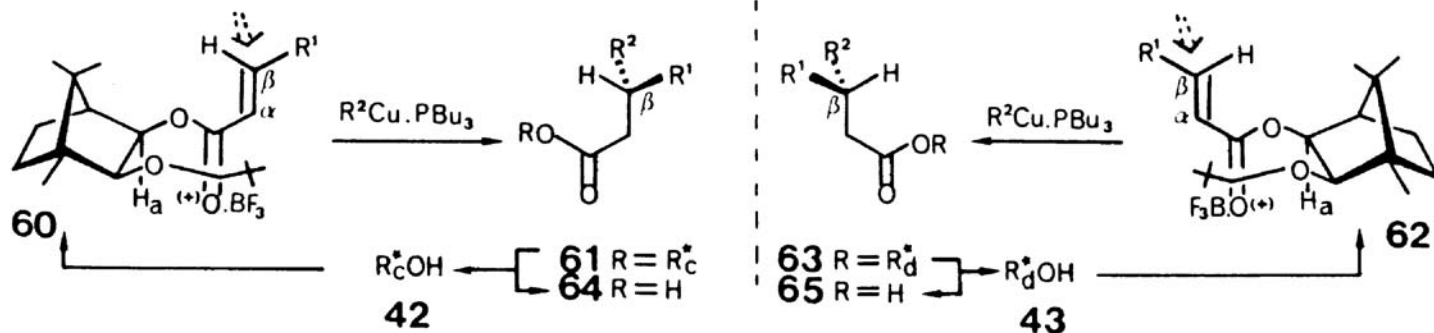
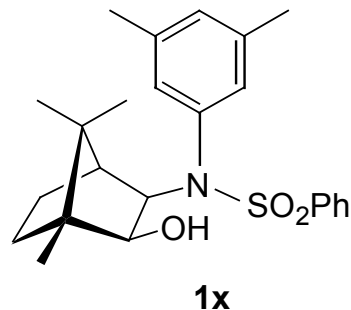
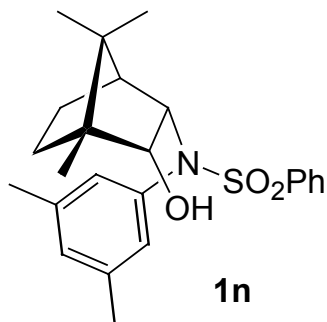


Table 2. Conjugate additions/saponifications $60 \rightarrow 61 \rightarrow 64$ and $62 \rightarrow 63 \rightarrow 65$

Series	Enoate	R ¹	R ²	Adduct (yield %)	Carboxylic acid	e.e. (%)	Config.	Ref.
a	60	<i>n</i> C ₄ H ₉	CH ₃	82	64	94	R	23
b	60	C ₂ H ₅	CH ₃	85	64	92	R	23
c	60	CH ₃	Me ₂ C=CH-(CH ₂) ₂ -	81	64	98	S	23
d	62	Me ₂ C=CH-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	90	65	92	S	23
e	62	<i>n</i> C ₈ H ₁₇	CH ₃	90	65	98	S	25b
f	62	<i>n</i> C ₁₈ H ₃₇	CH ₃	94	65	97	S	25b
g	60	CH ₃	CH ₂ =CH-	85	64	94	R	24
h	62	CH ₃	CH ₂ =CH-	85	65	94	S	24
i	60	CH ₃	CH ₂ =CMe-	86	64	99	R	24
j	60	H ₂ C=CH-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CMe-	89	64	98	R	24



Campher-Derivate mit Sulfonamidschild (Helmchen 1980)



