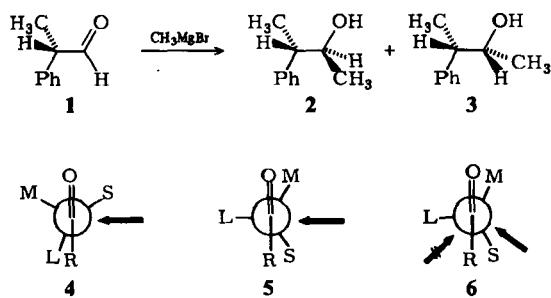


Von Manfred T. Reetz*

Additionen von C-Nucleophilen wie Grignard-Reagentien oder Enolaten an chirale α - oder β -Alkoxyaldehyde und -ketone zählen zu den wichtigsten Reaktionen bei Totalsynthesen von Naturstoffen. Bei diesen Transformationen entsteht ein neues Chiralitätszentrum, die Reaktion ist *diastereogen*. Zur Steuerung der Stereoselektivität wurden zwei Strategien entwickelt: 1) Verwendung Lewis-saurer Reagentien, die zur intermediären Bildung von Chelaten führen; 2) Verwendung nicht-chelatisierender Reagentien. Im ersten Fall spricht man von *Chelat-Kontrolle*; die Stereoselektivität wird durch elektronische und/oder sterische Faktoren im Intermediat bestimmt. Beim zweiten Fall, dem der *Nicht-Chelat-Kontrolle*, sind entsprechende Faktoren im Edukt maßgebend. In der Regel führen diese beiden Methoden zu entgegengesetzten Resultaten. Die sorgfältige Wahl von Organometall-Verbindungen (Li, Mg, B, Si, Sn, Cu, Zn, Ti enthaltend) ermöglicht es, die Stereoselektivität einer Reaktion zu steuern.

1. Einführung

Die beiden π -Seiten einer Carbonylverbindung mit mindestens einem Chiralitätszentrum sind diastereotop. Deshalb können bei der Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen wie Grignard-Reagentien oder Enolaten Diastereomere in ungleichen Anteilen entstehen. Diese Art der 1,n-asymmetrischen Induktion^[1] wird als „diastereofaciale Selektivität“ bezeichnet^[1b,c]. Obwohl dieses Phänomen schon seit 1894 bekannt ist^[1], haben erst Cram et al. eine gewisse Systematisierung vorgenommen^[3]. Die Cram-Regel besagt^[1], daß ein α -chiraler Aldehyd (oder ein α -chirales Keton) wie 1^[**] eine Konformation annimmt, in der der größte der drei α -Substituenten antiperiplanar zur Carbonylgruppe angeordnet ist; der nucleophile Angriff erfolgt dann von der sterisch weniger abgeschirmten Seite. Bei CH_3MgBr beträgt das Verhältnis von Cram- zu anti-Cram-Produkt, 2 bzw. 3, ungefähr 66:34^[1,3]. Neben dem Cram-Modell (siehe auch Newman-Projektion 4) sind andere Erklärungsmöglichkeiten bekannt^[1]. Felkin et al. postulierten einen nucleophilen Angriff an 5^[4]; dieses Modell wurde von Anh noch verfeinert^[5], der aufgrund MO-theoretischer Überlegungen eine *nicht-senkrechte* Angriffsrichtung (Bürgi-Dunitz-Flugbahn) gemäß 6 annahm.



L = großer, M = mittlerer, S = kleiner Substituent

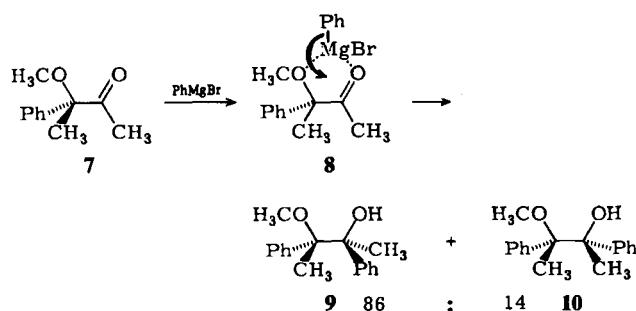
[*] Prof. Dr. M. T. Reetz

Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Nur ein Enantiomer ist gezeigt, obwohl ein Racemat eingesetzt wurde, das racemische Produkte ergab.

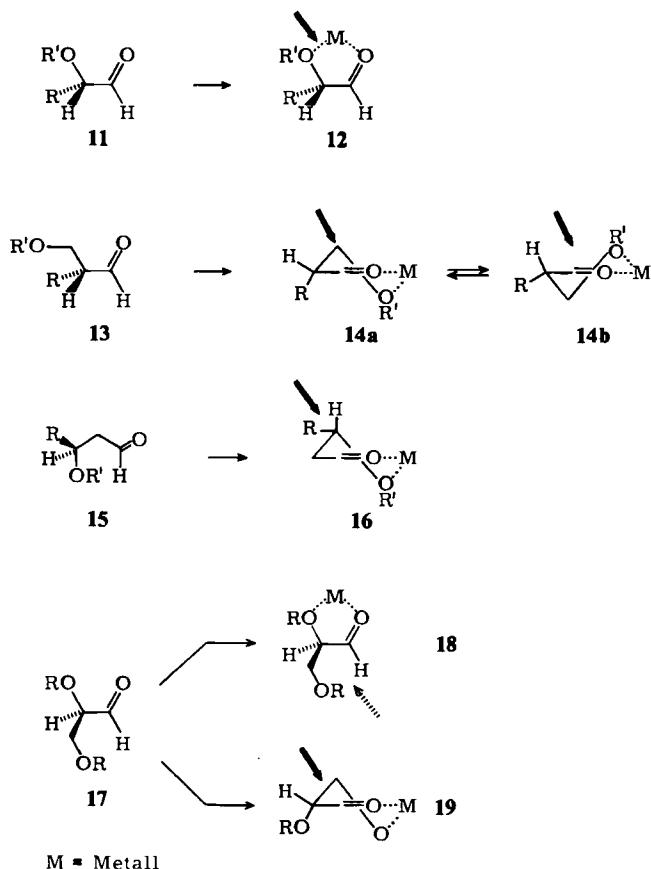
Für Carbonylverbindungen mit α -Halogensubstituenten, schlugen Cornforth et al. ein Modell vor, bei dem der elektronegative Substituent und das partiell negativ geladene Carbonyl-Sauerstoffatom möglichst weit voneinander entfernt sind; das Halogenatom nimmt in 4 den Platz von L ein^[1,6]. Dagegen vermuten Felkin et al., daß „polare Effekte jene Übergangszustände stabilisieren, bei denen die Entfernung zwischen angreifendem Nucleophil und elektronegativer Gruppe am größten ist“ (5, L = elektronegative Gruppe)^[4]. Tatsächlich zeigen Anh's MO-Rechnungen, daß 6 (L = Cl) die reaktivste Konformation ist, weil $\pi_{\text{C}-\text{O}}^* - \sigma_{\text{C}-\text{Cl}}^*$ -Wechselwirkung zu einem energetisch tiefliegenden LUMO führt. Angriff *anti* zu L meidet antibindende Wechselwirkungen, die bei einer *syn*-Flugbahn eintreten (siehe Pfeile bei 6)^[5].

Im Falle von α -Alkoxy- oder Hydroxycarbonyl-Verbindungen können die elektronegativen sauerstoffhaltigen Substituenten analoge Effekte bewirken. Daneben ist auch eine Chelatisierung möglich, die die *andere* π -Seite sterisch leichter zugänglich macht. Der Reaktionsverlauf läßt sich mit Cram's cyclischem Modell^[1,3] erklären (siehe 8)^[7].



Dieser Fortschrittsbericht schildert neuere Entwicklungen bei der Steuerung diastereogener Additionen an α - und β -Alkoxy-(und -Hydroxy)aldehyde und -ketone durch Chelat- oder Nicht-Chelat-Kontrolle. Mehrere Übersichten über Teilaspekte der Chelatisierung sowie über andere Arten der „acyclischen Stereoselektion“ sind anderenorts erschienen^[1,8,9].

Wir nennen die jeweils bevorzugt gebildeten Diastereomere chelat-kontrolliert oder nicht-chelat-kontrolliert (Finkel-Anh-Produkte)^[1]. Die Aldehyde 11, 13 und 15 (Analoges gilt für entsprechend substituierte Ketone) reagieren mit Lewis-sauren Reagentien zu den Chelaten 12, 14a bzw. 16; die Pfeile markieren die bevorzugte Angriffsrichtung (bei 12 kommt der Angriff von vorn, bei 14a, b, 16 und 19 von oben, bei 18 von hinten). Anstelle von 14a kann auch die andere Halbsessel-Konformation 14b herangezogen werden. Beim Dialkoxyaldehyd 17 führt α -bzw. β -Koordinierung zu 18 bzw. 19, in denen jeweils die andere diastereotope Seite der Carbonylgruppe abgeschirmt ist. 19 gleicht 14a, doch kann die Diastereoselektivität aufgrund eines „Anh-Effekts“ durch die axiale Alkoxygruppe verstärkt werden. Für die Nicht-Chelat-Kontrolle sind Reagentien erforderlich, die *keine* zweizähnige Komplexierung ermöglichen.



Neben der 1,n-asymmetrischen Induktion gibt es noch eine zweite, völlig andere Art der Stereoselektivität. Ist das C-Nucleophil, z. B. ein Enolat, prochiral, so werden bei der Addition an einen *achiralen* Aldehyd zwei neue chirale Zentren erzeugt (Verknüpfung von zwei sp^2 -hybridisierten C-Atomen). Diastereodifferenzierung bei einem solchen Prozeß nennt man „simple Diastereoselektivität“. Sie spielt eine wichtige Rolle bei Aldol-Reaktionen^[10] und bei verwandten Additionen von Crotylmetall-Verbindungen^[11].

Ist der Aldehyd *chiral* wie 11, 13, 15 oder 17, so ist sowohl die simple Diastereoselektivität als auch die diaste-

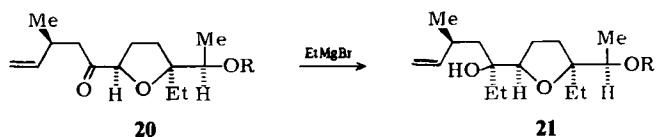
reofaciale Selektivität (Chelat- bzw. Nicht-Chelat-Kontrolle) relevant. Es können also bis zu vier diastereomere Produkte gebildet werden. In Abwesenheit spezieller Effekte lässt sich dabei die simple Diastereoselektivität aufgrund der allgemeinen Regeln für achirale Aldehyde^[10, 11] voraussagen.

Wirksame Methoden für stereoselektive Grignard- und Aldol-Additionen an chirale Alkoxy carbonyl-Verbindungen sind für die Synthese von Naturstoffen, z. B. Ionophore, Pheromone und Kohlenhydrate, wichtig^[2, 8, 9].

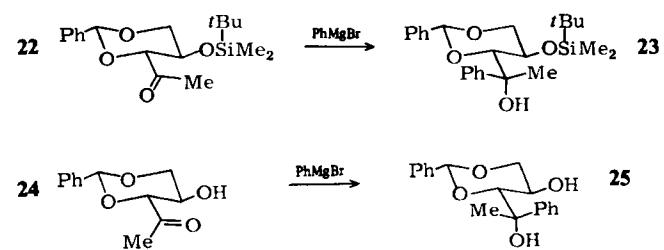
2. Chelat-kontrollierte 1,2-asymmetrische Induktion

2.1. Grignard-, Alkylolithium- und Cuprat-Reagentien

Cram et al.^[3, 7] und später Stocker et al.^[12] untersuchten die Addition von $RMgX$ und RLi an α -Alkoxy- (und Hydroxy-) carbonyl-Verbindungen; ihre Befunde ließen sich im wesentlichen durch Annahme eines Chelats vom Typ 12 erklären. Das Verhältnis von chelat- zu nicht-chelat-kontrollierten Produkten lag zwischen 55:45 und 96:4. Ausnahmen wurden durch Konkurrenzreaktionen, dipolare und offenkettige Prozesse, erklärt. Später wurden weitere Fälle von mehr oder weniger ausgeprägter Diastereoselektivität bekannt^[1, 13]. In der Regel erhöhen tiefe Temperaturen die Diastereoselektivität, doch gibt es Ausnahmen^[14]. Ein Beispiel für vollständige Chelat-Kontrolle ist die von Kishi et al. durchgeführte Umwandlung 20 → 21, eine Schlüsselreaktion bei der Synthese des Isolosalocid-Ketons^[15].



