

Von Dieter Hoppe\*

Professor Wolfgang Lüttke zum 65. Geburtstag gewidmet

Auf der Landkarte der Synthesemethoden in der Organischen Chemie finden sich auch heute noch weiße Flecken. So weist sie zwar zahlreiche Typen von Homoenolat-Reagentien auf, doch zeigt sie keine allgemein anwendbare Methode für die zur Aldol-Addition homologe Transformation, die Homoaldol-Addition. Die bis 1980 bekannt gewordenen Verfahren bieten nur singuläre Lösungen, die zudem nicht stereoselektiv sind. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die bestehenden Möglichkeiten und berichtet dann darüber, wie ein weißer Fleck durch eine neue Klasse von Homoenolat-Reagentien ausgefüllt wurde: *N,N*-Diisopropylcarbamidsäure-2-alkenylester werden lithiiert; die resultierenden Allyllithium-Verbindungen werden durch Metallaustausch auf hohe Regio- und Diastereoselektivität der Carbonyladdition getrimmt. Insgesamt bieten nun Homoaldol-Reaktionen einen allgemeinen und verlässlichen hochstereoselektiven Zugang zu  $\gamma$ -Hydroxycarbonyl-Verbindungen unter Knüpfung der C( $\beta$ )-C( $\gamma$ )-Bindung. Darüber hinaus wird demonstriert, wie sich Probleme beim Einsatz von Allylanionen als Synthesebausteine heute lösen lassen.

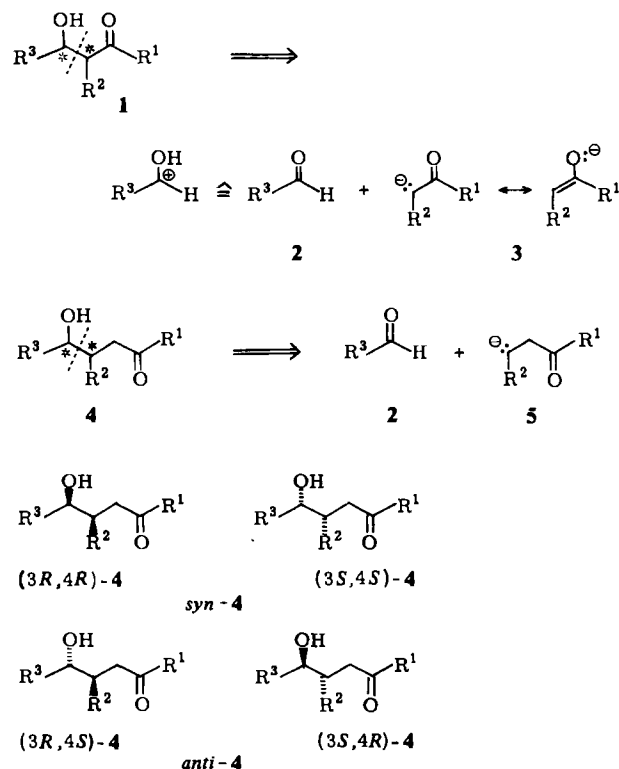
## 1. Einleitung

Bei der Synthese einer organischen Verbindung reicht es heute meist nicht mehr aus, das Kohlenstoffgerüst nur mit der vorgegebenen Konstitution – also nur mit der richtigen Sequenz der Atome – aufzubauen. Gefordert wird ein reines Diastereomer, mindestens als Racemat (also mit bestimmter relativer Konfiguration) oder gar als Enantiomer (mit bestimmter absoluter Konfiguration). Eine weitere Schwierigkeit bringt die Komplexität vieler Zielmoleküle mit sich; sie – und damit auch die vielen Vor- und Zwischenstufen – enthalten oft mehrere funktionelle Gruppen ähnlicher Reaktivität, von denen jeweils nur eine umgeformt werden darf. Selektive Methoden und Reagentien sind also gefragt, und zwar um so mehr, je komplizierter das Zielmolekül ist. Um die Stufenzahl gering (und damit die Gesamtausbeute hoch) zu halten, sollte jeder Syntheseschritt ohne Umwege mit der Konstitution auch die richtige Konfiguration liefern.

Der Fortschritt der vergangenen Jahre besteht zu einem großen Teil darin, daß für Standardbausteine diese Schwierigkeiten weitgehend gemeistert wurden. Die Aldol-Addition und ihre zahlreichen nahen und entfernten Verwandten bieten Paradebeispiele<sup>[1]</sup>. Um etwa  $\beta$ -Hydroxycarbonyl-Verbindungen **1** ( $R^1 = H$ , Alkyl oder OH) aus den Synthons **2** und **3** aufzubauen – auf diese führt die Retrosynthese<sup>[2]</sup> von **1** zurück (Schema 1) – stehen viele gute präparative Lösungen zur Verfügung. Sie bieten gezielten Zugang zu beiden Diastereomeren **1** als Racemat oder gar als Enantiomer; oft besteht die Wahl zwischen mehreren Methoden unterschiedlicher Effektivität und Einfachheit.

Wie steht es mit dem Methodenarsenal, wenn die diastereoselektive Synthese einer *syn*- oder *anti*- $\gamma$ -Hydroxycar-

bonyl-Verbindung **4**<sup>[4–6]</sup> – etwa eines der zahlreichen natürlich vorkommenden  $\gamma$ -Lactone – erforderlich ist (Schema 1)? **4** ist zum Aldol **1** homolog. Die Kenntnis der Aldol-Addition verleitet zum Bindungsbruch zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -C zum Aldehyd **2** und zum Homoenolat-Ion **5**; sie weckt den Wunsch nach einer „Homoaldol-Addition“<sup>[7]</sup>. Dabei spielt der Gedanke eine wesentliche Rolle, daß die Asymmetriezentren, die bei der Vereinigung von zwei prochiralen Zentren entstehen, sich am einfachsten lenken lassen werden.



Schema 1. Retrosynthese von Aldolen **1** und Homoaldolen **4**. Die CIP-Deskriptoren [3] gelten unter der Voraussetzung, daß  $R^2$  und  $R^3 = n$ -Alkyl ist. Variationen von  $R^1$  haben keinen Einfluß.

[\*] Prof. Dr. D. Hoppe  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

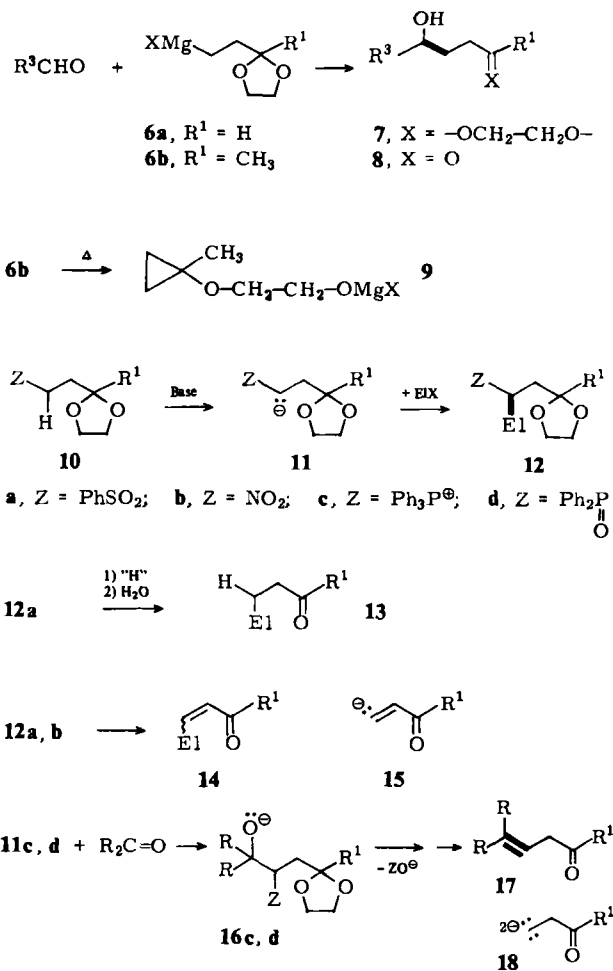
[\*\*] Metallierte Stickstoff-Derivate der Kohlensäure in der organischen Synthese, 28. Mitteilung. – 27. Mitteilung: [72b].

Es gilt nun, ein Reagens<sup>[8]</sup> für das Homoenolat-Ion **5** – ein d<sup>3</sup>-Synthon<sup>[9]</sup> – zu finden, welches Aldehyde diastereoselektiv zu addieren vermag. Eine Literatur-Recherche bis 1981 bringt keine brauchbare Methode zutage. Die Schwierigkeit liegt klar auf der Hand: **5** ist ein „umgepoltes Synthon“<sup>[9]</sup>. Die Carbonylgruppe trägt nicht zur Stabilisierung der negativen Ladung bei – ganz im Gegensatz zu den Enolaten, bei denen eine Mesomeriestabilisierung die treibende Kraft zur Bildung liefert. Mesomerie schützt die Carbonylgruppe in Enolaten **3** zugleich vor nucleophilem Angriff. Damit ist das zweite Problem angesprochen: Selbst wenn es gelingt, ein Homoenolat anders als durch Deprotonierung (etwa durch Halogen-Metall-Austausch) zu erzeugen, sind dessen Carbonylgruppe und benachbarte Wasserstoffatome die Ausgangspunkte für Neben- und Folgereaktionen, wie Umprotonierungen zum Enolat oder unkontrollierte Additionen. Zwar wurden Homoenolate **5** bei der  $\beta$ -Deprotonierung nichtenolisierbarer Ketone<sup>[8c]</sup> unter drastischen Bedingungen oder bei der Ringöffnung von Cyclopropanolaten<sup>[8c]</sup> als kurzlebige Zwischenstufen durch Deuterierung nachgewiesen, doch reichen die erzielbaren Konzentrationen an **5** für eine präparative Nutzung nicht aus.