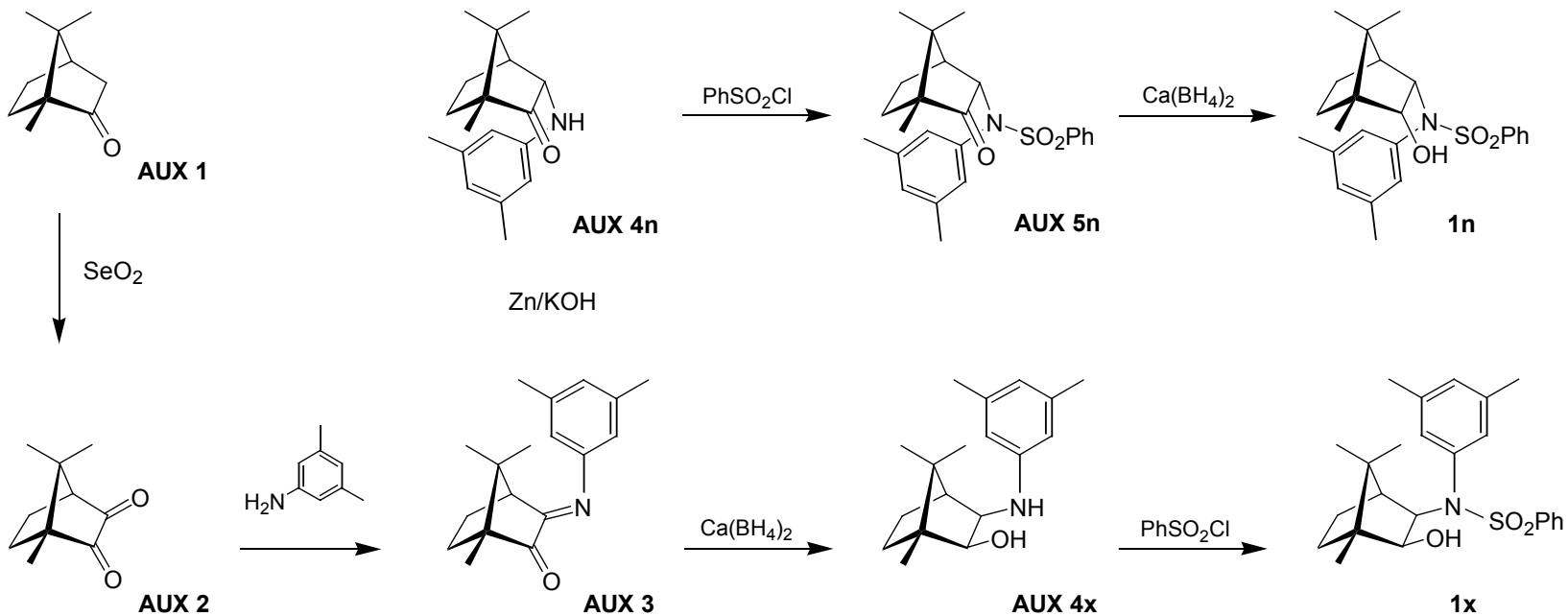
Anwendungen:

- Asymmetrische α -Alkylierungen von Carbonsäureenolaten
- Asymmetrische Aldoladditionen
- Asymmetrische Michael-Additionen.

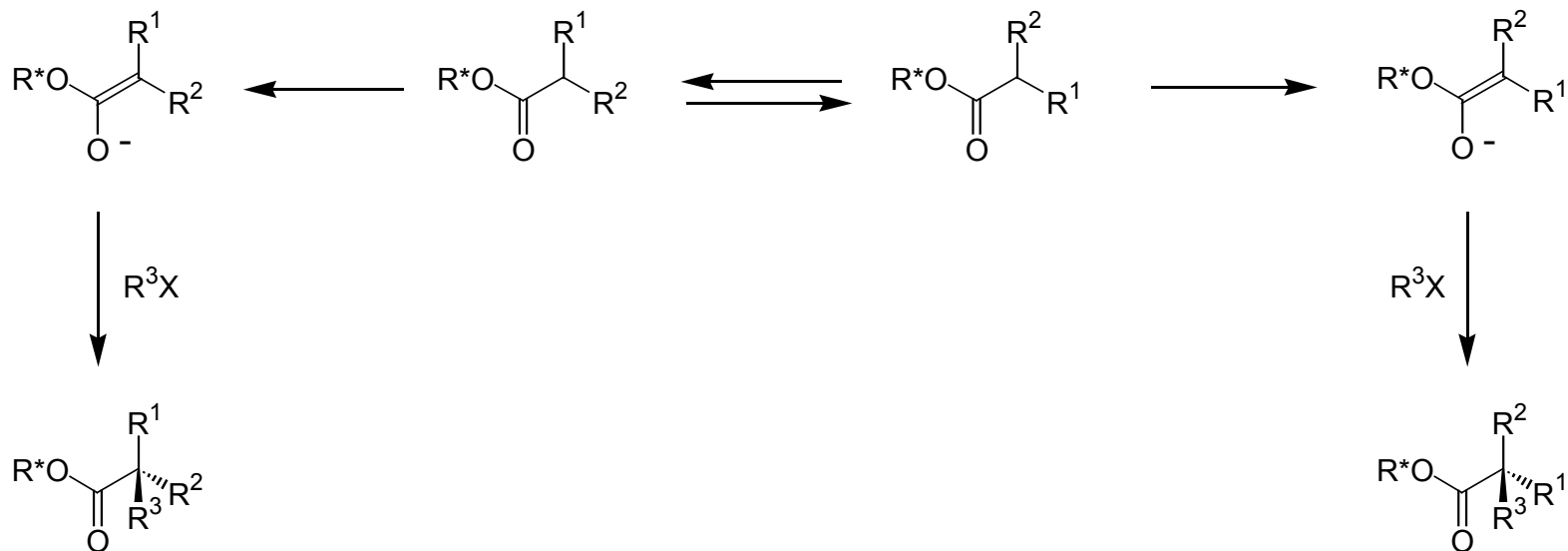
Vorteil: Sulfonamid-Teilstruktur sehr stabil und UV-aktiv !