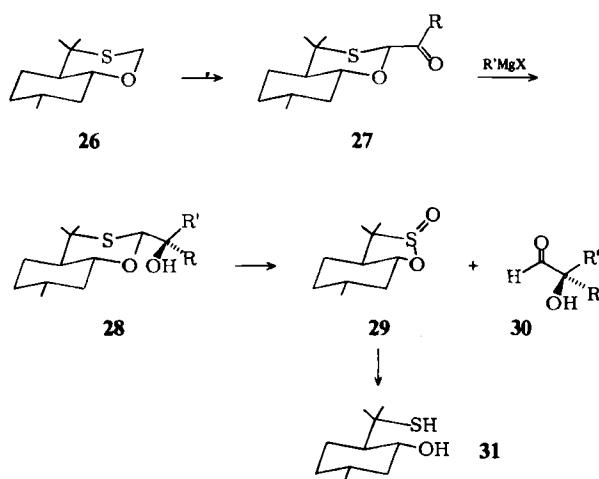
Horton et al. haben Reaktionen beschrieben, bei denen die Natur der Schutzgruppen die Richtung der Stereoselektivität festlegt^[16]. So reagiert das Keton 22 mit Phenylmagnesiumbromid aufgrund wirksamer α -Koordinierung zu 23. Das β -ständige, mit einer sperrigen Silylgruppe geschützte Sauerstoffatom kann nicht konkurrieren. Im Falle von 24 deprotoniert das Grignard-Reagens primär die Hydroxygruppe unter Bildung eines Magnesiumalkoholats; β -Chelatisierung führt dann bei der Addition an die Carbonylgruppe zur entgegengesetzten Konfiguration am neuen Chiralitätszentrum.



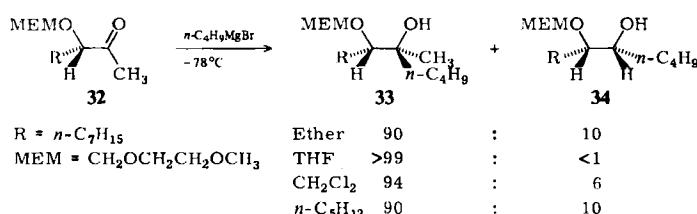
In der Steroidchemie gelang eine Reihe hochselektiver, chelat-kontrollierter Grignard-Additionen an α -Alkoxy-

[*] Nicht-chelat-kontrollierte Produkte werden manchmal auch als anti-Cram-Produkte bezeichnet. Dies kann jedoch irreführend sein, denn der Terminus wurde ursprünglich nur beim offenkettigen Modell nach Cram (1 → 2 + 3) benutzt.

und Hydroxyaldehyde und -ketone^[8, 17], aber Mißerfolge sind ebenfalls bekannt^[18]. In all den bisher erwähnten Fällen bilden die alten wie die neuen Chiralitätszentren Teile der Zielmoleküle. Es ist aber auch möglich, das alte Chiralitätszentrum durch Abspaltung zu zerstören („sacrificial asymmetric synthesis“^[19]). Ein Beispiel ist die stereoselektive Grignard-Addition an Kohlenhydrate, an die eine oxidative Spaltung angeschlossen wird; bei dieser Sequenz entsteht selektiv ein neues Chiralitätszentrum auf Kosten des alten^[1, 9, 19]. Ist jedoch der chirale Hilfsstoff teuer, so ist dies keine sinnvolle Strategie. Zur Lösung solcher Probleme haben *Eliel* et al.^[9, 20] sowie *Mukaiyama* et al.^[21] interessante Wege beschritten. Ausgangspunkt in *Eliels* System ist die Umwandlung von **26** (dargestellt aus (+)-Pulegon) in **27**; durch α -Alkoxy-Koordinierung wird in einer Grignard-Addition stereoselektiv **28** gebildet. Die Tatsache, daß Chelatisierung über das α -ständige Schwefelatom nicht konkurriert, läßt sich mit dem HSAB-Prinzip erklären. Der Aldehyd **30** ($>90\% ee$) läßt sich freisetzen, und das chirale Ausgangsmaterial **31** kann zurückgewonnen werden. Andere 1,3-Oxathiane wurden in ähnlicher Weise genutzt^[9]. *Mukaiyama* et al. studierten chelat-kontrollierte Additionen an α -Aminoketone aus Prolinderivaten^[21].



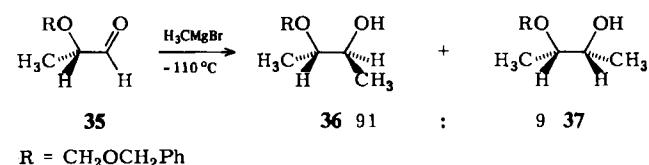
Da Chelat-Kontrolle *nicht immer* effizient ist^[1, 9, 18], führten *Still* et al. systematische Studien durch, bei denen Alkoxygruppe, C-Nucleophil, Solvens und Temperatur variiert wurden^[22]. Sie fanden, daß Ketone des Typs **32** zwar nicht mit Alkylolithium-, wohl aber mit Grignard-Verbindungen stereoselektiv reagieren, und daß diese Reaktionen ausgeprägte Lösungsmittelleffekte zeigen, wobei Tetrahydrofuran (THF) das beste Solvens ist.



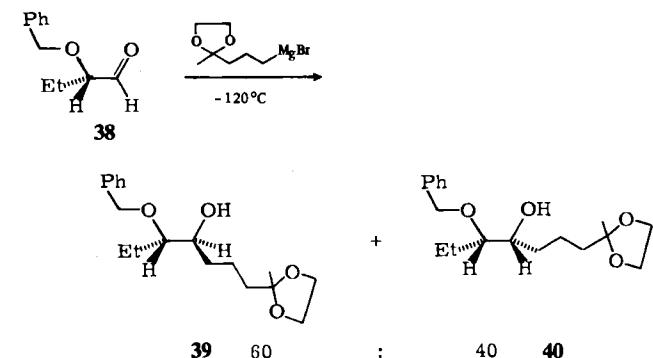
Die Methoxyethoxymethyl(MEM)-Gruppe hat zwei zusätzliche Sauerstoffatome, so daß bei der Chelatisierung ein „Kronenether-Effekt“ im Spiel sein könnte. Dies

scheint jedoch keine Bedingung für wirksame Chelatisierung zu sein, denn die analogen Ketone mit α -Benzoyloxy-Gruppen reagieren ebenfalls selektiv. In ihrer Synthese des Polyether-Antibioticums Monensin machten *Still* et al. von diesen Gesetzmäßigkeiten Gebrauch^[23]. Eine weitere elegante Anwendung findet sich in der Totalsynthese von (+)-Zoapatanol von *Nicolaou* et al.^[24]. Allerdings reagiert RLi manchmal selektiver als RMgX, ein mechanistisch noch ungeklärtes Phänomen^[1, 9].

Leider ist das Ausmaß der 1,2-asymmetrischen Induktion bei Aldehyden nicht so hoch^[25]; dies ist in Einklang mit früheren Ergebnissen^[8, 9, 18] und hängt möglicherweise mit der geringeren Lewis-Basizität des Aldehydsauerstoffatoms zusammen. Der Aldehyd **35** reagiert mit CH₃MgBr zu **36** und **37** (91:9); da der Aldehyd nicht variiert wurde, blieb unklar, ob die Benzoyloxymethoxy-Gruppe eine Voraussetzung für die Selektivität ist. Spätere Experimente

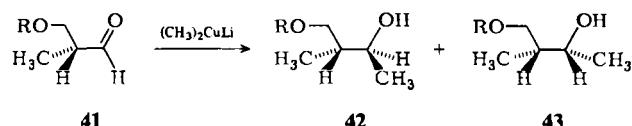


zeigten jedoch, daß die Wahl der Reaktionsbedingungen, der Grignard-Verbindung und der Schutzgruppe sehr wohl ausschlaggebend ist. So reagiert das Benzoyloxy-Analogon von **35** mit CH₃MgI kaum selektiv (60:40-Produktverhältnis)^[26]. Ähnliches gilt für die Grignard-Addition an **38**^[27].



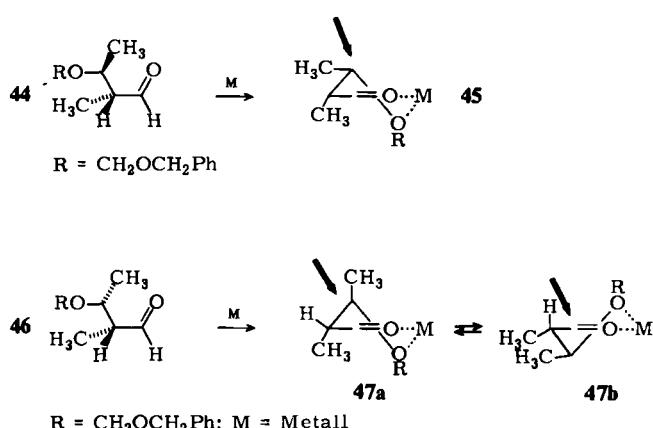
In jüngster Zeit wurden weitere Beispiele für fehlende oder geringe Chelat-Kontrolle bei Grignard-Additionen an α -Alkoxyaldehyde bekannt; sie schließen Verbindungen mit so unterschiedlichen Alkoxyresten wie *O*-Methoxymethyl(MOM)-Gruppen und Pyran-Einheiten^[13, 28] ein. Zur Lösung dieses Problems dürften neue Strategien notwendig sein.

Was Chelat-Kontrolle über β -Koordinierung (vgl. **14**) angeht, so reagieren Verbindungen des Typs **41** sehr selektiv mit Cupraten, nicht aber mit RMgX oder RLi^[25]. Zum Beispiel addiert sich (CH₃)₂CuLi an **41a** unter Bildung von **42a** und **43a** (97:3); die Diastereoselektivität ist beim Benzoyloxy-Analogon **41b** kaum geringer^[25]. Ist jedoch das Sauerstoffatom im Alkoxyrest abgeschirmt, wie beim *O*-Tritylderivat **41c**, so wird keine Chelat-Kontrolle beobachtet^[25].



a, R = CH ₂ OCH ₂ Ph	97	:	3
b, R = CH ₂ Ph	95	:	5
c, R = CPh ₃	≈ 33	:	67

Warum sich Cuprate völlig anders verhalten als RMgX oder RLi, ist unklar^[25]. Dennoch ist β -Chelatisierung gemäß 14 eine nützliche Arbeitshypothese. Sie ermöglicht auch die Voraussage der Stereoselektivität bei Verbindungen mit einem zusätzlichen Chiralitätszentrum an der β -Position. So zeigt 44 die übliche diastereofaciale Selektivität bei der Reaktion mit $(CH_3)_2CuLi$ ($> 95 : 5$), während 46 bei der gleichen Reaktion ein Produktverhältnis von ca. 2 : 1 liefert^[25]. Obwohl die Autoren keine Erklärung ihrer Befunde bieten, lässt die Chelatisierung im Sinne von 47a geringe Stereoselektivität erwarten. Auch in der alternativen Konformation 47b, in der beide Methylgruppen äquatorial angeordnet sind, dürfte dieser Aldehyd weniger selektiv reagieren als 45.

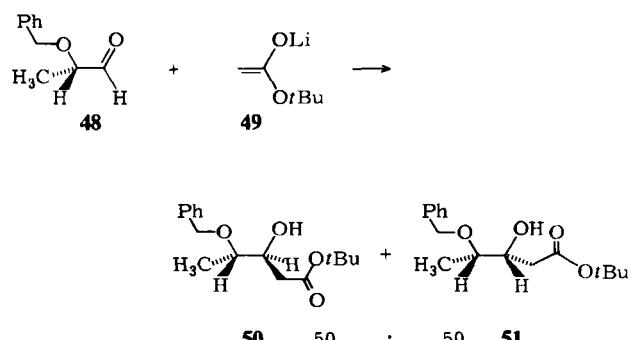


Zusammenfassend lässt sich sagen, daß auf dem Gebiet der chelat-kontrollierten Reaktionen von α - und β -Alkoxy-carbonyl-Verbindungen mit RMgX, RLi und R_2CuLi beachtliche Fortschritte gemacht worden sind. Allerdings bleibt nicht nur eine Reihe von Synthese-Problemen ungeklärt, auch das Verständnis mechanistischer Aspekte lässt zu wünschen übrig; dies gilt vor allem in der Kohlenhydrat-chemie (Abschnitt 5).