## 2. Homoenolat-Reagentien mit blockierter Carbonylgruppe – die defensive Strategie

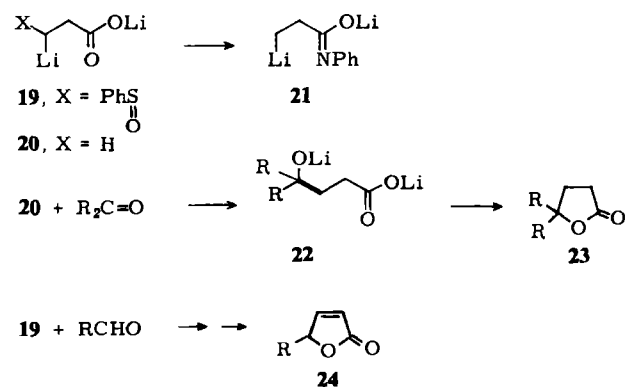
In Homoenolat-Reagentien ist also zumindest die elektrophile Carbonylgruppe „aus dem Verkehr“ zu ziehen. Diese defensive Strategie beschritten – wohl als erste – *Büchi* und *Wüest*<sup>[10]</sup> im Jahre 1969, als sie die Grignard-Verbindung **6a** (erzeugt aus dem Bromacetal) an einen Aldehyd addierten und anschließend im Addukt **7** die Schutzgruppe hydrolytisch entfernten (Schema 2). Obwohl **6a**, **b** und ähnliche Magnesium-<sup>[11]</sup>, Kupfer-<sup>[12]</sup> oder Lithium-Verbindungen<sup>[13]</sup> häufiger als Propanal- und 2-Butanon-d<sup>3</sup>-Reagentien eingesetzt wurden, ist diese Lösung offenbar nicht allgemeiner anwendbar, denn sie wurde bisher nicht für  $\beta$ -alkylierte Homoenolate beschrieben. Einen Fingerzeig auf den Grund liefern Befunde von *Feugeas*<sup>[14]</sup>: Die Gefahr besteht in einer 1,3-Cycloeliminiierung von **6b** zum Cyclopropylether **9**; die Tendenz sollte mit dem Alkylierungsgrad wachsen.

Wird in 3-Stellung eine stabilisierende Arylsulfonyl-Gruppe eingeführt, sind „Homoenolat-Ionen“ des Typs **11a** unmittelbar durch Deprotonierung der Acetale **10a** zugänglich<sup>[15]</sup>. Diese Vereinfachung bei der Erzeugung muß jedoch mit einem weiteren Reaktionsschritt erkaufte werden, nämlich der reduktiven Entfernung der aktivierenden Gruppe. Nach dem Muster **11** – acetalartig geschützte Carbonylgruppe und stark elektronenziehender  $\beta$ -Substituent **Z** – sind einige weitere d<sup>3</sup>-Reagentien aufgebaut, wie die Nitroacetale **11b**<sup>[16]</sup>, die Phosphoniumverbindungen **11c**<sup>[17]</sup> oder die Phosphanoxide **11d**<sup>[18]</sup>. Der Freisetzung der Carbonylgruppe in den Addukten **12a**, **b** folgt eine Eliminierung zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung **14**, oder aber Carbonyladdukte **16c**, **d** bilden als Zwischenstufen der Wittig-Reaktion Olefine **17**. Diese Reagentien entsprechen daher  $\beta$ -Acylvinyl-Anionen **15**<sup>[19]</sup> bzw.  $\beta$ -Carbonyl-Dianionen **18**.



Schema 2. Acetale als Homoenolat-Reagentien. Die neu geknüpften Bindungen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

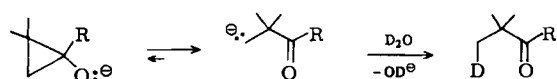
In Säure-Derivaten können die Carbonylgruppe und ihr benachbarte Protonen auch „elektronisch“ durch Aufbau einer Carboxylat-Mesomerie deaktiviert werden (Schema 3): Aus der Säure wird mit dem ersten Äquivalent Base ein Salz erzeugt, welchem nun mit Lithiumdiisopropylamid das von der Phenylsulfonylgruppe acidifizierte  $\beta$ -Proton zum Dianion von **19** entzogen wird<sup>[20,21]</sup>; **19** bewährte sich für die Synthese von 2-Buten-4-oliden **24**. Dilithiumpropionat **20**<sup>[22]</sup> sowie das Anilid **21**<sup>[23]</sup> sind über den Umweg eines Halogen- oder Zinn-Lithium-Austauschs ebenfalls erhältlich; sie wurden für die Synthese von  $\gamma$ -Lactonen **23** genutzt.



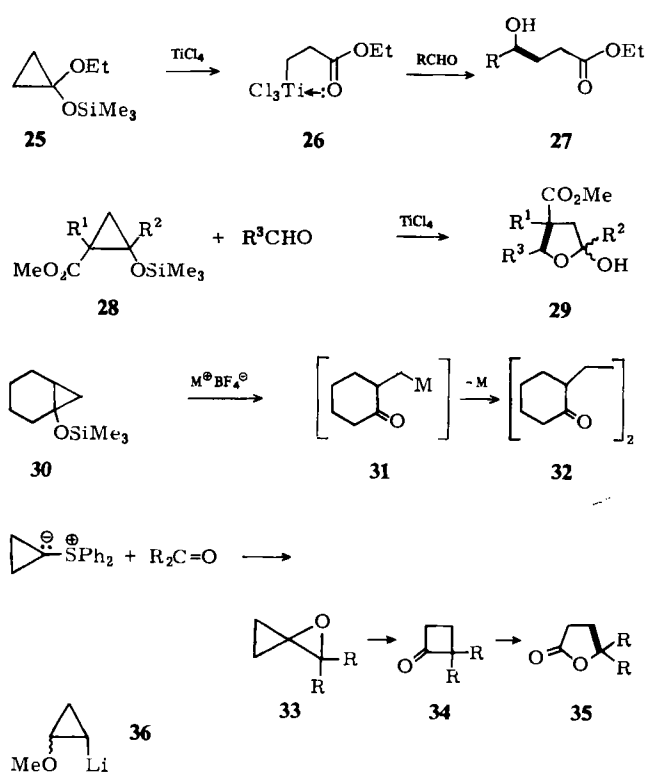
Schema 3. Mesomeriegeschützte Homoenolate.

### 3. Der Cyclopropanweg

In mehreren Studien<sup>[8c]</sup> wurde nachgewiesen, daß die Ringöffnung von Cyclopropanolaten im protischen Milieu über  $\beta$ -Enolate verläuft, doch sind die erzielten Konzentrationen der Carbanionen zu gering, um sie mit weniger reaktiven Elektrophilen als  $H^+$  oder  $D^+$  abzufangen.



Nach Kuwajima et al.<sup>[24]</sup> gelingen jedoch Hydroxyalkylierungen von Acetalen wie **25** mit Aldehyden zu  $\gamma$ -Hydroxyestern **27** in Gegenwart äquimolarer Anteile Titantetrachlorid (Schema 4); als isolierbare Zwischenstufe wurde die Organotitan-Verbindung **26** charakterisiert<sup>[24b]</sup>. Von der mit Zinntetrachlorid erhaltenen analogen Trichlorostannyl-Verbindung<sup>[25]</sup> existiert eine Röntgen-Strukturanalyse. Wie Reissig<sup>[26]</sup> zeigte, reagieren 2-Silyloxy-cyclopropancarbonsäureester **28** analog und liefern mit Aldehyden  $\gamma$ -Lactole **29**; das Reagens entspricht also eher einem  $\gamma$ -Oxoenolat und ist allenfalls formal als Homo-enolat-Äquivalent aufzufassen. Für die kürzlich von Murai et al.<sup>[27]</sup> beschriebene oxidative Dimerisierung von Cyclopropyltrimethylsilylethern wie **30** zu 1,6-Diketonen **32** unter der Einwirkung von Silber- oder Kupfer-tetrafluoroborat wurden die entsprechenden „Metall-homoenolate“ **31** als Zwischenstufen vorgeschlagen. Mit Quecksilber(II)-acetat entstehen stabile „Quecksilber-homoenolate“<sup>[28]</sup> ( $M = AcOHg$  in **31), welche in der Arbeitsgruppe von Giese<sup>[29]</sup> als Radikalvorstufen – unter anderem für die Synthese von Diketonen des Typs **32** – herangezogen wurden.**

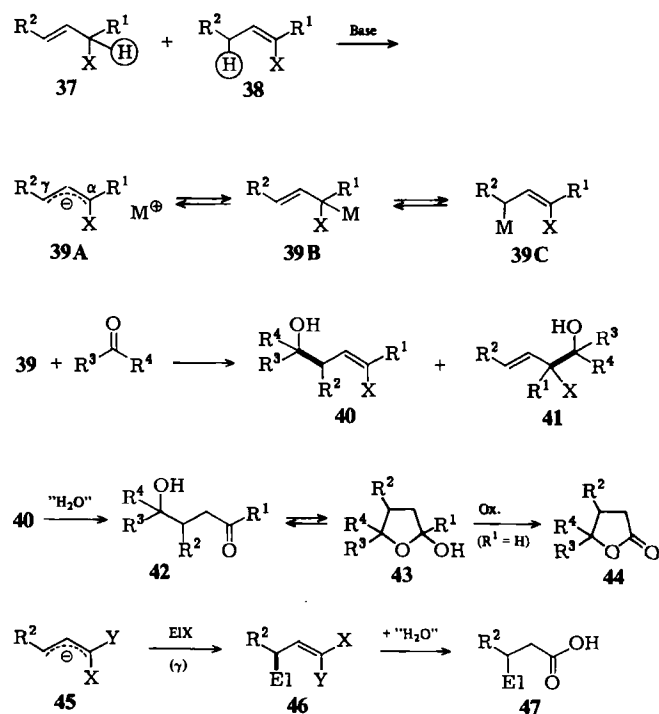


Schema 4. Cyclopropane als Homo-enolat-Vorstufen.