Synthese von Helmchens Auxiliaren



Asymmetrische α -Alkylierungen von Carbonsäurenolaten



Mechanismus: Das Metallierungsmittel bestimmt, ob das E- oder Z-Enolat gebildet wird;

LICA/THF (= Methode A) \rightarrow E-Enolate

LICA/THF/HMPT (= Methode B) \rightarrow Z-Enolate

von der Geometrie des Enolates hängt dann die Konfiguration des Alkylierungsproduktes ab

Selektivität: Bornylpropionate 90-96% de, Isobornylpropionate 52-88% de, chemische Ausbeute 74-97%.

Auxiliarabspaltung: mit LiOH



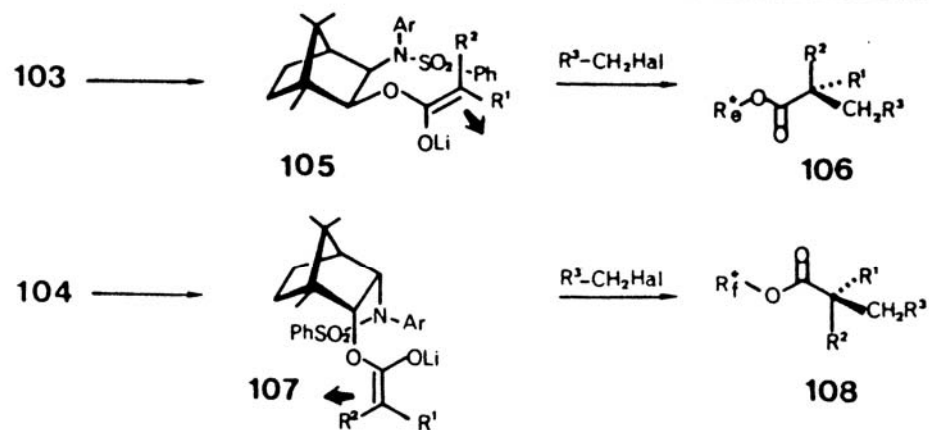
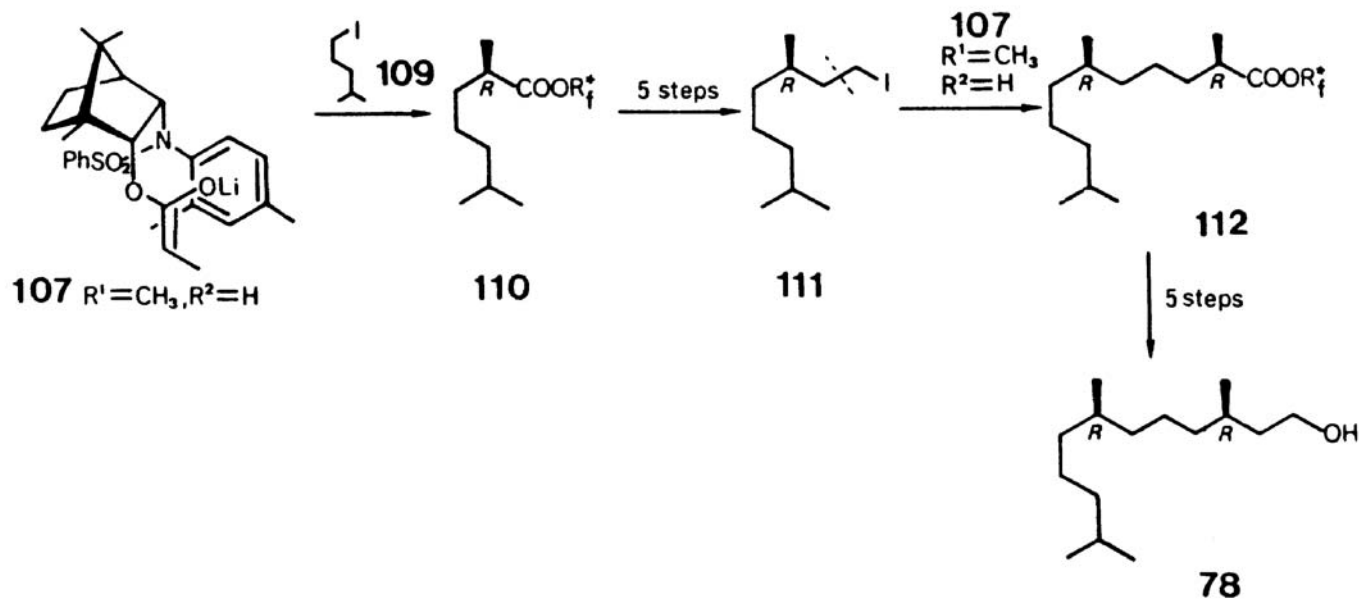