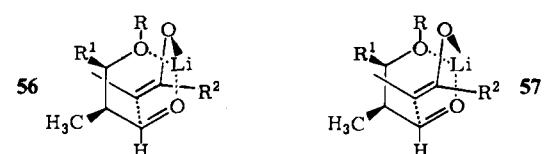
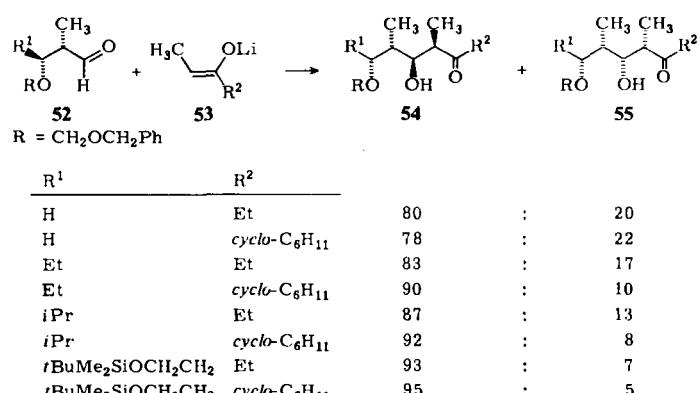
2.2. Aldol-Additionen mit Lithium- und Magnesium-Enolaten

Mit wenigen Ausnahmen addieren Lithium-Enolate an α -Alkoxyaldehyde entweder völlig unselektiv oder nicht-chelat-kontrolliert mit geringer Selektivität^[10] (Abschnitt 4). So reagiert z. B. 48 mit dem Ester-Enolat 49 ohne jegliche diastereofaciale Selektivität^[10].

Im Gegensatz dazu zeigen, wie *Masamune* et al. fanden^[29], einige β -Alkoxyaldehyde mit Chiralitätszentren an

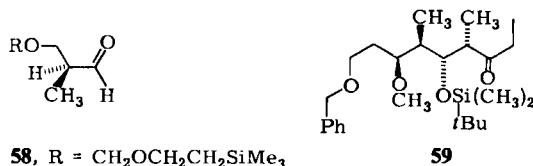


der α - oder β -Position ein für Synthesen brauchbares Maß an Chelat-Kontrolle. Da prochirale Enolate verwendet wurden, ist auch die simple Diastereoselektivität zu berücksichtigen. Die Aldehyde 52 wurden mit den Enolaten 53 umgesetzt; als Hauptprodukte entstanden 54 und 55, daneben geringe Anteile der beiden anderen Diastereomere. Die bevorzugte Bildung von 54 wurde durch Li⁺-Koordinierung mit drei Sauerstoffatomen gemäß 56 erklärt. Der zu 55 führende Übergangszustand 57 ist aus sterischen Gründen energiereicher. Diese Begründung vernachlässigt zwar den Aggregationszustand der Enolate, dennoch ist sie als Arbeitshypothese nützlich. Die simple Diastereoselektivität ist *syn*(Masamune-Nomenklatur) und wird durch die Konfiguration des Enolats gesteuert^[10].



Chelat-Kontrolle bei der Reaktion von 58 mit dem Li-Enolat aus dem Keton 59 ist weniger effizient (75 : 25-Produktverhältnis)^[29]. Offenbar ist die Stereoselektivität nur dann ausgeprägt, wenn die Carbonylverbindung an der β -Position mit sperrigen Gruppen „beladen“ ist (wie bei 52, R¹ = Alkyl). Dies lässt sich anhand des Modells 56 verstehen. Chelat-kontrollierte Stereoselektivität sollte daher bei Verbindungen, in denen die relative Konfiguration der beiden Chiralitätszentren verschieden ist, erheblich geringer sein. Solche Versuche wurden noch nicht durchgeführt, relevant sind die Untersuchungen von *Still* et al. (44 vs. 46).

Was ist der Grund für das unterschiedliche Verhalten von α - und β -Alkoxyaldehyden? Möglicherweise ist der



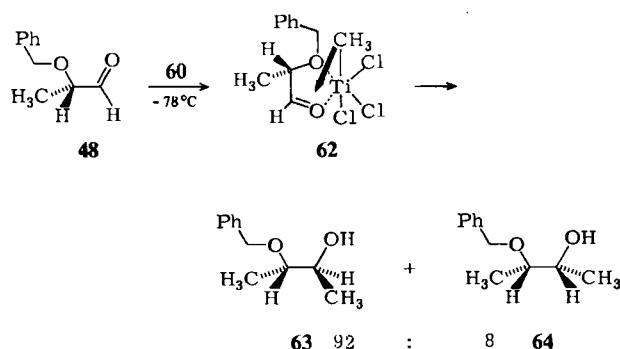
von *Masamune* postulierte „decalin-artige“ Übergangszustand **56** im β -Fall energetisch günstig, während die Reaktion mit α -Alkoxyaldehyden über einen gespannten „hydrindanartigen“ Übergangszustand laufen müßte. Es sei bemerkt, daß Li-Enolate aus Estern mit β -Alkoxyaldehyden meist nicht-chelat-kontrolliert reagieren (Abschnitt 4), ebenfalls ein noch ungeklärtes Phänomen. Systematische Studien darüber, ob Magnesium-Enolate für diese Umsetzungen geeignet sind, liegen noch nicht vor^[23], obgleich erste Versuche auf eine etwas erhöhte Chelatisierungstendenz hinweisen^[29].

2.3. Andere Organometall-Reagentien

Wir fanden, daß Organotitan-Reagentien wie **60** chemo- und stereoselektiv unter C-C-Verknüpfung mit Carbonylverbindungen^[30] und S_N1-aktiven Alkylhalogeniden^[31] reagieren. Für einige dieser Umsetzungen ist die ausgeprägte Lewis-Acidität von **60** bedeutsam. Sowohl **60** als auch Titantrichlorid **61** bilden oktaedrische Komplexe mit zwei Donormolekülen (z. B. Ether, THF) oder mit zweizähnigen Liganden^[32-34]. Deshalb nahmen wir an, daß Lewis-saure Titan-Reagentien chelat-kontrolliert an Alkoxy carbonyl-Verbindungen addiert werden können.

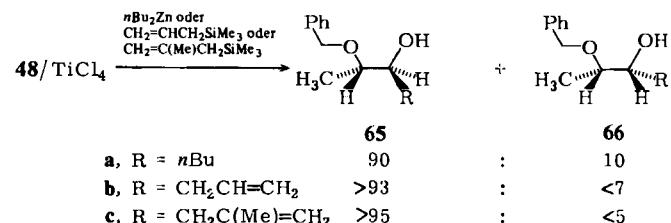


Tatsächlich führte die Reaktion von **60**, das in quantitativer Ausbeute aus Dimethylzink und TiCl_4 in CH_2Cl_2 erhältlich ist, mit dem Aldehyd **48** zu **63** und **64** im Verhältnis 92:8 – genau wie man es bei Verlauf über die Zwischenstufe **62** erwarten würde^[26].

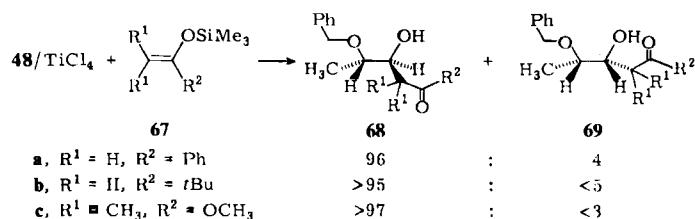


48 kann auch mit TiCl_4 „zugeschnürt“ werden; die selektive Alkylierung gelingt dann durch Addition milder C-Nucleophile wie Dialkylzink, Allylsilane oder Allylstannane, die den Chelatring nicht aufbrechen (z. B. **48** → **65**^[26]). Klassische nucleophile Reagentien wie Allylmagnesiumchlorid können, was die Selektivität angeht, kaum konkurrieren (**65b** : **66b** = 60 : 40). Bei der Allylsilan-Addition ist das etwas mildere SnCl_4 ebenfalls wirksam^[35,36], wie *Heathcock et al.*^[37] und wir^[35,36] unabhängig voneinander

fanden. TiCl_4 und SnCl_4 bilden beide leicht oktaedrische Komplexe^[34]. Interessanterweise bewirkt sogar MgBr_2 -Ether in CH_2Cl_2 (-30°C /3 h) die Allylsilan-Addition, aber Stereoselektivität (ca. 70:30) und Umsatz (ca. 50%) sind geringer^[36]; in Gegenwart von einem Äquivalent Al_2Cl_6 (AlCl_3 ist in Lösung dimer) verläuft die Reaktion zu **65b**/**66b** mit einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 (CH_2Cl_2 /–78°C/3 h; ca. 80% Umsatz)^[36]. Völlig anders verhält sich das nicht-chelatisierende BF_3 ; Umkehrung der Diastereoselektivität ist möglich (Abschnitt 4).

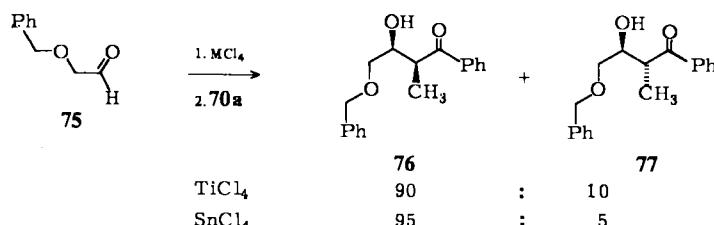
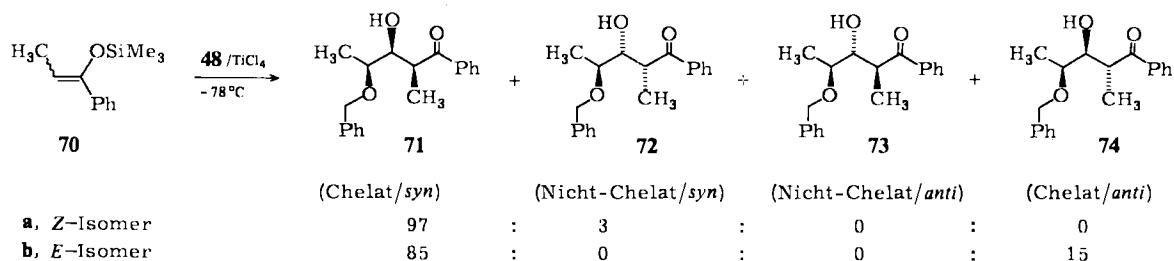


Silylenolether **67** sind bei diesen C-C-Verknüpfungen besonders nützliche C-Nucleophile^[26]. Sie sind der einzige Verbindungstyp, bei dem die Aldol-Addition an α -Alkoxyaldehyde generell chelat-kontrolliert durchgeführt werden kann.

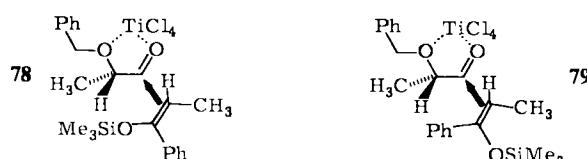


Das Verhalten prochiraler Silylenolether ist ebenfalls von präparativem Interesse. Setzt man den Komplex **48**/ TiCl_4 mit **70a** um, so entsteht praktisch nur eins von vier Diastereomeren^[26]. Die Röntgen-Strukturanalyse von **71** zeigt, daß es sich um das chelat-kontrollierte Produkt handelt, bei dem die simple Diastereoselektivität *syn* ist. Diese Stereoselektion ist um so bemerkenswerter, als die Mukaiyama-Aldol-Reaktion von normalen Aldehyden unselektiv abläuft^[38] (z. B. reagiert **70a** mit Propanal/ TiCl_4 zu einem *syn/anti*-Gemisch (66:34)^[39]. **48**/ SnCl_4 + **70a** führt zum gleichen Ergebnis^[26]. Die Aktivierung von Aldehyden RCHO durch Lewis-Säuren erfolgt wahrscheinlich durch Anlagerung an die Carbonylgruppe *anti* zum Rest R (Abschnitt 6). Chelatisierung führt jedoch notwendigerweise zur *syn*-Komplexierung, was wahrscheinlich die Ursache für die unerwartet hohe simple Diastereoselektivität ist. Dieser Effekt wurde erstmals bei Reaktionen von β -chiralen β -Alkoxyaldehyden beobachtet^[39] (Abschnitt 3) und scheint allgemein gültig zu sein. Tatsächlich macht sich der Einfluß der Chelatisierung auf die simple Diastereoselektivität auch im Falle der Reaktion des *achiralen* Aldehyds **75** bemerkbar. Bei der α -Chelatisierung ist SnCl_4 manchmal wirksamer als TiCl_4 ^[40].