Die Ringspannung von Cyclopropanen wurde auch für indirekte Reaktionssequenzen, die Homoaldol-Abkömmlinge ergeben, ausgenutzt. So führt nach Trost et al.<sup>[30]</sup> die Addition von Diphenylsulfonium-cyclopropanid an ein Keton zum Spirooxiran **33**, das durch Umlagerung zum Cyclobutanon **34** und dessen Baeyer-Villiger-Oxidation das  $\gamma$ -Lacton **35** ergibt. Insgesamt bewirkt die Folge ebenfalls lediglich die Addition des Propionsäure- $d^3$ -Synthons an eine Carbonylverbindung; für die Einführung von alkylsubstituierten Homo-enolat-Einheiten dürfte die Lösung wegen der Regioselektivitätsprobleme bei den Umlagerungen wenig attraktiv sein. 2-Methoxy-cyclopropyllithium **36** wurde von Corey et al.<sup>[31]</sup> bereits 1975 als spezielles Homo-enolat-Reagens genutzt.

### 4. Die offensive Strategie – der Allylanionen-Weg mit vielen Problemen

Die in Abschnitt 2 und 3 aufgeführten Reagentien bieten nur für die Stammverbindungen und für wenige Spezialfälle ansprechende Lösungen. Als ausbaufähiger erweist sich die „Allylanion-Strategie“, die zuerst – mit anderer Zielsetzung – von Biellmann et al.<sup>[32,33]</sup> und Corey et al.<sup>[34]</sup> sowie, im Hinblick auf Homo-enolat-Reagentien, seit 1972 von Ahlbrecht et al.<sup>[8a,35]</sup> untersucht wurde. Dabei wird die notwendige 1-Funktionalität offensiv zum Aufbau einer Allylmesomerie genutzt; bisweilen wird auch der Hetero-Substituent X (Schema 5 und 6) zur Stabilisierung des Al-



Schema 5. Allgemeiner Verlauf von Homoaldol-Reaktionen mit Allylmetall-Verbindungen. Stereochemische Aussagen sind an dieser Stelle nicht impliziert.

lylanions **39** herangezogen. Als Vorstufe dient in der Regel die Allylverbindung **37** (oder seltener das weniger acide Vinylisomer **38**<sup>[8a]</sup>), die mit starken Basen deprotoniert wird. Die Umsetzung von **39** mit einem Aldehyd oder ei-

nem Keton führt zu regioisomeren Addukten **40** und **41**. Das Isomer **40** liefert – sofern der Substituent X über ein elektronegatives Atom (O, N oder S) an die Kohlenstoffkette gebunden ist, bei der Hydrolyse das Homoaldol **42**, das mit dem tautomeren  $\gamma$ -Lactol **43** im Gleichgewicht steht. Falls das  $\gamma$ -Addukt **40** elektropositive Reste X enthält (z. B. Trialkylsilyl<sup>[36]</sup>, Diarylboryl<sup>[37]</sup>), ist ein Oxidationsschritt einzuschalten.

Weitere Oxidation der Aldehyd-Derivate **42** und **43** ergibt Säuren, die meistens als  $\gamma$ -Lactone **44** isoliert werden. Direktere – aber nicht immer zweckmäßigere – präparative Lösungen für Alkansäure-d<sup>3</sup>-Synthons bieten 1,1-bisheterosubstituierte Allylanionen **45** (Y = z. B. Phosphoryl, davon abgeleitete Gruppen und auch Cyan, Schema 6), denn die Hydrolyse der  $\gamma$ -Addukte **46** führt unmittelbar zur Säure **47** (Schema 5).

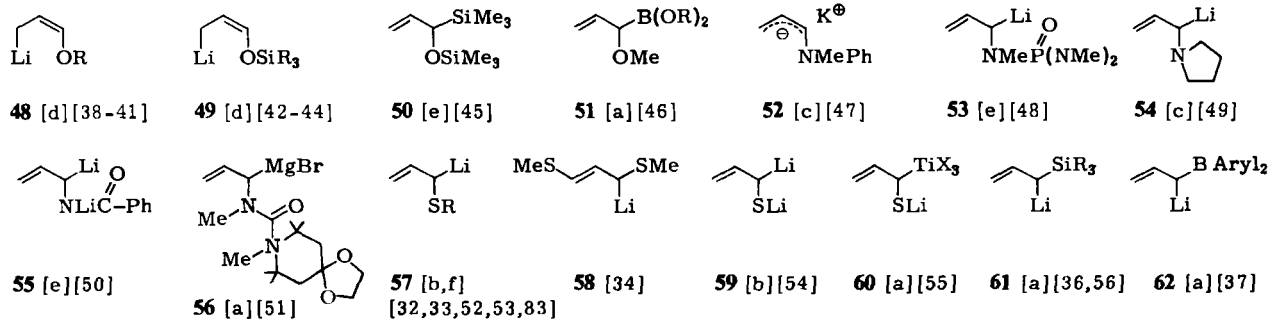
Allylanionen als Homo-enolat-Reagentien bringen jedoch auch neue Probleme mit sich.

**Stabilität und Anwendungsbreite:** Alkylgruppen als R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> insbesondere in den elektronenreichen  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Positionen der Anionen **39** setzen die Stabilität drastisch

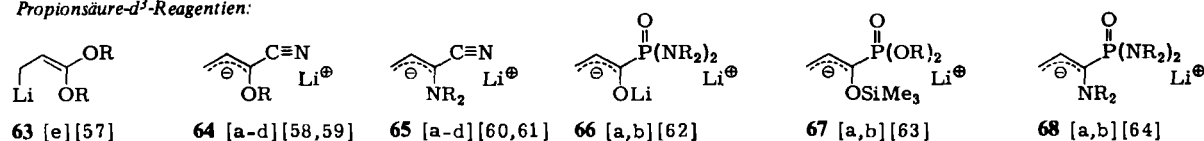
herab; d. h. Allylanionen werden mit zunehmendem Alkylierungsgrad schwieriger gebildet und zeigen dementsprechend steigende Zersetzungstendenz (Schema 7). Besonders 1-Oxyallylanionen neigen zu Umlagerungen, wie Wittig<sup>[78]</sup> und Brook-Umlagerungen<sup>[43–45, 79]</sup> sowie Acyl-<sup>[80]</sup> und Phosphoryl-Wanderungen<sup>[62]</sup> (Schema 8). Die Reversibilität der Brook-Umlagerung kann aber auch zur Bereitung von Anionen **49** in geringer Stationärkonzentration aus 1-Trialkylsilyl-2-alkenolaten<sup>[43–45]</sup> herangezogen werden. Elektronenziehende Gruppen R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> hingegen tragen zur Stabilisierung von Allylanionen des Typs **39** bei, und es verwundert daher nicht, daß viele der substituierten Homo-enolat-Reagentien Phenyl-, Vinyl- oder Carbonylgruppen enthalten (Schema 6).

**Regioselektivität:** Die Isomerenverhältnisse **40/41** ( $\gamma/\alpha$ -Addukt) der kinetisch gelenkten elektrophilen Substitution ambidenter Anionen<sup>[81]</sup> wie **39** werden in komplexer Weise von den Substituenten, vom Gegenion, vom Solvens und vom Elektrophil beeinflusst<sup>[81]</sup>. Sehr oft kehrt sich die Regioselektivität beim Wechsel von Alkylhalogeniden zu Carbonylverbindungen um. So werden lithiierte Propenyl-

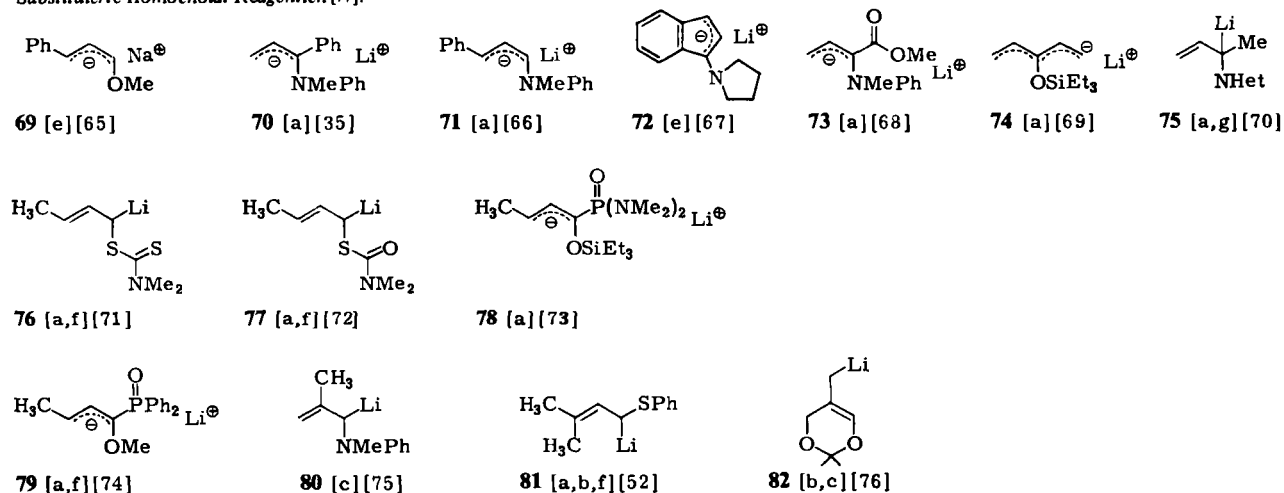
#### Propanal-d<sup>3</sup>-Reagentien:



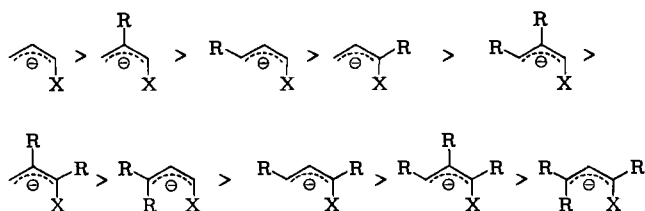
#### Propionsäure-d<sup>3</sup>-Reagentien:



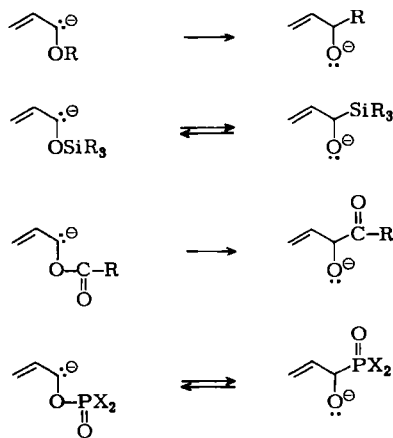
#### Substituierte Homo-enolat-Reagentien [77]:



Schema 6. Ausgewählte Homo-enolat-Reagentien auf der Basis von Allylanionen und ihre Regioselektivität (rs) bei der Carbonyladdition. Als Regioselektivität (rs) wird hier der Anteil des betreffenden Regioisomers (in %) bezeichnet. [a] Hohe  $\gamma$ -Regioselektivität, > 90% rs. [b] Mittlere  $\gamma$ -Selektivität, > 65% rs. [c] Keine  $\gamma$ -Selektivität, 60–40% rs. [d]  $\alpha$ -selektive Carbonyladdition. [e] Selektivität ist nicht bekannt. [f] Die Deblockierung der  $\gamma$ -Addukte ist nicht beschrieben. [g] NHet = 9-Carbazolyl.