Table 3. Asymmetric α -alkylations 103 \rightarrow 105 \rightarrow 106 and 104 \rightarrow 107 \rightarrow 108

Entry	Starting ester	Deprotonation method	R ¹	R ²	R ³ CH ₂ Hal.	Product	Yield (%)	d.e. (%)	Ref.
a	103	A	CH ₃	H	<i>n</i> C ₁₄ H ₂₉ I	106	84	97	12
b	103	B	H	CH ₃	<i>n</i> C ₁₄ H ₂₉ I	106	75	88	12
c	104	A	CH ₃	H	<i>n</i> C ₁₄ H ₂₉ I	108	74(91)	95	35
d	104	B	H	CH ₃	<i>n</i> C ₁₄ H ₂₉ I	108	77(93)	96	35
e	103	A	CH ₃	H	PhCH ₂ Br	106	87(90)	96	35
f	103	B	H	CH ₃	PhCH ₂ Br	106	70(98)	52	35
g	104	A	CH ₃	H	PhCH ₂ Br	108	89(97)	94	35
h	104	B	H	CH ₃	PhCH ₂ Br	108	94(98)	90	35
i	103	A	OBn	H	C ₂ H ₅ I	106	80(94)	87.5	36
j	103	B	OBn	H	C ₂ H ₅ I	106	86	92.5	36
k	104	A	OBn	H	CH ₃ I	108	—	88	36
l	104	B	OBn	H	CH ₃ I	108	97	91	36
m	104	A	OBn	H	C ₂ H ₅ I	108	75(88)	88	36
n	104	B	OBn	H	C ₂ H ₅ I	108	86(87)	94.5	36
o	104	A	OBn	H	<i>n</i> C ₁₀ H ₂₁ I	108	82(95)	91	36
p	104	B	OBn	H	<i>n</i> C ₁₀ H ₂₁ I	108	82(98)	93	36



Anwendungsbeispiel: Synthese von Vitamin E in 12 Stufen (Helmchen 1983)



Aldoladditionen an auxiliargeschützten Enoate

Mechanismus

Additionen von Aldehyden an Silylketenacetale katalysiert mit TiCl_4

Endo-Auxiliar:

Wird das Acetat eingesetzt resultiert das S-Addukt

Wird das Propionat eingesetzt resultiert das R-Addukt (anti-Addukt)

Exo-Auxiliar:

Wird das Acetat eingesetzt resultiert das R-Addukt

Selektivität:

86-94% de, chemische Ausbeute 51-69%



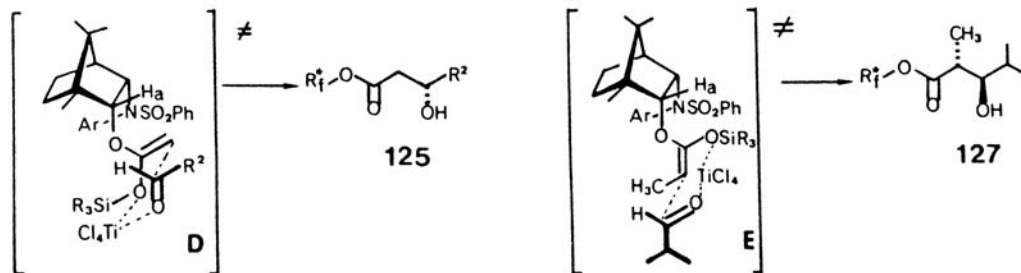
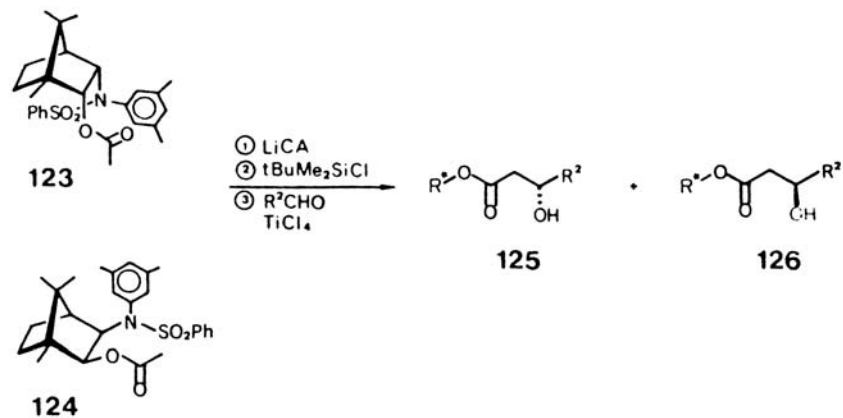


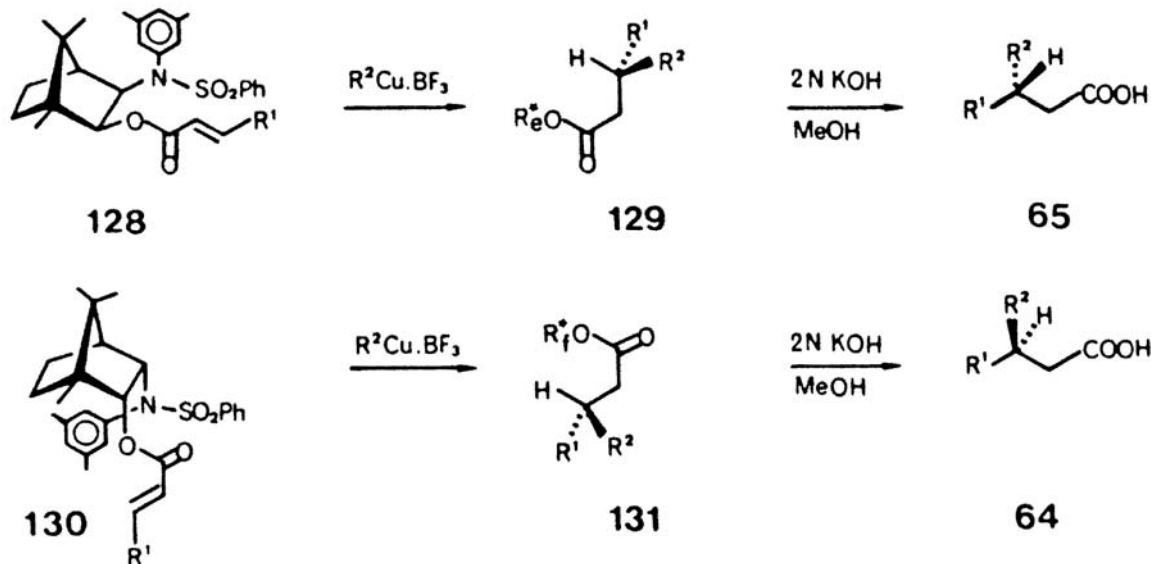
Table 5. Asymmetric aldolizations **123** → **125** and **124** → **126**

Entry	Starting ester	R ¹	R ²	Yield ^a 125 + 126	Major product	d.e. (%)
a	123	H	C ₂ H ₅	67(83)	125	86
b	123	H	<i>n</i> C ₇ H ₁₅	59(68)	125	86
c	123	H	<i>i</i> C ₃ H ₇	51(89)	125	94
d	124	H	<i>i</i> C ₃ H ₇	62(80)	126	90
e	124	H	Ph	69(83)	126	88

^a Yields in parentheses account for recovered ester.



Michaeladditionen an auxiliargeschützten Enoate



Anwendung: Asymmetrische Synthese von β -Alkylestern.

Mechanismus: Michael-Additionen von Organokupferverbindungen.

Yamamoto-Reagentien ($RCu \cdot BF_3$), bei -78 bis -20 °C, 5 Äquivalente nötig!

Selektivität: 96 bis $>98\%$ de, chemische Ausbeute 76-97%.

Auxiliarabspaltung: mit KOH in Methanol