Das **70a** entsprechende Li-Enolat setzt sich unter Nicht-Chelat-Kontrolle um (71:72:73:74 = 10:60:30:0), während das Zink-Analogon unselektiv reagiert (11:23:50:16); das Titantrichlorid-Enolat (dargestellt aus **70a** und TiCl_4) reagiert mit Chelat-Kontrolle (89:8:3:0).



Um etwas mehr über den Mechanismus zu erfahren, setzen wir **48**/ TiCl_4 mit dem (*E*)-Isomer **70b** um^[40]. Das Produktverhältnis $85:0:0:15$ deutet auf vollständige Chelat-Kontrolle; die Richtung der simplen Diastereoselektivität ist *unabhängig* von der Konfiguration des Silylenolethers. Möglicherweise verläuft die Reaktion über offenkettige Übergangszustände wie **78** und **79**.



Zwar sagt das Modell Chelat-Kontrolle voraus, doch gibt es nicht unbedingt die Richtung der simplen Diastereoselektivität an^[26, 40]. In den Enolaten **70** sind nämlich nicht nur die Methylgruppen, sondern auch die beiden anderen, unterschiedlich großen Enolat-Substituenten von Bedeutung. Ersetzt man z. B. die Phenylgruppe in **70a** durch eine Ethylgruppe, kehrt sich die simple Diastereoselektivität um, d. h. der (*Z*)-Silylenolether aus 3-Pentanon reagiert mit **48**/ TiCl_4 unter vollständiger Chelat-Kontrolle, aber die simple Diastereoselektivität ist *anti* (*anti*/*syn* = $82:18$)^[36]. Ferner führt ein *Z/E*-Gemisch von $66:34$ zu einer *anti/syn*-Verteilung von $56:44$. Der Einfluß von

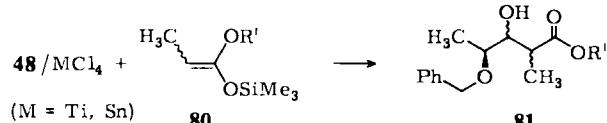


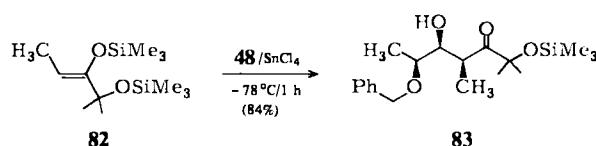
Tabelle I. Stereoselektive Bildung von **81** [a].

Ver- such	R'	Z : E	Lewis- Säure	Chelat- Kontrolle: Nicht-Chelat- Kontrolle	Simple Diastereo- selektivität (<i>syn</i> : <i>anti</i>)
1	CH ₃	17 : 83	TiCl_4	>99 : 1	77 : 23
2	CH ₃	17 : 83	SnCl_4	>99 : 1	80 : 20
3	tBu	>99 : <1	TiCl_4	89 : 11	65 : 35
4	tBu	>99 : <1	SnCl_4	88 : 12	66 : 34
5	CH ₃	5 : 95	—	20 : 80	63 : 37
6	CH ₃	95 : 5	—	26 : 74	64 : 36
7	tBu	>99 : <1	—	21 : 79	66 : 34

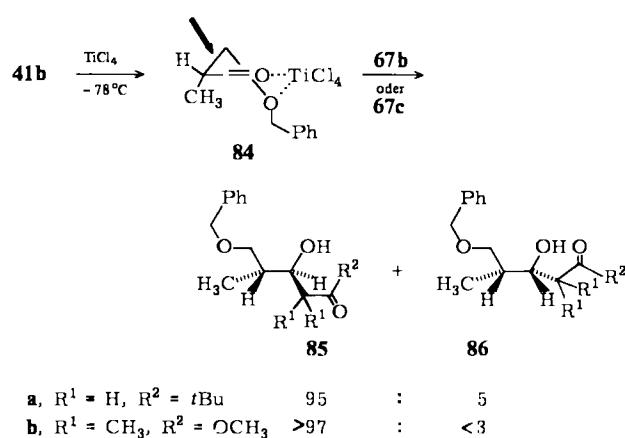
[a] Versuch 1–4: Silylenolether **80** und Lewis-Säure in CH_2Cl_2 ; Versuch 5 und 7 bzw. 6: Li-Enolate in THF bzw. THF/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT). Alle Reaktionen bei -78°C (Umsatz >85%).

Enolat-Substituenten macht sich auch bei der Addition von Estern bemerkbar (Tabelle I)^[36]. Li-Enolate ergeben bevorzugt Felkin-Anh-Produkte; Trialkoxytitan-Analoga sind für solche Prozesse besser geeignet (Abschnitt 4).

Ein weiteres wichtiges Beispiel ist die Addition des Silylenolethers **82** an **48**/ SnCl_4 , bei der ein einziges Diastereomer **83** entsteht^[40]. Das analoge Li-Enolat ergibt ein Gemisch^[10].



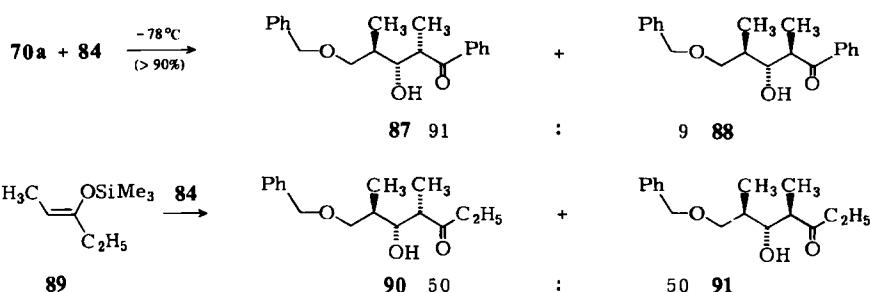
Bei den β -Alkoxyaldehyden sind ebenfalls chelat-kontrollierte Aldol-Additionen möglich, wie die Reaktionen der Silylenolether **67b** und **67c** aus Pinacolon bzw. Isobuttersäureester dokumentieren^[41]. Allylsilan-Additionen verlaufen etwas weniger selektiv^[35, 37, 41].



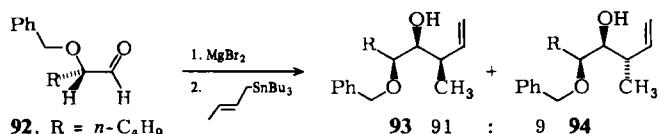
a, R ¹ = H, R ² = tBu	95	:	5
b, R ¹ = CH ₃ , R ² = OCH ₃	>97	:	<3

Prochirales **70a** setzt sich mit **84** unter vollständiger Chelat-Kontrolle um, wobei die simple Diastereoselektivität ebenfalls ein beachtliches Ausmaß erreicht (*syn* : *anti* = $91:9$)^[40]. Die beiden anderen Diastereomere werden nicht gebildet. Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, daß die simple Diastereoselektivität durch Chelatisierung erhöht werden kann. Der Silylenolether **89** reagiert mit **84** unter Chelat-Kontrolle zu **90** und **91**, jedoch ohne simple Diastereoselektivität^[36].

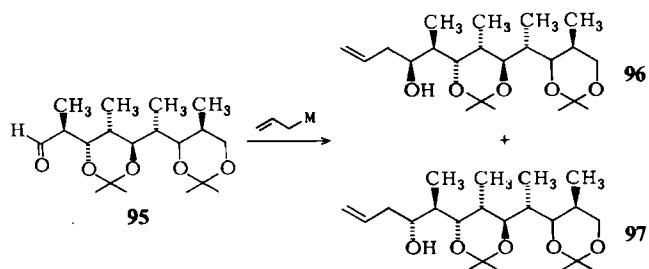
Zweifellos sind die TiCl_4 - oder SnCl_4 -induzierten Additionen die R_2Zn , Silylenolethern und Allylsilanen an α -



oder β -Alkoxyaldehyde eine Bereicherung des Arsenals an präparativen Methoden. Weitere Fortschritte durch Verwendung anderer Nucleophile und/oder komplizierterer Aldehyde oder Ketone mit zwei Chiralitätszentren dürften nicht lange auf sich warten lassen. Tatsächlich addieren Allyl- und Crotylstannane an TiCl_4^- , MgX_2^- oder ZnX_2^- aktivierte α -Alkoxyaldehyde unter Chelat-Kontrolle, wie aus einer Studie von *Keck* et al. hervorgeht^[42]. Da die durch Lewis-Säuren induzierte Addition von Crotylstannanen an *achirale* Aldehyde *syn*-selektiv abläuft^[11], überrascht die Stereoselektivität der Reaktion von 92 zu 93/94 nicht^[42].



Kürzlich wurde eine Grignard-Reaktion in Gegenwart von ZnBr_2 beschrieben, jedoch ist über eine allgemeine Anwendbarkeit nichts bekannt^[43]. Allylzink- oder -zinn-Reagentien (in Abwesenheit von Katalysatoren) wurden noch nicht systematisch untersucht, jedoch haben *Kishi* et al. Additionen an Aldehyde wie 95 durchgeführt^[44]. Diallylzink reagiert – je nach Reinheitsgrad – mit 95 zu 96 und 97 in Verhältnissen von 82:18 bis 96:4. Das $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}/\text{SnCl}_2$ -System ist noch selektiver (96:4). Die Autoren nehmen an, daß ein sesselförmiger *trans*-Decalin-artiger Übergangszustand 98 beteiligt ist; das Vorliegen des energetisch weniger günstigen Boot-Analogs 99 oder gar *cis*-Decalin-artiger Konformationen wird ausgeschlossen^[44]. In 95 und ähnlichen Verbindungen hängt das Ausmaß der Chelat-Kontrolle, wie erwartet, von der relativen Konfiguration der beiden dem Reaktionszentrum benachbarten Chiralitätszentren ab^[44].



Über die Reaktion von Alkoxyketonen mit metallorganischen Reagentien ist – mit Ausnahme von RLi und RMgX – wenig bekannt. Methylzirconium- und -titan-Reagentien addieren an α -Alkoxyketone mit gleicher oder höherer Chelat-Kontrolle als die analogen Grignard-Verbindungen^[45, 46].

3. Chelat-kontrollierte 1,3- und 1,4-asymmetrische Induktionen

Die Steuerung der 1,3-asymmetrischen Induktion bei Grignard- und Aldol-Additionen an acyclische Carbonylverbindungen des Typs 100 ist mit Reagentien wie RMgX , RLi , R_2CuLi , Li-Enolaten oder Allylbor-Verbindungen nicht möglich^[25, 39, 47]. Dieses Problem konnten wir durch Verwendung von Lewis-sauren Titan-Reagentien lösen^[39]. In der Praxis geht man vor wie bei der 1,2-asymmetrischen Induktion (Abschnitt 2.3). So läßt sich 100 mit erstaunlich hoher diastereofacialer Selektivität in 102 überführen (Tabelle 2). Wenig später wurde gefunden, daß derartige Additionen auch mit dem System Allylsilan/SnCl₄ realisierbar sind^[35, 37].