Schema 7. Erschwerung der Deprotonierung von Allylverbindungen mit zunehmendem Alkylierungsgrad; X ist konstant; R = Alkyl (z. B. CH<sub>3</sub>).



Schema 8. Umlagerungen von 1-Oxyallylanionen.

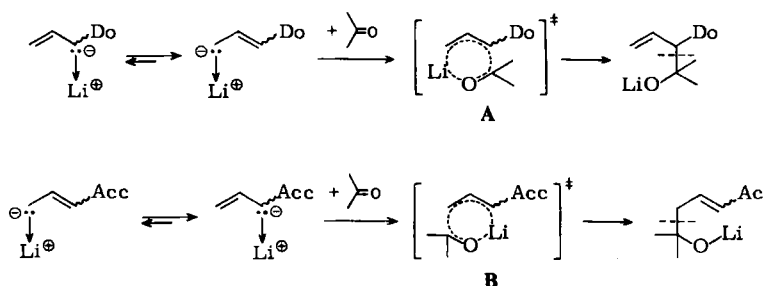
ether **48** oder **49**, die seit 1974 in den Arbeitskreisen von *Evans*<sup>[38]</sup>, *Schlosser*<sup>[39]</sup>, *Still*<sup>[42]</sup> und in mehreren anderen Gruppen<sup>[40, 41, 43–45]</sup> untersucht wurden, zwar  $\gamma$ -selektiv alkyliert, aber  $\alpha$ -selektiv hydroxyalkyliert; die Tendenz wird durch den Metallaustausch<sup>[38, 41, 42]</sup> mit Magnesiumbromid, Zinkchlorid oder Diethylaluminiumchlorid<sup>[82]</sup> noch verstärkt. Für entsprechende metallierte Thioether **57** hingegen trifft das Umgekehrte zu<sup>[32, 33, 41, 53, 83]</sup>. Da die vom Substituenten R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> in **39** ausgehende Störung des Allylsystems in der Größenordnung von derjenigen des Substituenten X liegt, sind an den „Stammverbindungen“ (R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> = H) ermittelte Regioselektivitäten selten auf substituierte Derivate übertragbar. Als Faustregel, die sich von vielen Ausnahmen nicht beirren läßt (sterische Gegebenheiten, Einflüsse des Solvens und Bindungszustand des Kations werden außer acht gelassen), kann gelten:

Die Einführung von Donor-Substituenten<sup>[81]</sup> (dazu werden auch Alkylgruppen gerechnet) in „Allylanionen“, M = Li, verschiebt den Carbonylgriff in Richtung auf  $\alpha$ -Selektivität, die von Acceptor-Substituenten dagegen in Richtung auf  $\gamma$ -Selektivität (Schema 9). Bei Alkylierungen und Silylierungen kehren sich die Einflüsse um<sup>[81]</sup>.

Die Regeln über die Selektivität der Carbonyladdition treffen am besten für wenig stabilisierte Allylverbindungen im unpolaren Medium zu, weil dann die Bildung von engen Ionenpaaren besonders ausgeprägt ist (Schema 9).

Hoch  $\gamma$ -selektive Carbonyladditionen (Schema 6) z. B. zeigen das Pentadienyl-Derivat **74** von *Oppolzer* et al.<sup>[69]</sup>, die 1-Phenyl-Verbindung **70** von *Ahlbrecht* et al.<sup>[8a, 35]</sup>, das

3-Methyl-Phosphamid **78** von *Evans* et al.<sup>[73]</sup> sowie das Prenyl-Derivat **81**<sup>[52]</sup>. Die von der Anionen-Polarisierung<sup>[81]</sup> bestimmte Ionenpaarung kann aber durch gut komplexierende Liganden und darauf ansprechende Kationen (Chelatbildung) außer Kraft gesetzt werden; das von *Seebach* et al.<sup>[51]</sup> beschriebene Magnesium-Harnstoff-Derivat **56** wird mit hoher  $\gamma$ -Selektivität hydroxyalkyliert.



Schema 9. Modellvorstellung zur Steuerung der Regiochemie der Carbonyladdition durch die Position des Gegenions. Do = Donor-, Acc = Acceptor-Substituent. A, B: Übergangszustände.

**Deblockierung:** Unter den Reagentien in Schema 6 zeichnen sich 1-thiosubstituierte Allylverbindungen der Typen **57**, **76** und **77** durch die beste Substituentenverträglichkeit aus, doch ist die schonende Deblockierung der resultierenden Thioenol-Derivate vom Typ **40** (X = SR') schwierig oder gar bisher nicht möglich<sup>[84]</sup>. So erfordert die Methanolyse des Cyclopentanon-Addukts **83** zum Spiroacetal **84** den Zusatz von Quecksilber(II)-chlorid im Molverhältnis 1 : 3<sup>[55b]</sup>. Die säurekatalysierte Hydrolyse<sup>[8a]</sup> von Enaminen (X = NR<sub>2</sub> in **40**) und von Enolethern<sup>[84]</sup> (X = OR in **40**) zu Aldehyden und Ketonen ist hingegen im allgemeinen leicht möglich.



## 5. Die Lösung: Metallierte Allylcarbamate

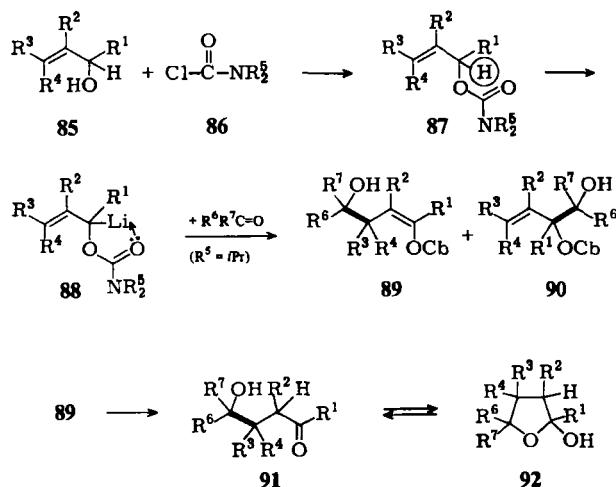
Aus den geschilderten Problemen ergeben sich zugleich die Forderungen an eine neue Klasse von allgemeiner einsetzbaren Reagentien für die Homoaldol-Reaktion:

- Verlässliche, vom Substituentenmuster unabhängige  $\gamma$ -Selektivität der Carbonyladdition
- allgemeiner, einfacher Zugang
- milde, selektive Deblockierung der Addukte
- Option auf stereoselektive Versionen.

Als wir 1979 mit unseren Überlegungen begannen<sup>[85]</sup>, war kein Reagentientyp bekannt, der allen Ansprüchen standhielt, doch der Boden für eine befriedigende Lösung war bereitet. A. I. Meyers, Beak und viele andere hatten die Bedeutung des lange bekannten<sup>[86]</sup> „Chelateffekts“<sup>[87]</sup> für die gerichtete Lithiierung ins Bewußtsein gebracht; die Untersuchungen von R. W. Hoffmann<sup>[88a]</sup> an Allylboranen machten deutlich, daß im unpolaren Medium die Regiochemie der Carbonyladdition weitgehend von der Position des „Kations“ gesteuert wird (es lenkt die eintretende Carbonylgruppe im pericyclischen Prozeß unter Allylinversion

in die  $\gamma$ -Stellung). Der Ablauf gleicht dem der isoelektronischen Aldol-Addition<sup>[1]</sup>, und damit ist einheitliche Prochiralität des Edukts **39** der Schlüssel für hohe Diastereoselektivität.