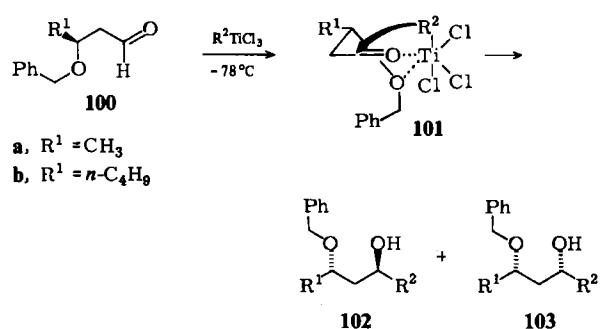
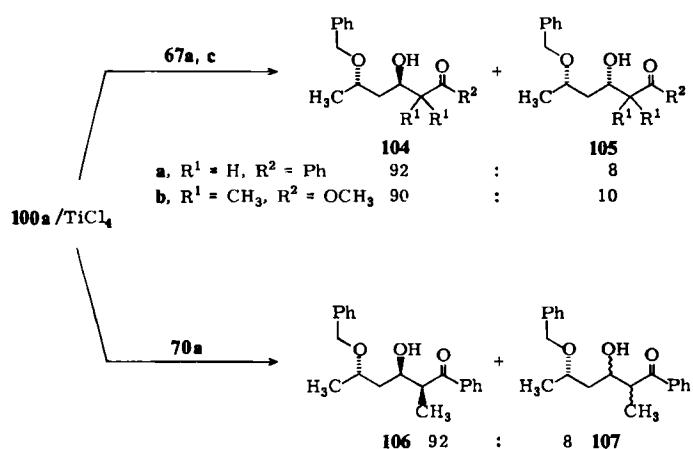


Tabelle 2. 1,3-Asymmetrische Induktion bei Additionsreaktionen des Aldehyds 100 [39].

Reagens [a]	R ¹	R ²	102 : 103
CH_3TiCl_3	CH ₃	CH ₃	90 : 10
$\text{TiCl}_4/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$	CH ₃	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	95 : 5
$\text{TiCl}_4/\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	CH ₃	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	95 : 5
$\text{TiCl}_4/\text{Zn}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	90 : 10
CH_3TiCl_3	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	91 : 9
$\text{TiCl}_4/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$	<i>n</i> -C ₄ H ₉	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	95 : 5
$\text{TiCl}_4/\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	<i>n</i> -C ₄ H ₉	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	99 : 1

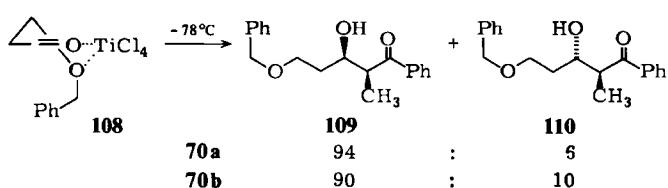
[a] Alle Reaktionen bei -78°C in CH_2Cl_2 ; im Falle von TiCl_4 Komplexbildung und Reaktion bei -78°C .

Die Verwendung von Silylenolethern macht die 1,3-asymmetrische Induktion bei Aldol-Reaktionen erstmals möglich^[39]. Interessanterweise reagiert 70a mit 100a/TiCl₄ praktisch nur zu einem (106) von vier Diastereome-

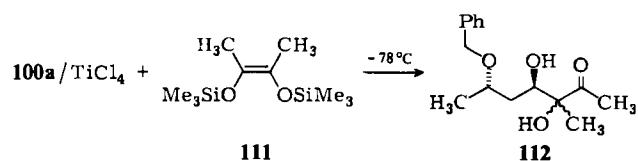


ren. Die simple Diastereoselektivität ist *syn*. β -Chelatisierung mit $SnCl_4$ ist weniger wirksam, denn **100a**/ $SnCl_4$ ergibt ein Gemisch aus drei Diastereomeren.

Um den Effekt der Chelatisierung auf die simple Diastereoselektivität zu erforschen, wurden Reaktionen von **108**, dem $TiCl_4$ -Addukt des achiralen 3-Benzylxylopropanals, mit (*Z*)- und (*E*)-**70** durchgeführt. Dabei wurde – unabhängig von der Konfiguration des Enolats – hohe *syn*-Selektivität gefunden. Dies ist in Einklang mit einem „acyclischen“ Angriff des Silylenolethers auf **108** (s. Abschnitt 2.3), sollte jedoch nicht als Beweis betrachtet werden.

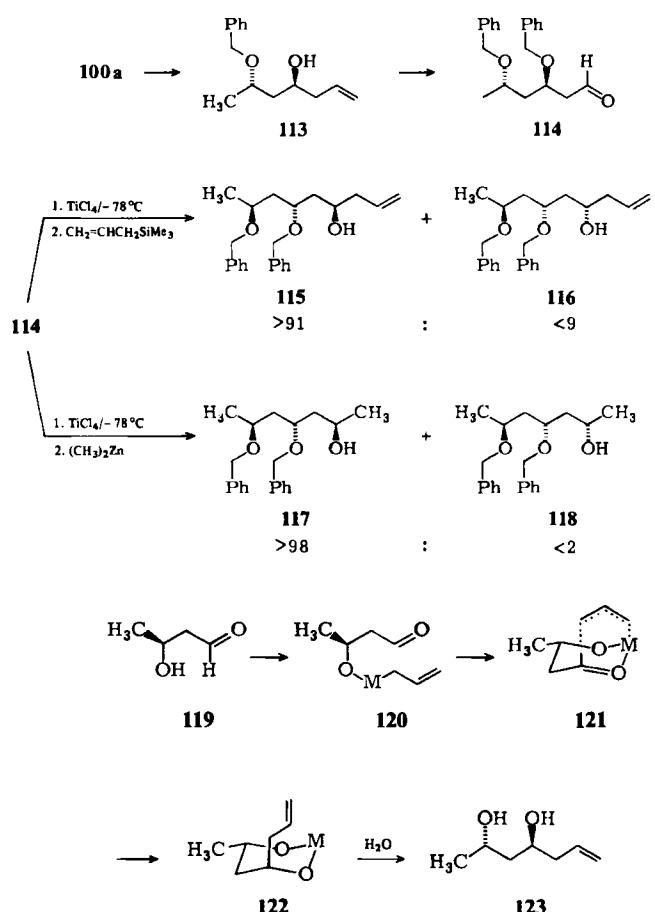


Vollständige 1,3-asymmetrische Induktion ist auch bei der Aldol-Addition des Bis(trimethylsilyl)enoleters **111** an **100a**/ $TiCl_4$ möglich. Beide Produkte (im Verhältnis von > 70 : 30) sind chelat-kontrolliert, die simple Diastereoselektivität wurde noch nicht aufgeklärt^[36].

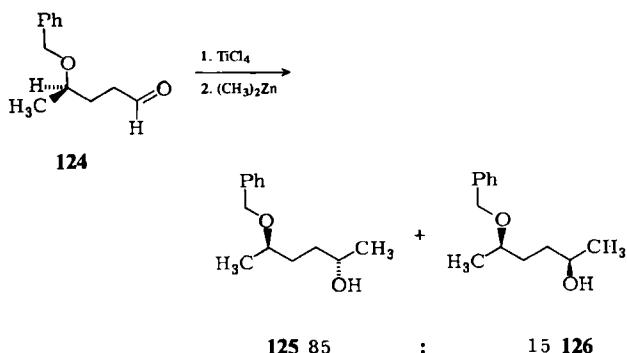


Die Idee, Allyl- und Crotylmetall-Reagentien als „maskierte Enolate“ zu nutzen, wurde von Hoffmann et al. entwickelt^[1, 48]. Wir bedienten uns dieser Strategie, um iterative Additionen mit 1,3-asymmetrischer Induktion durchführen zu können. So wurde das Allyladdukt **113** (dargestellt im 80 mmol-Maßstab mit 92% Ausbeute und > 99% Isomerenreinheit nach einer Destillation) *O*-benzyliert und ozonisiert; das Produkt **114** wurde erneut in einer chelat-kontrollierten Addition ($-78^\circ C$ /5 min; Umsatz > 85%) umgesetzt^[36]. Verbindungen mit mehreren 1,3-Diol-Einheiten kommen als Naturstoffe vor^[49].

Ein neues Konzept ist die *intramolekulare Übertragung* von C-Nucleophilen; die Umsetzung **119** \rightarrow **123** verläuft mit Tetraallylzirconium diastereoselektiv (81%)^[39].



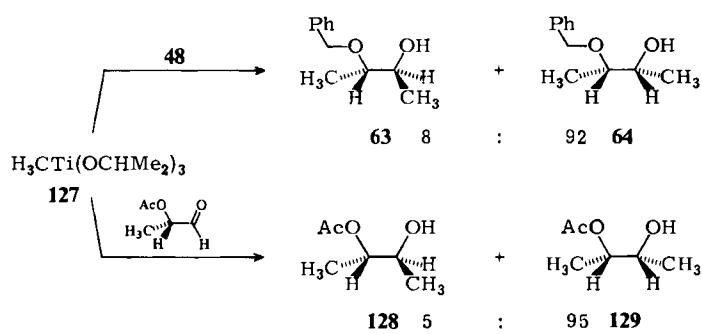
Für die 1,4-asymmetrische Induktion sind einige wenige Fälle publiziert^[26, 45], z. B. **124** \rightarrow **125** + **126**^[26]. Allylsilan addiert sich an **124** mit 75% Chelat-Kontrolle^[36].



4. Nicht-chelat-kontrollierte Additionen

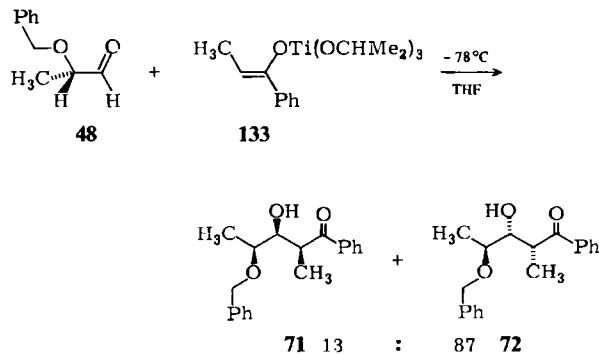
Nicht-Chelat-Kontrolle ist ein schwieriges Unterfangen, weil keine generelle Methode zur Einschränkung der Freiheitsgrade nicht-komplexierter Moleküle zur Verfügung steht. Zunächst müssen Reagentien gefunden werden, die nicht chelatisieren. Dann verlässt man sich auf elektronische und/oder sterische Faktoren, insbesondere auf jene, die durch das Felkin-Anh- oder das Cornforth-Modell beschrieben werden. Tatsächlich ist bis heute die Umkehrung der Diastereoselektivität zugunsten von Nicht-Chelat-Kontrolle nur im Falle der 1,2-asymmetrischen Induktion möglich.

Da die Lewis-Acidität von Alkyltitan-Reagentien beim Übergang von RTiCl_3 zu RTi(OR)_3 drastisch reduziert wird^[50, 51], spekulierten wir darauf, daß diese *keine* Chelate bilden. Tatsächlich reagiert $\text{CH}_3\text{Ti(OCHMe}_2)_3$ 127 mit 48 bevorzugt zum Felkin-Anh-Produkt 64 (63 : 64 = 8 : 92)^[26]. Dies ist bisher die einzige CH_3 -Metallverbindung, die eine Nicht-Chelat-Kontrolle ermöglicht. Chelat- und Nicht-Chelat-Kontrolle lassen sich also durch Wahl der Liganden am Titan einstellen (CH_3TiCl_3 ergibt ein 92 : 8-Produktverhältnis! Siehe Abschnitt 2.3). Bei α -Acetoxyaldehyden wird sowohl Stereo-, als auch Chemoslektivität beobachtet, so z. B. bei der Bildung von 129^[50]. Diese allgemeine Methylierungsmethode wurde auch in der Zuckerchemie angewendet (Abschnitt 5). Sowohl das Felkin-Anh- als auch das Cornforth-Modell bieten eine befriedigende Erklärung.