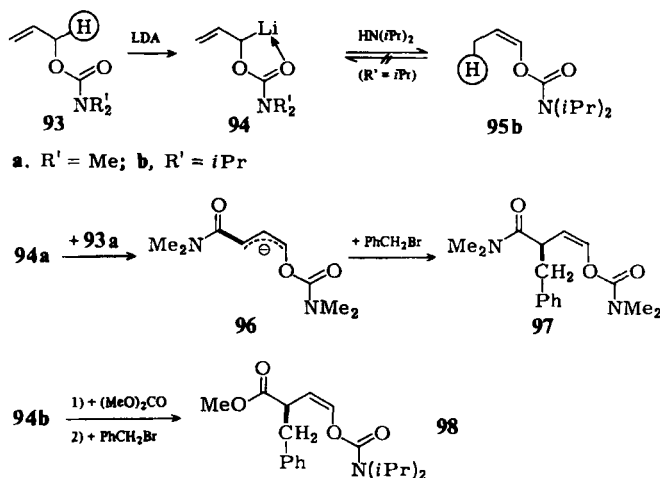
Die Folgerung: Das „Kation“ in der Allylmetall-Verbindung **39** soll sicher in der 1-Position lokalisiert sein (siehe **39B**). Die Gruppe X muß also aktiv eingreifen und das Kation dort festhalten. „Zugaben“ wären erhöhte thermodynamische Stabilität der Spezies **39** und hohe kinetische Acidität der Vorstufe **37**, denn die Wechselwirkung des Restes X mit dem Kation sollte bereits den Übergangszustand der Deprotonierung energetisch senken; beides sind Voraussetzungen für große Anwendungsbreite. Welche Gruppe X kann das alles leisten? Da wir uns mit metallierten Thiocarbamidsäureestern<sup>[72, 89]</sup> (z. B. des Typs **77**) beschäftigt hatten, erschienen uns *N,N*-Dialkylcarbamoxy-Gruppen als erfolgversprechende Kandidaten (Schema 10). Carbamidsäure-2-alkenylester **87** sind einfach und allgemein zugänglich, und zwar aus den Allylkoholen **85** und den Chloriden **86** unter Einwirkung von Pyridin<sup>[90]</sup> oder anderen Basen<sup>[91, 72b]</sup>; dabei bleiben Regio- und Stereochemie des Edukts unangetastet<sup>[92]</sup>. Da die  $\gamma$ -Addition von Aldehyden und Ketonen an die Lithiumverbindung **88** zu Enolestern **89** führt, erwartet man bei der solvolytischen Deblockierung zu Homoaldolen **91** keine Probleme.



Schema 10. Homoaldol-Reaktion mit Allylcarbamat. Umsetzung **87**  $\rightarrow$  **88** mit *n*-Butyllithium/Tetramethylethyldiamin (TMEDA) in Tetrahydrofuran (THF)/Hexan,  $-78^\circ\text{C}$  (Standardbedingungen). Cb = *N,N*-Dialkylcarbamoxy; wenn nichts anderes angegeben, ist Cb = C(O)-N(*i*Pr)<sub>2</sub>.

Zur ersten Prüfung wurde *N,N*-Dimethylcarbaminsäureallylester **93a** mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in THF/Hexan bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und zum Nachweis etwa entstandener Anionen mit Benzylbromid versetzt. Man isolierte mit 40% Ausbeute (bezogen auf LDA) das (*Z*)-konfigurierte 3-Butensäureamid **97**<sup>[93, 72b]</sup>. Damit war gesichert, daß die Allyllithium-Verbindung **94a** zwar intermediär auftritt, jedoch rasch mit dem Ester **93a** unter Übertragung der Dimethylcarbamoxygruppe und erneuter Deprotonierung zum vinylogenen Amidolat **96** reagiert, welches schließlich (in  $\alpha$ -Stellung zum Acceptor-Substituenten<sup>[81]</sup>) benzyliert wird (Schema 11).

Diese „Selbstkondensation“ wird durch sperrige *N*-Substituenten verlangsamt; das *N,N*-Diisopropyl-Derivat **93b** isomerisiert unter den genannten Bedingungen<sup>[93, 72b]</sup> lediglich zum (*Z*)-1-Propenylcarbamat **95b**; das intermediäre Anion **94b** wird in situ mit Dimethylcarbonat (welches unterhalb von  $-70^\circ\text{C}$  gegenüber LDA inert ist!) abgefangen und ergibt nach Benzylierung (neben geringen Mengen des  $\alpha$ -Addukts) den (*Z*)-Butensäureester **98**. Das Verfahren bietet somit einen einfachen und flexiblen Zugang zu maskierten 4-Oxoestern<sup>[93]</sup>.



Schema 11. In-situ-Erzeugung und Abfangen von Lithiumverbindungen **94**.

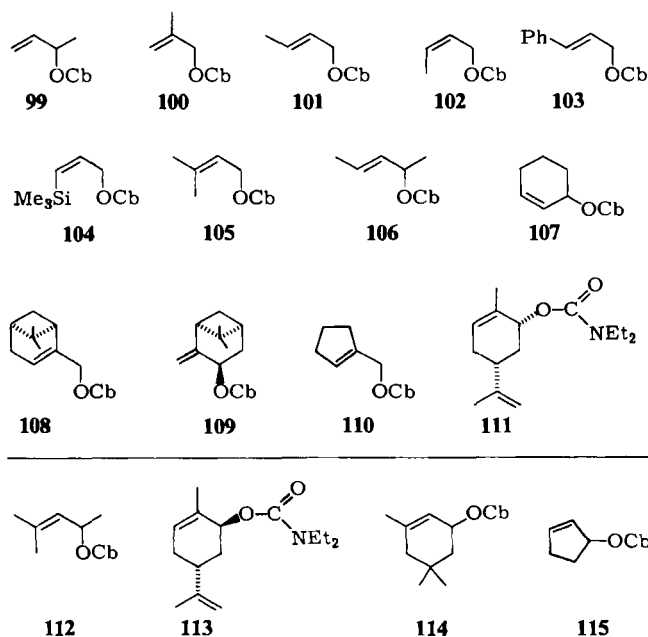
Die Basizität von LDA reicht demnach zwar zur Erzeugung von **94b** in geringen Konzentrationen aus, doch wird dieses bei Abwesenheit eines reaktiveren Elektrophils durch Diisopropylamin irreversibel zum stabileren Enolcarbamat **95b** protoniert. Der Energieunterschied  $\Delta G_0$  der Isomere **93b** und **95b** wird nach Hine et al.<sup>[94]</sup> auf etwa 3 kcal/mol geschätzt, was (bei  $-78^\circ\text{C}$ )  $< 3$  pK<sub>a</sub>-Einheiten entspricht. Somit dürfte die Ionenpaaracidität des Allylcarbamat **93b** (in THF) geringfügig unter der von Diisopropylamin (pK<sub>a</sub>  $\approx 36$ )<sup>[95]</sup> liegen.

Am günstigsten zur vollständigen Deprotonierung der *N,N*-Diisopropylcarbamate **87** (*R*<sup>5</sup> = *i*Pr) erweist sich *n*-Butyllithium in Gegenwart des Komplexbildners Tetramethylethyldiamin (Molverhältnis 1:1.0 bis 1.1)<sup>[96]</sup> in Ether/Hexan-Mischungen oder in reinen Kohlenwasserstoffen bei  $-78$  bis  $-70^\circ\text{C}$ . Produkte der Addition von Butyllithium an die sterisch abgeblockte Carbonylgruppe sind nicht zu finden.

Wie durch Silylierung nachgewiesen wurde<sup>[72b]</sup> (vgl. auch Schema 14), beträgt der Lithierungsgrad bei der „Stammverbindung“ **93b** bereits nach 5 min mindestens 88%. Die Einführung einer Methylgruppe in die  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Position zu den Carbamaten **99**–**102** (Schema 12) setzt deren kinetische Acidität nur geringfügig herab (vollständige Lithierung in  $t = 15$ – $30$  min<sup>[72b]</sup>). Selbst zwei Alkylgruppen in beliebiger Anordnung verträgt das System ohne Schwierigkeiten, wie die Carbamate **105** ( $t = 30$  min) und **106** (3.5 h) belegen. Die Grenze der Metallierbarkeit ist beim 1,3,3-Trimethyl-Derivat **112** überschritten: Es erweist sich gegenüber *n*-Butyllithium als inert<sup>[97]</sup>. Die Allyleinheit darf auch Teil eines Sechsrings sein (wie in **107** und **111**), oder Teile davon können im Fünf- oder Sechsring einge-

schlossen sein (wie **108–110**,  $t = 3\text{--}5\text{ h}$ )<sup>[97]</sup>; andere Ringgrößen haben wir noch nicht geprüft. Überraschenderweise ließen sich das 2-Cyclopentenyl- **115** und das *trans*-*p*-Menthadienylcarbamate **113** unter Standardbedingungen nicht lithieren<sup>[97]</sup>. Möglicherweise senken konformative Effekte die kinetische Acidität dieser Carbamate, indem die aufzulösende CH-Bindung sich hier in einem ungünstigen „Diederwinkel“ zum  $\pi$ -System anordnet.

Ein 3-Phenylrest steigert erwartungsgemäß die Acidität beträchtlich: **103** wird bereits durch LDA bei  $-78^\circ\text{C}$  in weniger als 1 min vollständig deprotoniert<sup>[72b]</sup>. Die Untersuchung heterosubstituierter Verbindungen, z. B. des 3-Triethylsilyl-Derivats **104**, wurde erst begonnen<sup>[98]</sup>.

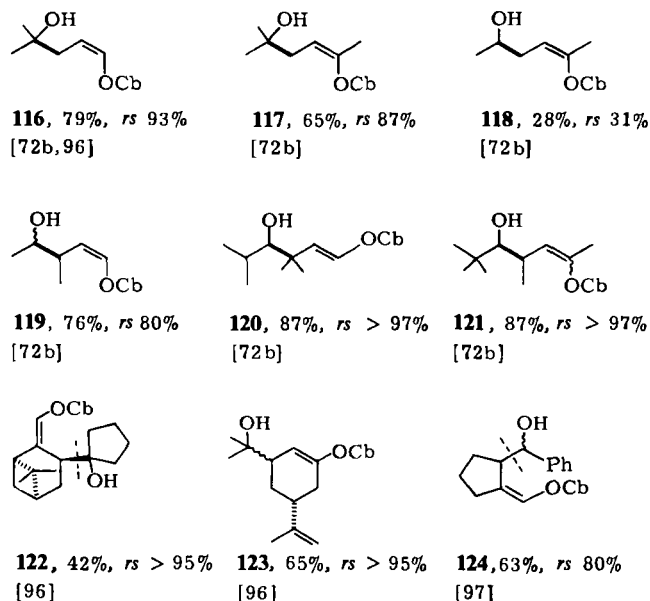


Schema 12. Grenzen der Lithiierung von 2-Alkenylcarbamaten **87** unter Standardbedingungen (siehe Text). **112–115** werden nicht lithiert.

Insgesamt bietet die Lithiierung von Allylcarbamaten einen allgemeineren Zugang zu 1-Oxyallylanionen mit bisher unerreichter Strukturvielfalt – und damit zu potentiellen Homoenolat-Reagentien.

Die Umsetzung<sup>[96, 72b]</sup> von Lösungen der Allyllithium-Verbindungen vom Typ **88** mit Aldehyden oder Ketonen verläuft bei  $-78^\circ\text{C}$  rasch und führt überwiegend zu  $\gamma$ -Hydroxyenolcarbamaten **89** mit wechselnden Anteilen der  $\alpha$ -Addukte **90** (Schema 10); einige repräsentative Beispiele, die zugleich die Grenzen der Lithium-Varianten aufzeigen, gibt Schema 13.

Die  $\gamma$ -Selektivität der Carbonyladdition steigt mit zunehmender 3- und verringerter 1-Substitution im Allyl-anion **88** sowie mit abnehmender Carbonylaktivität des Reaktionspartners; Ketone sind besser als Aldehyde. Beide Faktoren begünstigen einen cyclischen Übergangszustand des Typs **B** (Schema 9) und benachteiligen andere Möglichkeiten. Der zweite Parameter ist der gewichtigere: Die Additionen des Allyl- **93b** und des 1-Methylallyl-Derivats **99** an Aceton zu **116** bzw. **117** verlaufen mit ähnlichen Regioselektivitäten<sup>[72b]</sup> (Schema 13), während der Austausch von Aceton gegen Acetaldehyd bei **118** den Verlust der  $\gamma$ -Selektivität zur Folge hat<sup>[99]</sup>.



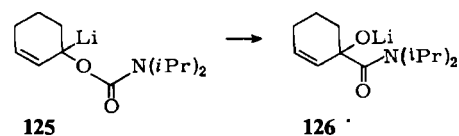
Schema 13. Beispiele zur Addition von **88** an Aldehyde und Ketone. Angegeben sind die Ausbeute und die Regioselektivität. Bei **116–124** bezieht sich %  $rs$  auf den Anteil des  $\gamma$ -Addukts in der Mischung der Regioisomere.

## 6. Struktur und Eigenschaften lithierter Carbamate

Bisher liegt zwar keine Röntgen-Strukturanalyse vor, doch ermöglicht das Reaktionsverhalten fundierte Spekulationen über die Strukturen der Lithiumverbindungen **88**.

a) Die Lithiierung der Ester **87** gelingt nur bei Anwesenheit eines zweizähligen Komplexbildners wie TMEDA im Molverhältnis  $1 : \geq 1$ ; dann aber verläuft sie selbst in Kohlenwasserstoffen als Solvens rasch<sup>[100]</sup>.

b) Die Lithiumverbindungen **88** sind in unpolaren Solventen mindestens unterhalb von  $-70^\circ\text{C}$  persistent, in Donor-Lösungsmitteln (wie THF oder 1,2-Dimethoxyethan) oder beim Austausch von Lithium gegen Kalium lagern sie sich aber in Salze von  $\alpha$ -Hydroxyamiden wie **126** um<sup>[97]</sup>.

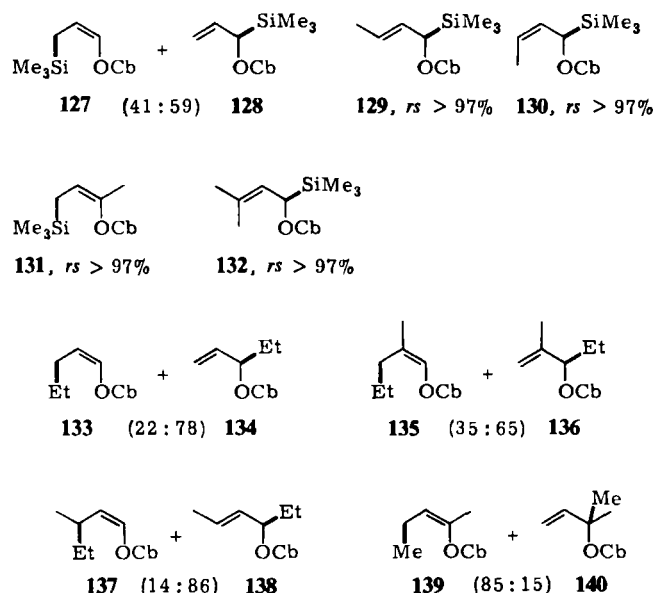


c) Sofern das Allylsystem **88** keinen 3-*cis*-Substituenten enthält oder das Gerüst dem Produkt die (1*E*)-Konfiguration aufzwingt (z. B. in Cycloalkenyl-Derivaten wie **125**), bildet sich bei der  $\gamma$ -Substitution – unabhängig vom Elektrophil – im Edukt eine (1*Z*)-Doppelbindung (Schema 13 und 14); in der reagierenden Spezies **88** nimmt also die Carbamoyloxygruppe bevorzugt die *endo*-Position ein.

d) Die 2,3-Bindung in den lithiierten (*E*)- und (*Z*)-2-Butenyl-Derivaten **101** und **102** ist bei  $-70^\circ\text{C}$  torsionsstabil<sup>[98, 101, 102]</sup>, denn Metallierung und Silylierung (Schema 14) verlaufen „stereodefensiv“<sup>[103]</sup>.

e) Die Carbonyladdition zeigt hohe  $\gamma$ -Präferenz; durch zunehmende  $\gamma$ -Substitution des Allylteils wird sie noch verstärkt.

f) Die Regiochemie der Alkylierung und Silylierung (Schema 14) wird weitgehend von der Position vorhandener Alkylgruppen beherrscht; die Carbamoyloxygruppe hat nur geringen Einfluß<sup>[72b, 104]</sup>.



Schema 14. Regio- und *cis/trans*-Selektivität der Silylierung [72b] und Alkylierung [104] einiger Lithiumverbindungen **88**. In der *cis/trans*-Isomerenmischung beträgt der Anteil von **127**, **129**, **130**, **131**, **133**, **135** und **137**–**139** jeweils mehr als 97%.

Somit weisen die Spezies **88** sowohl typische Eigenschaften von Allylanionen<sup>[102, 105]</sup> als auch von kovalenten Allylmetall-Verbindungen auf<sup>[88]</sup>. Damit werden sie wohl am besten als enge Ionenpaare beschrieben (Abb. 1; für **94b** formuliert). Das Lithium wird darin von der Carbamoyloxygruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom über der  $\pi$ -Ebene festgehalten<sup>[106]</sup>; zwei weitere Koordinationsstellen des Kations werden durch das Diamin TMEDA abgesättigt.

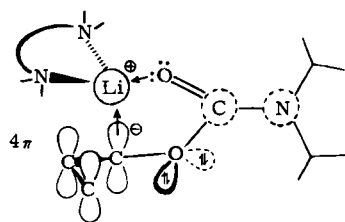
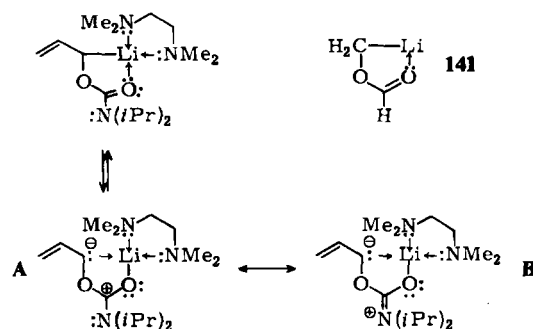


Abb. 1. Vermutete Struktur der Carbamoyloxyallyllithium-Verbindung **94b**. TMEDA (Typ **88**) [96], vgl. Schema 15.

Die günstige Chelatbildung sollte über den Entropieanteil hinaus zur Stabilisierung von **88** beitragen, indem die Wechselwirkung des Kations mit der Oxogruppe die Akzeptorkraft der Carbamoyloxygruppe gemäß den Grenzformeln **A** und **B** verstärkt (Schema 15, „induzierte Dipolstabilisierung“)<sup>[107, 108]</sup>. Ab-initio-SCF-Rechnungen von Houk, Beak und Schleyer<sup>[109]</sup> an (Lithiomethyl)formiat **141** unterstreichen die Bedeutung dieses Faktors.

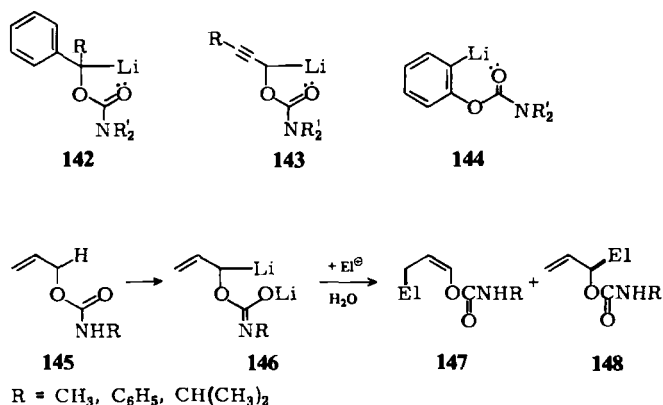
Die Komplexierungstendenz der Carbamoyloxygruppe ist auch die Ursache für die hohe kinetische Acidität der Carbamidsäureester **87**. Nach Befunden von Beak et al.<sup>[110]</sup>

und von A. I. Meyers et al.<sup>[111]</sup> an ähnlichen Fällen ist zu vermuten, daß sich im vorgelagerten Gleichgewicht ein Komplex aus dem Substrat **87**, *n*-Butyllithium und TMEDA bildet; er stellt die Weichen für eine rasche Deprotonierung.



Schema 15. Induzierte Dipolstabilisierung am Beispiel von **94b** · TMEDA (vgl. Abb. 1).