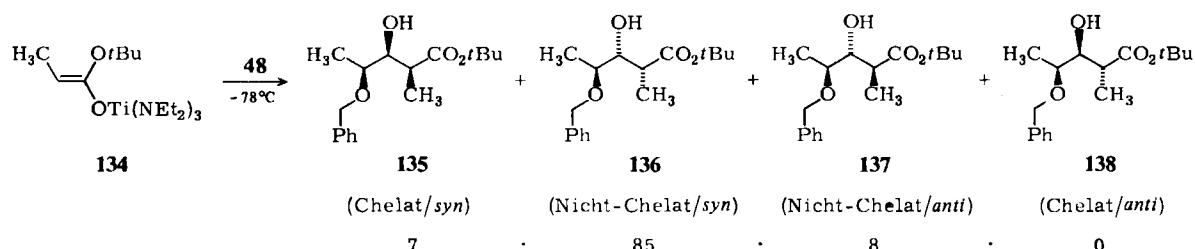


Angesichts dieser Befunde überrascht das Reaktionsverhalten von 127 gegenüber Ketonen wie 130^[46]. Das Verhältnis der Produkte 131 und 132 (>98 : 2) ist das gleiche wie bei der Addition von CH_3TiCl_3 oder CH_3MgCl an 130! Entweder ist die Lewis-Basizität von Ketonen so

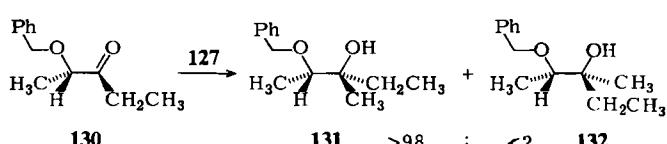
Beispiel ist die Umsetzung von 133 mit 48, bei der nur zwei von vier Diastereomeren entstehen^[1]. Auch hier kehrt sich also die Richtung der asymmetrischen Induktion beim Ersatz von Chlor- durch Alkoxyliganden am Titan um. Die simple Diastereoselektivität ist *syn*, wie bei der Addition an achirale Aldehyde^[30, 50].



Manchmal sind Tris(diethylamino)titan-Enolate besser geeignet. Mit 134 wird 93% Nicht-Chelat-Kontrolle sowie >90% simple Diastereoselektivität beobachtet^[36]. Das entsprechende Li-Enolat läßt alle vier Diastereomere entstehen (Tabelle 1), wie auch das Triisopropoxytitan-Analogon (135 : 136 : 137 : 138 = 14 : 33 : 35 : 18)^[36]. Mit Li-Enolaten ist in der Regel nur mäßige nicht-chelat-kontrollierte Diastereoselektivität zu erzielen^[10]. Sie läßt sich jedoch durch Verwendung optisch aktiver Enolate steigern, wie eine Reihe eleganter Versuche von Heathcock et al. belegt^[53]. Das dabei wirksame Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung erscheint vielversprechend.

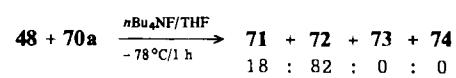


hoch, daß sie sogar von 127 chelatisiert werden, oder es ist ein noch nicht erkannter Effekt wirksam. Die Theorie von Anh läßt für Ketone höhere 1,2-asymmetrische Induktionen bei Nicht-Chelat-Kontrolle erwarten als für Aldehyde, denn das π_{Keton}^* -MO liegt energetisch höher als das π_{Aldehyd}^* -MO, so daß die $\pi_{\text{Keton}}^* \rightarrow \sigma_{\text{C}-\text{X}}$ -Wechselwirkung an Bedeutung gewinnen sollte^[52].



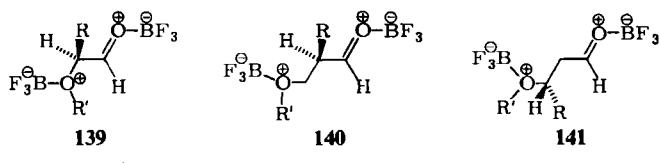
Titan-Enolate *geringer* Lewis-Acidität addieren sich an α -Alkoxyaldehyde unter Nicht-Chelat-Kontrolle^[26]. Ein

Ein anderer Weg zur Lösung des Problems der Nicht-Chelat-Kontrolle bei Aldol-Additionen ist die Anwendung von salzfreien Ammonium-Enolaten^[41]. Läßt man 48 mit 70a kinetisch kontrolliert in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid (Noyori-Aldol-Addition)^[54] reagieren, so entstehen zwei von vier möglichen Diastereomeren mit 82% Nicht-Chelat-Kontrolle und 100% simpler Diastereoselektivität (*syn*)^[41]. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die Methode verallgemeinern läßt.



[*] Die Zuordnung hinsichtlich der simplen Diastereoselektivität bei der Bildung des Hauptprodukts 72 ist inzwischen durch chemische Korrelation gesichert [41].

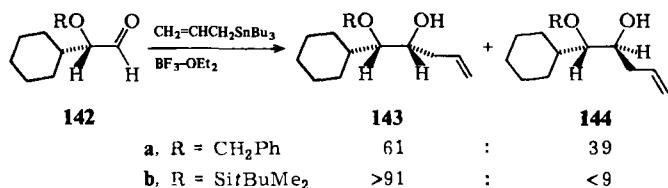
Bei einer dritten Strategie wird von Lewis-Säuren Gebrauch gemacht, die nicht chelatisieren. Die doppelte Komplexierung der Aldehyde 11, 13 und 15 durch gasförmiges BF_3 dürfte die Addukte 139, 140 bzw. 141 ergeben, die aufgrund elektrostatischer Abstoßungskräfte starre Konformationen einnehmen sollten^[41]. Greift ein C-Nukleophil die sterisch weniger abgeschirmte Seite von 141 an, so wird Chelat-Kontrolle simuliert^[35]. Im Gegensatz dazu ist bei 139 und 140 Nicht-Chelat-Kontrolle zu erwarten.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{CH}_2\text{Ph}$

Tatsächlich addieren sich Allyltrimethylsilan sowie die Silylenolether 67b und 67c an 139 ($-95^\circ\text{C}/1 \text{ h}$) unter bevorzugter Bildung der Felkin-Anh-Produkte (65b : 66b = 20 : 80; 68b : 69b = 10 : 90; 68c : 69c = 16 : 84)^[41]. Auch 140 reagiert mit 67b hauptsächlich zum nicht-chelatkontrollierten Produkt (85a : 86a = 12 : 88)^[41]. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ist weniger wirksam. Die Resultate können nicht nur über die „Cornforth-Konformationen“ 139 und 140, sondern auch mit der Anh-Theorie erklärt werden^[41].

Eine von Keck et al. beschriebene BF_3 -induzierte Allylstannan-Addition an den sperrigen Aldehyd 142 verläuft analog, insbesondere wenn die Schutzgruppe sterisch an-



spruchsvoll ist^[42]. Leider reagieren andere α -Alkoxy- und α -Siloxyaldehyde (z. B. α -Siloxypentanal) nicht mit ähnlich hoher Selektivität. Dagegen addieren sich Crotylstannane sehr selektiv an α -chirale β -Siloxyaldehyde^[42].

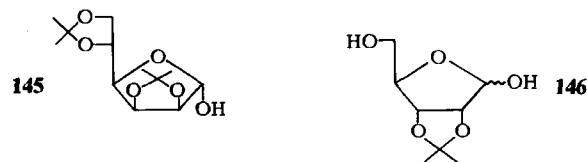
Obwohl bei Allylbor-Verbindungen Nicht-Chelat-Kontrolle zu erwarten ist, reagiert 2-Allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan mit α -Benzoyloxypropanal 48 zu einem Gemisch von 65b und 66b (35 : 65)^[55]. In der Zuckerchemie sind jedoch Allylbor-Verbindungen nützlich (siehe Abschnitt 5).

Schließlich sind einige spezielle Fälle von Nicht-Chelat-Kontrolle bei der Addition von Li- und Mg-Enolaten an α -chirale β -Alkoxy- und β -Siloxyaldehyde bekannt; sie fanden Verwendung z. B. bei der Synthese von Erythromycin A durch Woodward et al.^[56], von Maytansinoiden durch Meyers et al.^[57] und von Monensin durch Still et al.^[23]. Allgemeine Regeln können jedoch noch nicht aufgestellt werden^[10].

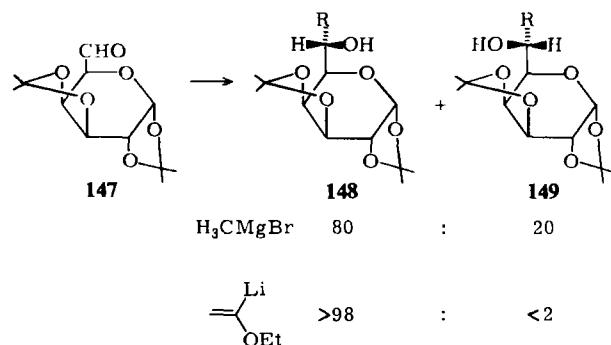
5. Additionsreaktionen in der Kohlenhydratchemie

Obwohl einige der bisher diskutierten Gesetzmäßigkeiten auch in der Zuckerchemie gelten, sind oft weitere Faktoren zu berücksichtigen. Überraschungen und mechanisti-

sche Unklarheiten kommen gelegentlich vor. So nehmen Grignard-Additionen an die Mannofuranose 145 stereochemisch unterschiedlichen Verlauf, je nachdem ob $\text{H}_3\text{C}\text{MgBr}$ oder $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ eingesetzt wird^[58]. Dagegen reagiert 146 mit Benzylmagnesiumchlorid zu einem einzigen Diastereomer mit D-allo-Konfiguration^[59].

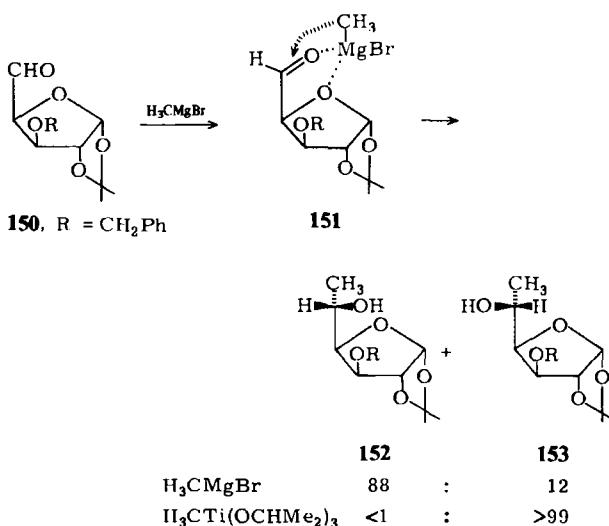


In anderen Fällen ist die Deutung der Stereoselektivität mit Cram's Chelat-Modell einfach. So haben z. B. mehrere Arbeitsgruppen^[60,61] chelat-kontrollierte Grignard-Additionen an Derivate der D-Galactose (z. B. 147^[61]) beschrie-



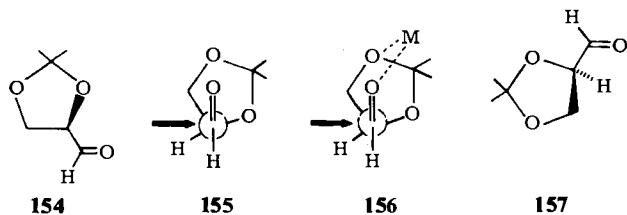
ben. Laut Schöllkopf et al. erfolgt Komplexierung über die Sauerstoffatome der Carbonylgruppe und des Pyranrings^[61].

Ähnlich verläuft die Grignard-Addition an 150^[62]. Hannerian et al.^[62a] und Inch^[62b] postulieren eine Komplexierung gemäß 151, da der β -Benzoyloxyrest aufgrund geringerer Basizität nicht konkurrieren kann. Um Chelatisierung zu vermeiden und somit eine Umkehrung der diastereofacialen Selektivität zu ermöglichen, setzten wir 150 mit $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)_3$ um^[26]. Die ausschließliche Bildung des Felkin-Anh-Produkts 153 steht in Einklang mit der schon in Abschnitt 4 erwähnten Nicht-Chelat-Kontrolle bei einfachen Aldehyden und unterstreicht die Nützlichkeit der Methode^[26,50].



2,3-*O*-Isopropyliden-D-glyceraldehyd **154** (oder die L-Form) sowie verwandte Verbindungen hat man schon oft mit Grignard-Reagentien oder Enolaten umgesetzt, wobei meist nur geringe Stereoselektivität beobachtet wurde^[10,63]. Durch sorgfältige Wahl von Reagens und Reaktionsbedingungen wurden in jüngster Zeit beachtliche Fortschritte erzielt. Die diastereofaciale Selektivität dieser oft als Ausgangspunkt für Naturstoffsynthesen dienenden Reaktionen ist *anti*(Masamune-Nomenklatur)^[*]. Sie wird von den meisten Autoren mit dem Felkin-Anh-Modell **155** ohne Komplexierung des α - oder β -Sauerstoffatoms erklärt. β -Koordinierung gemäß **156** (Typ **19**) führt zu scheinbarer Nicht-Chelat-Kontrolle und könnte daher den Anh-Effekt vortäuschen oder verstärken; allerdings vermag auch das Cornforth-Modell **157** die Ergebnisse zu erklären.