Die aktivierende und stabilisierende Wirkung von *N,N*-Dialkylcarbamoyloxygruppen bewährt sich auch bei der Erzeugung entsprechender  $\alpha$ -Oxy-benzyl<sup>[93, 112]</sup> und 1-Oxy-alkynyllithium-Verbindungen<sup>[113]</sup> der Typen **142** bzw. **143** sowie bei der *ortho*-Lithiierung von Arylcarbamaten zu **144**, wie Snieckus et al.<sup>[114]</sup> kürzlich nachwiesen (Schema 16).



Schema 16. Andere lithiierte Carbamidsäureester.

*N*-Phenyl- oder *N*-Alkyl-carbamidsäureallylester **145** (hergestellt aus Allylalkohol und Isocyanaten) werden durch *n*-Butyllithium doppelt zu den Dilithium-Derivaten **146** deprotoniert<sup>[115]</sup>. Darin ist die Carbonylgruppe durch Mesomerie („elektronisch“) ausreichend vor nucleophilem Angriff geschützt; es genügen hier „kleine“ *N*-Substituenten. Die anschließende Alkylierung, Silylierung oder Sulfonylierung liefert mit 65 bis 97% *rs* (*Z*)-konfigurierte Enolcarbamate **147** neben den  $\alpha$ -Addukten **148**. Leider erzielten wir bisher nur mit der „Stammverbindung“ befriedigende Ergebnisse<sup>[104]</sup>. Daß **146** bessere  $\gamma$ -Selektivität der Alkylierung und Silylierung als **94b** (Schema 11) aufweist, ist nach Gompper und Wagner<sup>[81]</sup> mit einer verstärkten Donorkraft der Oxygruppe zu erklären; diese aber vermindert zugleich die Stabilität des Allylanions.



## 7. Diastereoselektive Homoaldol-Reaktionen

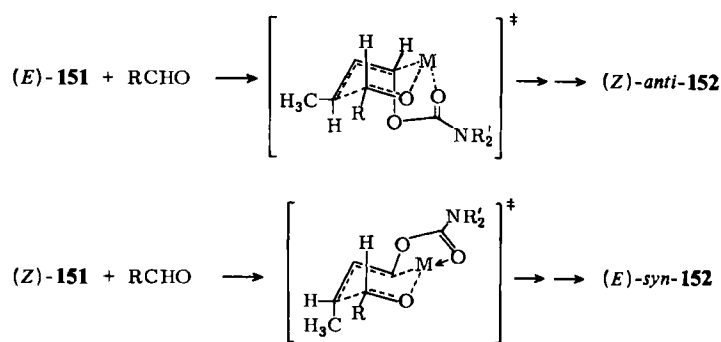
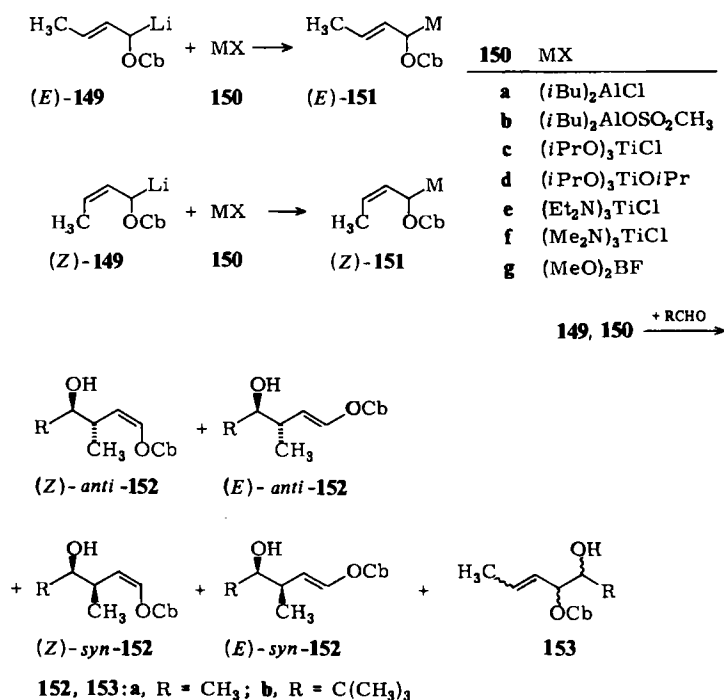
### 7.1. Metallaustausch – der Schlüssel zu hoher Regio- und Diastereoselektivität

Allylmetall-Verbindungen mit kovalenter Metall-Kohlenstoff-Bindung zeigen bei der Aldehyd-Addition beachtliche Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten<sup>[88]</sup>. Die stereochemischen Ergebnisse lassen sich dort, wo die Konfigurationen von Edukten und Produkten eindeutig korreliert wurden<sup>[88a]</sup>, am besten mit dem Zimmerman-Traxler-Modell<sup>[116,117]</sup> deuten. Darin wird angenommen, daß die Addition sechsgliedrige, sesselähnliche Übergangszustände durchläuft und daß für deren Energieinhalte qualitativ die gleichen Regeln gelten wie für substituierte Cyclohexane. Das heißt, während dem Substituenten an C-3 die Lage durch die Konfiguration des Allylteils zugewiesen wird<sup>[118]</sup>, strebt der vom Aldehyd eingebrachte Alkylrest eine (pseudo)äquatoriale Position an. Somit sollten (wie auch für andere Allylmetall-Verbindungen gültig<sup>[88]</sup>) (2*E*)-Carbamate **151** im *lk*-Prozeß<sup>[5]</sup> bevorzugt *anti*-Addukte **152**<sup>[4]</sup>, (2*Z*)-Carbamate hingegen im *ul*-Prozeß die *syn*-Diastereomere **152** liefern, jeweils in racemischer Form<sup>[119]</sup> (Schema 17). Wie sich zeigte, ist der Energieunterschied zwischen den konkurrierenden diastereomeren Übergangszuständen für die Lithiumverbindungen (*E*)- und (*Z*)-**149** unzureichend<sup>[72b,96]</sup> (Tabelle 1). Es lag daher nahe, sie durch Metallaustausch zu „veredeln“.

Welches ist das geeignete „Kation“? Es soll im Tausch gegen Lithium verlässlich und unabhängig vom Substitutionsmuster die 1-Stellung besetzen – also auf eine Komplexierung durch die Carbamoyloxygruppe gut ansprechen. Ferner soll das Metall im Hinblick auf hohe Diastereoselektivität möglichst große, starr orientierte Liganden enthalten<sup>[1]</sup>. Um die einheitliche Prochiralität der Edukte zu gewährleisten, darf der Metallaustausch die Geometrie der 2,3-Bindung in **149** entweder nicht antasten (stereodefensive Strategie<sup>[103]</sup>) oder – wenn er schon die Einstellung des Gleichgewichts bewirkt – soll dies rasch und vollständig in eine Richtung führen (stereokonvergente Strategie<sup>[103]</sup>).

Die Wahl fiel auf Di(isobutyl)aluminium-Derivate (ein Befund von *Still* et al.<sup>[120]</sup> deutete auf konfigurative Stabilität von (*Z*)-2-Butenylaluminium) und insbesondere auf Titan(IV)-Reagentien, welche durch Arbeiten von *Reetz*<sup>[121]</sup> und von *Seebach*<sup>[122]</sup> in den Blickpunkt getreten waren.

Man versetzte die Lösungen der Lithiumverbindungen (*E*)- oder (*Z*)-**149** unterhalb von  $-70^{\circ}\text{C}$  mit mindestens äquimolaren Mengen der Metallreagentien **150** und ließ die Allylmetall-Verbindungen **151** bei dieser Temperatur<sup>[123]</sup> mit Acetaldehyd oder 2,2-Dimethylpropanal zu den Addukten **152a, b** und **153a, b** reagieren<sup>[124,125,100,101]</sup>. Die Mengenverhältnisse der Regio- und Diastereomere wurden in der Regel kapillargaschromatographisch bestimmt (Tabelle 1).



Schema 17. Stereochemie der Addition von metallierten (*E*)- und (*Z*)-2-Butenylcarbamaten an Aldehyde<sup>[119]</sup>.

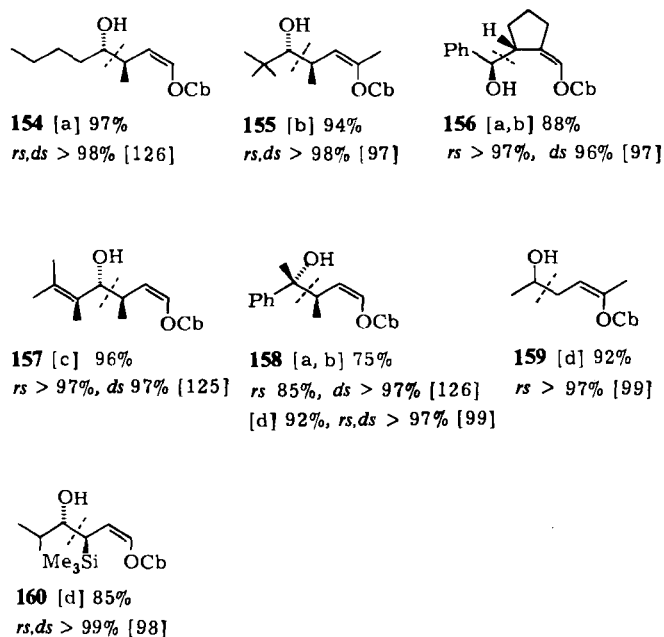
Tabelle 1. Ausbeuten, Diastereo- und Regioselektivitäten der Addition von metallierten Butenylcarbamaten **149** und **151** (= **149** + MX) an Acetaldehyd und 2,2-Dimethylpropanal.