Mukaiyama et al. veröffentlichten eine Serie von Arbeiten auf diesem Gebiet^[64]. Als Beispiel sei die Umwandlung



von **154** in **159** erwähnt, eine Schlüsselreaktion bei der Synthese der D-Ribulose^[65]. Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, daß die Addition von **158** besonders selektiv in Gegenwart von ZnX_2 verläuft. Obwohl die Natur der tatsächlich reagierenden Spezies nicht bekannt ist, wurde **156** ($M = Zn$) als Modell angenommen.

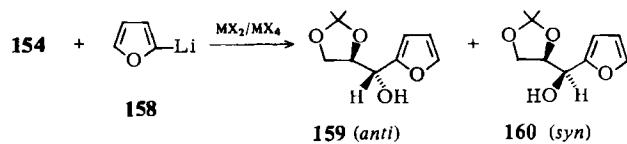


Tabelle 3. Stereoselektive Umsetzung von **154** zu **159** / **160**.

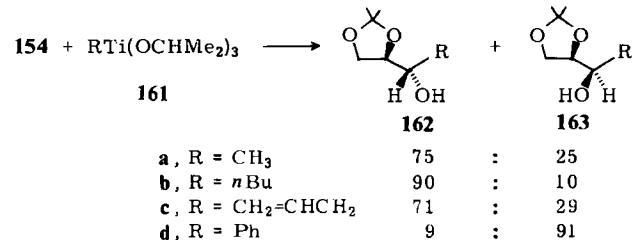
MX_2/MX_4 [a]	T [$^{\circ}$ C]	Ausb. [%]	159 : 160
—	-78	68	40 : 60
$MgBr_2$	0	49	50 : 50
$SnCl_4$	0	58	95 : 5
$ZnCl_2$	0	60	90 : 10
$ZnBr_2$	0	75	95 : 5
ZnI_2	0	57	95 : 5

[a] Alle Reaktionen, außer der $SnCl_4$ -induzierten Addition (Toluol), in THF.

Da die stereoselektive Methylierung von **154** ein ungelöstes Problem ist^[63], probierten wir das nicht-chelatisierende $CH_3Ti(OCHMe_2)_3$. Tatsächlich entstand ein *anti/syn*-Verhältnis von 75 : 25 (THF / -78 $^{\circ}$ C / 5 h; > 85% Umsatz)^[66]. *Mulzer et al.* nutzten die Organotitanchemie erfolgreich zur Einführung anderer Gruppen^[67]. Eigenartigerweise ergibt das Phenyltitan-Reagens **161d** bevorzugt das *syn*-Addukt **163d**, eine seltene Ausnahme bei nucleophilen Additionen an **154**. Andere Organometall-Reagen-

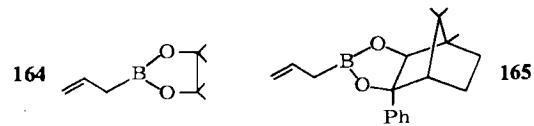
[*] Die *syn/anti*-Nomenklatur wird sowohl für die diastereofaciale Selektivität als auch für die simple Diastereoselektivität benutzt [1c].

tien (Li, Mg, Zn, Cr) wurden ebenfalls geprüft. *Mulzer et al.* diskutieren mehrere Erklärungsmöglichkeiten, einschließlich der dreizähnigen Chelatisierung des Metallatoms durch den Aldehyd und die beiden Alkoxygruppen^[67].

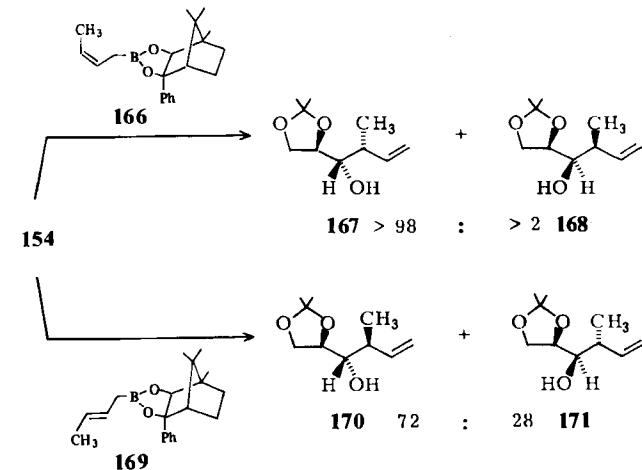


Die stereoselektive Addition von Allylgruppen an **154** ist mit mehreren Methoden versucht worden. Zwar gibt schon Diallylzink ein Produktverhältnis von **162c** : **163c** = 91 : 9^[67], doch wird mit Bor-Reagentien ein noch besseres Ergebnis erzielt. *Hoffmann et al.* zeigten, daß der Übergang von **164** zum optisch aktiven **165** das **162c** : **163**-Verhältnis von 80 : 20 auf 96 : 4 erhöht^[68].

Die optisch aktiven Crotylborationen **166** und **169** wurden ebenfalls geprüft^[68]. Dabei entstand nur eines



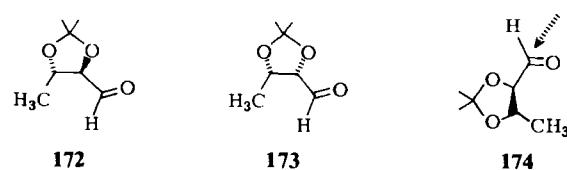
(**167**) der vier möglichen Diastereomere bzw. ein Gemisch aus **170** und **171**. Während die simple Diastereoselektivität von der Konfiguration der Crotyl-Doppelbindung abhängt^[11,48], ist es schwieriger, das Phänomen hinter der unterschiedlichen diastereofacialen Selektivität zu erkennen. Setzt man racemisches **169** ein, so beträgt das Verhältnis **170** : **171** nur noch 67 : 33. Bei diesen Reaktionen spielt also die doppelte Stereodifferenzierung eine Rolle. Vorversuche mit anderen Aldehyden deuten an, daß das Felkin-Anh-Modell nicht unbedingt zutrifft^[69]. Möglicherweise ist die Reaktion von Allylboron-Verbindungen als Cycloaddition aufzufassen, bei der nur wenig Elektronendichte vom Reagens auf den Aldehyd übertragen wird^[69].



Weitere stereoselektive Reaktionen von **154** wurden kürzlich beschrieben^[70]. Li-Enolate reagieren unter mäßi-

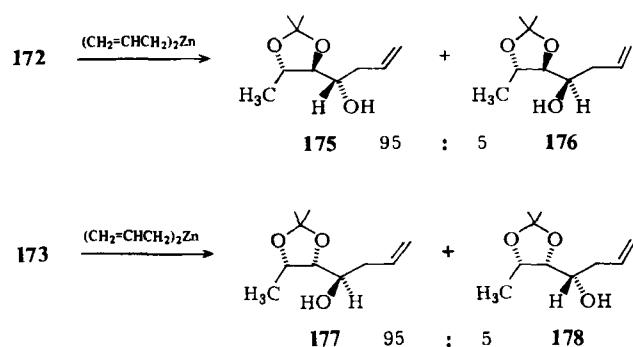
ger bis guter Nicht-Chelat-Kontrolle *anti*-selektiv^[10,53]. Elektrochemisch erzeugte Dichloressigester-Enolate gehen nach *Shono* et al. stereoselektive Aldol-Additionen ein^[71]. In allen Fällen wurde das Felkin-Anh-Modell zur Erklärung herangezogen.

Ähnliches gilt für β -substituierte Substrate wie 172 und 173. Zumindest für das *trans*-Isomer 172 ist dies verständlich. Die *cis*-Verbindung 173 unterscheidet sich insofern davon, als Übergangszustände vom Typ 155 oder 156 eine energetisch sehr ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen angreifendem Nucleophil und der Methylgruppe zur Folge haben. Die diastereofaciale Selektivität (*anti*) muß also einen völlig anderen Grund haben, möglicherweise liegt die Cornforth-Konformation 174 vor.



Fuganti et al. beschrieben eine Reihe von eleganten Additionen von Diallylzink und Propargylzink-Reagentien an 172 und 173 sowie an Imin-Analoga^[72]. Die stereoselektiven Synthesen von 175 und 177 sind typische Beispiele.

Die Methode wurde zur Synthese von Naturstoffen angewendet. Ein herausragendes Beispiel ist die stereoselektive Darstellung der Aminozucker L-Daudosamin und L-Ristosamin aus Phenylsulfenimin-Abkömmlingen von 172

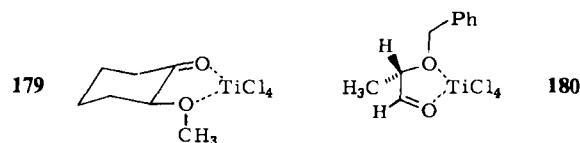


bzw. 173^[73]. Mit einem Allylbor-Reagens^[11] und einer mit 172 verwandten Verbindung gelang *Roush* et al. die Synthese von D-Fucose-Derivaten^[74]. Eine Ausnahme hinsichtlich der Richtung der diastereofacialen Selektivität bei solchen Aldehyden wurde kürzlich beschrieben, aber nicht erklärt^[75]. Mit 154 verwandte Ketone reagieren ebenfalls mit C-Nucleophilen zu *syn*-Addukten^[76]. Vielleicht bewirkt die erhöhte Lewis-Basizität des Carbonylsauerstoffatoms eine Chelatisierung mit dem α -Alkoxyrest.

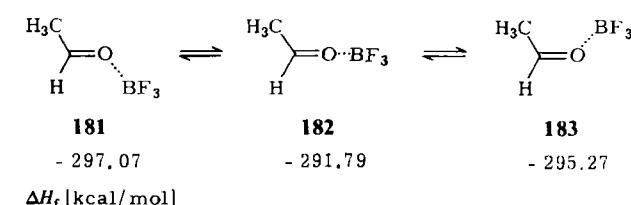
Neben den metallorganischen Reaktionen sind mehrere verwandte Prozesse bekannt. Dazu gehören die von *Danishefsky* et al. untersuchten Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von 154^[77]; erwähnt seien ferner Reaktionen von Alkenen, die durch Wittig-Olefinition von 154 zugänglich sind: Diels-Alder^[78] und 1,3-dipolare Cycloadditionen^[79], Phosphor-Ylid-induzierte Cyclopropanierung^[80] sowie Michael-Additionen^[81]. Die dabei beobachtete 1,2-asymmetrische Induktion wird mit dem Houk-Modell^[82] erklärt, das mit der Anh-Theorie verwandt ist.

6. Mechanistische Studien

Trotz der Fortschritte auf dem Gebiet der Chelat- und Nicht-Chelat-Kontrolle bleiben mechanistische Aspekte unklar. So wird z. B. Chelatisierung lediglich aufgrund des stereochemischen Ergebnisses postuliert. Bis vor kurzem lagen keine physikalischen Hinweise für das intermediente Auftreten von Chelaten vor. Röntgen-Strukturanalysen solcher Spezies sind noch nicht abgeschlossen; Ergebnisse von ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden aber veröffentlicht^[26,66]. Die Daten von 179, das stereoselektiv mit Allyltrimethylsilan reagiert^[26], sowie von 180^[66] sind in Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen.



Trotz der Vielzahl von Lewis-Säure-Addukten von Aldehyden und Ketonen^[34] fehlen Röntgen-Strukturanalysen^[83]. Da die Frage nach der *syn*-/ *anti*-Komplexierung von Aldehyden mechanistisch bedeutsam ist, führten *Rademacher* et al. MNDO-Rechnungen an dem BF_3 -Addukt von Acetaldehyd durch^[84]. Der energetische Unterschied zwischen der *anti*- und *syn*-Form (181 bzw. 183) beträgt nur ca. 2 kcal/mol. Die lineare Geometrie 182 entspricht keinem Minimum, allerdings wurde eine mögliche π -Koordinierung noch nicht berücksichtigt. Kürzlich ist *Heimchen* bei der Röntgen-Strukturanalyse eines TiCl_4 -Diester-Addukts auf dieses Phänomen gestoßen^[85]. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, bevor detaillierte Aussagen zum Mechanismus chelat-kontrollierter Reaktionen sinnvoll erscheinen.

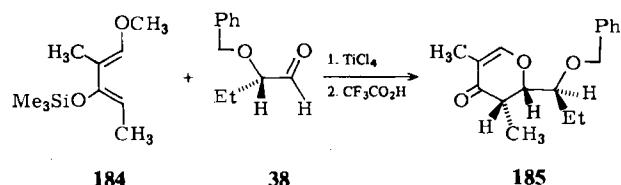


7. Schlußfolgerungen und Nachtrag

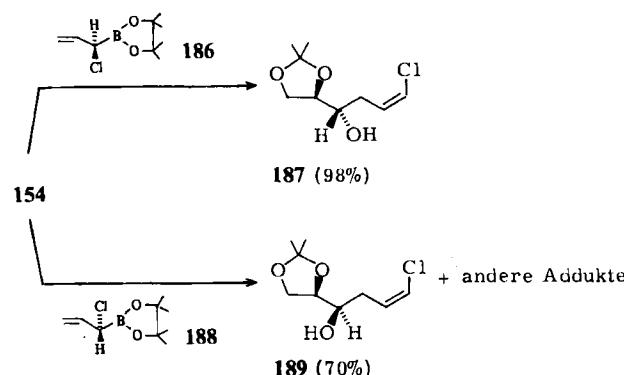
Mehrere zuverlässige Methoden der Chelat-Kontrolle bei nucleophilen Additionen an chirale α - und β -Alkoxy-carbonyl-Verbindungen stehen heute dem Chemiker zur Verfügung. Weitere Verfeinerungen und die Erprobung anderer C-Nucleophile dürften folgen. Eine schwierigere Aufgabe ist die Entwicklung neuer und besserer Methoden zur Nicht-Chelat-Kontrolle. Alle theoretischen Modelle (*Felkin*, *Anh*, *Cornforth*) führen qualitativ zum gleichen Ergebnis. Es ist eine Herausforderung, den eigentlichen Mechanismus zu klären.

Nach Fertigstellung des Manuskripts sind weitere Ergebnisse erzielt worden. Ein Steroid- α -Alkoxyaldehyd wurde mit einem Li-Dienolat unter Chelat-Kontrolle umgesetzt, und das Produkt wurde in Withanolid D übergeführt^[86]. Bei der Cyclokondensation von Aldehyden mit

Dienen wie **184** gelangen *Danishefsky et al.* chelat-kontrollierte C-C-Verknüpfungen, z. B. die Synthese von **185**^[87].



Schließlich seien Untersuchungen von *Hoffmann et al.* erwähnt, die das Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung ausnutzen^[69]. Während der optisch aktive Allylboronsäureester **186** mit **154** zum *anti*-Addukt **187** reagiert, kehrt sich die diastereofaciale Selektivität beim Enantiomer **188** um!



Mein Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung unserer Arbeiten. Prof. Dr. R. W. Hoffmann danke ich für hilfreiche Diskussionen, meinen Mitarbeitern, insbesondere K. Kesseler, A. Jung, S. Schmidberger und R. Steinbach, herzlich für ihr Engagement.

Eingegangen am 4. Juni 1984 [A 500]

- [1] a) J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971; b) Y. Izumi, A. Tai: *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977; c) siehe auch: S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5521.
- [2] J. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 1-5, Wiley, New York 1973-1983.
- [3] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 5828.
- [4] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
- [5] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **88** (1980) 145.
- [6] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- [7] D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 2748.
- [8] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36** (1980) 3; J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **32** (1984) 16; Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles* **18** (1982) 357.
- [9] E. L. Eliel in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Part A, Academic Press, New York 1983, S. 125.
- [10] C. H. Heathcock in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Part B, Academic Press, New York, im Druck; D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1.
- [11] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **94** (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 555.
- [12] J. H. Stocker, P. Sidisunthorn, B. M. Benjamin, C. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 3913.
- [13] Siehe z. B.: A. B. Holmes, C. L. D. Jennings-White, D. A. Kendrick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 415; M. P. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, *ibid.* **1983**, 630; A. I. Meyers, J. Slade, *Synth. Commun.* **6** (1976) 601; R. Amouroux, F. Chastrette, M. Chastrette, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1981**, 293.
- [14] C. Zioudrou, P. Chrysochou, *Tetrahedron* **33** (1977) 2103.
- [15] T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2745.
- [16] J. C. Fischer, D. Horton, W. Weckerle, *Carbohydr. Res.* **59** (1977) 459.
- [17] Übersicht über stereoselektive Einführung von Steroid-Seitenketten: D. M. Piatak, J. Wicha, *Chem. Rev.* **78** (1978) 199; J. Redpath, F. J. Zeelen, *Chem. Soc. Rev.* **12** (1983) 75.
- [18] H. Hikino, K. Mohri, Y. Hikino, S. Arihara, T. Takemoto, H. Mori, K. Shibata, *Tetrahedron* **32** (1976) 3015.
- [19] T. D. Inch, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **27** (1972) 191; vgl. auch: J. C. Fischer, D. Horton, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **6** (1979) 101.
- [20] T. Kogure, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 576.
- [21] T. Mukaiyama, Y. Sakito, M. Asami, *Chem. Lett.* **1978**, 1253; **1979**, 705.
- [22] W. C. Still, J. H. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 1031.
- [23] D. B. Collum, J. H. McDonald, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2117, 2118, 2120.
- [24] K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 6611.
- [25] W. C. Still, J. A. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 1035.
- [26] M. T. Reetz, K. Kesseler, S. Schmidberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, *Angew. Chem.* **95** (1983) 1007; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 989; *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 1511.
- [27] R. Bernardi, C. Fuganti, P. Grasselli, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 4021.
- [28] S. S. Ko, J. M. Finan, M. Yonaga, Y. Kishi, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 7364; zit. Lit.
- [29] S. Masamune, J. W. Ellingboe, W. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5526; S. Masamune, W. Choy, *Aldrichimica Acta* **15** (1982) 47.
- [30] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* **92** (1980) 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 1011; M. T. Reetz, R. Peter, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 4691.
- [31] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *Angew. Chem.* **92** (1980) 933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 901.
- [32] M. T. Reetz, J. Westermann, *Synth. Commun.* **11** (1981) 647.
- [33] Z. Dawoodi, M. L. H. Green, V. S. B. Mtetwa, K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 802.
- [34] E. N. Gur'yanova, I. P. Goldstein, I. P. Romm: *Donor-Acceptor Bond*, Wiley, New York 1975.
- [35] M. T. Reetz, K. Kesseler, A. Jung, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 729.
- [36] M. T. Reetz, K. Kesseler, A. Jung, unveröffentlicht.
- [37] S. Kiyoaka, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4765.
- [38] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7503; Chelat-Kontrolle bei der Addition von Diketen an einen chiralen Aldehyd: T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 409.
- [39] M. T. Reetz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 4833.
- [40] M. T. Reetz, K. Kesseler, A. Jung, *Tetrahedron*, im Druck.
- [41] M. T. Reetz, K. Kesseler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, im Druck.
- [42] G. E. Keck, E. P. Boden, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 265, 1879; G. E. Keck, D. E. Abbott, *ibid.* **25** (1984) 1883.
- [43] M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, 93.
- [44] M. D. Lewis, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 2343; H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **37** (1981) 3873; Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **53** (1981) 1163.
- [45] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem.* **94** (1982) 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 135; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 257.
- [46] M. T. Reetz, M. Hüllmann, unveröffentlicht.
- [47] A. I. Meyers, J. Lawson, R. A. Amos, D. G. Walker, R. F. Spohn, *Pure Appl. Chem.* **54** (1982) 2537; H. Redlich, B. Schneider, R. W. Hoffmann, K.-J. Geueke, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 393.
- [48] R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 1309.
- [49] K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe: *Natural Products Chemistry*, Vol. II, Academic Press, New York 1975.
- [50] Übersicht über das Prinzip der Steuerung der Carbanionen-Selektivität durch Titanierung: M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **106** (1982) 1.
- [51] Weitere Übersichten über Titan-Chemie: B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **95** (1983) 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 31; M. T. Reetz, *Chem. Ind. (London)* **1981**, 541.
- [52] N. T. Anh, persönliche Mitteilung 1984.
- [53] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2290; C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerveer, *ibid.* **46** (1981) 1296.
- [54] E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 932.
- [55] R. W. Hoffmann, R. Metternich, unveröffentlicht.
- [56] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobol, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Ueyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3210.
- [57] A. I. Meyers, J. P. Hudspeth, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3925.

- [58] J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edgar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 68.
- [59] J. G. Buchanan, K. A. MacLean, H. Paulsen, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 486.
- [60] Siehe z. B.: H. Paulsen, K. Roden, V. Sinnwell, P. Luger, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2009, zit. Lit.; R. U. Lemieux, T. C. Wong, T. Thegersen, *Can. J. Chem.* 60 (1982) 81; vgl. auch Y. Isuda, T. Nunozawa, K. Y. Yoshimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 28 (1980) 3223.
- [61] I. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1474; 1983, 372, zit. Lit.
- [62] a) M. L. Wolfrom, S. Hanessian, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 1800; b) T. D. Inch, *Carbohydr. Res.* 5 (1967) 45.
- [63] Siehe z. B.: M. H. Delton, G. U. Yuen, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2473; Y. Ohgo, J. Yoshimura, M. Kono, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42 (1969) 2957; K. Mori, *Tetrahedron* 32 (1976) 1979; S. Hagen, T. Anthonsen, L. Kilaas, *ibid.* 35 (1979) 2583; R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, P. Quayle, A. Walker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 404; J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* 1981, 306.
- [64] M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1981, 1005; T. Harada, T. Mukaiyama, *ibid.* 1981, 1109; T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, *ibid.* 1982, 929; F. Tabusa, T. Yamada, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *ibid.* 1984, 405.
- [65] K. Suzuki, Y. Yuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1981, 1529.
- [66] S. Schmidberger, Diplomarbeit, Universität Marburg 1983.
- [67] J. Mulzer, A. Angermann, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2843.
- [68] R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiss, *Carbohydr. Res.* 123 (1983) 320.
- [69] R. W. Hoffmann, persönliche Mitteilung 1984.
- [70] Siehe z. B.: A. P. Kozikowski, Y. Kitagawa, J. P. Springer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1460; I. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1548; C. Hubschwerlen, G. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2206.
- [71] T. Shono, N. Kise, T. Suzumoto, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 259.
- [72] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, C. Zirotti, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4143; C. Fuganti, S. Servi, C. Zirotti, *ibid.* 24 (1983) 5285.
- [73] C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 909.
- [74] W. R. Roush, D. J. Harris, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2227.
- [75] G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, C. Zirotti, *Chem. Lett.* 1984, 335.
- [76] R. Méric, J.-P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 327.
- [77] S. Danishefsky, S. Kobayashi, J. F. Kerwin, Jr., *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1981.
- [78] R. W. Franck, T. V. John, K. Olejniczak, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1106; J. Jurczak, T. Bauer, S. Filipek, M. Tkacz, K. Zygo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 540; vgl. auch: D. Horton, T. Mackinami, Y. Takagi, C. W. Bergmann, G. C. Christoph, *ibid.* 1983, 1164.
- [79] A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5788; V. Jäger, R. Schohe, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5501, zit. Lit.
- [80] J. Mulzer, M. Kappert, *Angew. Chem.* 95 (1983) 60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 63; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 23.
- [81] W. R. Roush, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2231; G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 442; vgl. auch: H. Paulsen, W. von Deyn, W. Röben, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 433; I. W. Lawston, T. D. Inch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 2629.
- [82] M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7162.
- [83] $TiCl_4$ bildet mit Essigester Addukte, bei denen die Lewis-Säure *syn* zur Methylgruppe steht; Röntgen-Strukturanalyse: L. Brun, *Acta Crystallogr.* 20 (1966) 739. NMR-Untersuchungen von Aldehyd- und Keton- BF_3 -Addukten: A. Grinvald, M. Rabinovitz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 94; A. Fratiello, R. Kubo, S. Chow, *ibid.* 1976, 1205.
- [84] Ich danke Prof. Rademacher für die Durchführung dieser Rechnungen; P. Rademacher, P. Heymanns, unveröffentlicht.
- [85] G. Helmchen, persönliche Mitteilung 1984.
- [86] K. Gamoh, M. Hirayama, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1984, 449.
- [87] S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2456.