Allyl-verb.	MX <b>150</b>	R in RCH=O	Ausb. [%] [a]	<b>152</b> : <b>153</b> γ : α	<b>152</b> , rel. Ausb. [%] Z-anti : E-anti : Z-syn : E-syn			
( <i>E</i> )- <b>149</b>		Me	76	80 : 20	55	0	45	0
( <i>E</i> )- <b>149</b>	( <i>i</i> Bu) <sub>2</sub> AlCl <b>150a</b>	Me	88	91 : 9	13	78	<1	8
( <i>E</i> )- <b>149</b>	(Et <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> TiCl <b>150e</b>	Me	92	99 : <1	97	0	3	0
( <i>E</i> )- <b>149</b>		<i>t</i> Bu	80	84 : 16	85	0	15	0
( <i>E</i> )- <b>149</b>	(Et <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> TiCl <b>150e</b>	<i>t</i> Bu	96	99 : <1	99.8	0	0.2	0
( <i>E</i> )- <b>149</b>	(MeO) <sub>2</sub> BF <b>150g</b>	<i>t</i> Bu	89	77 : 23	41	18	4	37
( <i>Z</i> )- <b>149</b>		Me	73	83 : 17	12	12	18	58
( <i>Z</i> )- <b>149</b>	( <i>i</i> Bu) <sub>2</sub> AlOMs <b>150b</b>	Me	88	99 : <1	2	8	3	87
( <i>Z</i> )- <b>149</b>		<i>t</i> Bu	78	85 : 15	11	18	12	59
( <i>Z</i> )- <b>149</b>	(Me <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> TiCl <b>150f</b>	<i>t</i> Bu	92	99 : <1	60	20	9	11
( <i>Z</i> )- <b>149</b>	(MeO) <sub>2</sub> BF <b>150g</b>	<i>t</i> Bu	87	75 : 25	28	12	8	52

[a] Ausbeute an **152** + **153**.

Die mit den Lithium-Derivaten (*E*)- und (*Z*)-**149** erzielten *anti*/*syn*-Selektivitäten liegen in ähnlicher Größenordnung, wie sie Hayashi et al.<sup>[71a]</sup> mit Butenyldithiocarbamat-**76** und wie wir<sup>[72a,b]</sup> sie mit entsprechenden *S*-Butenyldithiocarbamat-**77** beobachteten, doch bewirkt der Wechsel von *S*- zu *O*-Estern eine starke Verschiebung zugunsten der (*Z*)-Isomere.

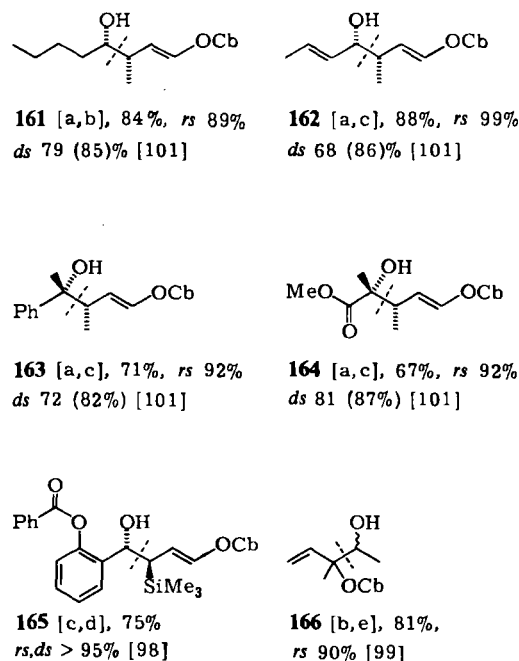
Mit titantierten (*E*)-2-Alkenylcarbamaten entstehen praktisch ausschließlich die (*Z*)-*anti*-Addukte<sup>[125,126]</sup> (vgl. auch Schema 18). Meistens werden bereits nach dem Metallaustausch mit dem leicht zugänglichen<sup>[121,122]</sup> Tri(isopropoxy)titanchlorid **150c** oder auch mit Tetra(isopropoxy)titan<sup>[127]</sup> **150d** sehr gute (*Z*)-*anti*-Selektivitäten erzielt. Die stärker „oxophilen“<sup>[121]</sup> Tris(dialkylamino)titan-Derivate<sup>[128]</sup> **150e, f** sind bezüglich der Regioselektivität überlegen, wenn der Metallrest „contrasterisch“ in die höher substituierte Position gezwungen werden muß oder aber Ketone die Reaktionspartner sind (vgl. **159**, **158**, Schema 18). Selbst prochirale Ketone wie Acetophenon<sup>[129]</sup> werden hochdiastereoselektiv addiert<sup>[126]</sup>. Nach den bisherigen Befunden versagen die Titanvarianten mit 3-*endo*-substituierten und (1*E*)-konfigurierten Lithiumverbindungen<sup>[97,100]</sup> wie (*Z*)-**149**; die Gründe sind noch unklar<sup>[130]</sup>.



Schema 18. Selektivitäten [119] und Ausbeuten nach dem Metallaustausch mit Titan-Reagentien. [a] Mit  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ , **150c**. [b] Mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , **150d**. [c] Mit  $\text{ClTi}(\text{NEt}_2)_3$ , **150e**. [d] Mit  $\text{ClTi}(\text{NMe}_2)_3$ , **150f**. Als Diastereoselektivität (*ds*) wird hier der Anteil des betreffenden Diastereomers (in %) bezeichnet.

Nach dem Kationenaustausch in (*E*)-**149** mit Diisobutylaluminiumchlorid **150a** oder -methansulfonat **150b** herrschen bei der Aldehydaddition die (*E*)-*anti*-Addukte **152** vor<sup>[124]</sup>; (*E*)-*syn*-Addukte **152** fallen mit (*Z*)-konfigurierten Aluminium-Derivaten<sup>[101]</sup> (gewonnen aus (*Z*)-**149**) an, doch sind Regio- und Diastereoselektivität in beiden Fällen geringer (Tabelle 1 und Schema 19). Dabei erweist sich der Austausch mit dem Mesylat **150b** (frisch hergestellt aus dem Hydrid und Methansulfonsäure) dem mit käufli-

chem Chlorid **150a** als überlegen<sup>[101,131]</sup>. Wie das Addukt **164** von Brenztraubensäure-methylester belegt, differenzieren die Aluminium-Reagentien gut zwischen Ester- und Ketogruppen. Allerdings sprechen Dialkylaluminiumgruppen offenbar stärker auf die sterische Situation als auf die Komplexierung durch den Carbamoyloxyrest an; daher kann unter ungünstigen Voraussetzungen (vgl. **166**) die  $\gamma$ -Selektivität der Aluminium-Varianten verloren gehen<sup>[97,99]</sup>.



Schema 19. Selektivitäten [119] und Ausbeuten nach Aluminiumaustausch. [a] Edukt: (*Z*)-**149**. [b] Austausch mit dem Chlorid **150a**. [c] Austausch mit dem Mesylat **150b**. [d] Edukt: **104**. [e] Edukt: **99**. In Klammern: gesamte *anti*- oder *syn*-Diastereoselektivität unter Einbeziehung der (*Z*)-Derivate.

In orientierenden Versuchen versagten mehrere Bor-Reagentien wie **150g**<sup>[132]</sup>; Reaktivität, Regioselektivität und Diastereoselektivität stellten sich als mangelhaft heraus<sup>[100]</sup>.

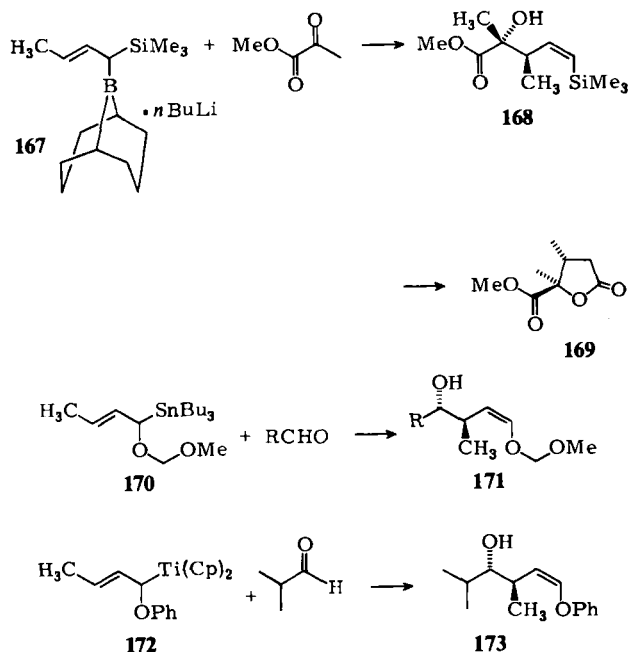
## 7.2. Andere *anti*-diastereoselektive Homoaldol-Reaktionen

Einige weitere Methoden zur *anti*-diastereoselektiven Homoaldol-Reaktion mit 1-heterosubstituierten (*E*)-Butenylmetall-Verbindungen sind im Verlauf unserer Arbeiten bekannt geworden (Schema 20):

Y. Yamamoto et al.<sup>[133]</sup> addierten das Boran **167** (als „at“-Komplex mit *n*-Butyllithium) an Brenztraubensäure-methylester zum (*Z*)-*anti*-Silan **168**, das in drei weiteren Stufen (Ausbeute 70%) zu ( $\pm$ )-*cis*-Crobarbatsäure-methylester **169** umgeformt wurde. Die niedrige  $\gamma$ -Selektivität (63% *rs*) sowie die aufwendige Herstellung<sup>[134]</sup> von **167** lassen die Methode auf dem gegenwärtigen Stand als wenig attraktiv erscheinen.

Thomas und Pratt<sup>[135a]</sup> nutzten das Stannan **170**, welches aus Crotonaldehyd, Tributylstannyllithium und (Chlorme-

thyl)methylether gewonnen wird, als Butanal-d<sup>3</sup>-Reagens. Es reagiert mit Aldehyden beim Erhitzen auf 140°C unter hoher *anti*-Selektivität zu (*Z*)-Enolethern **171**. Allerdings wurden nur Ausbeuten von maximal 40% (bezogen auf **170**) erzielt.



Schema 20. *anti*-selektive Homoaldol-Reaktionen [119]. Cp = Cyclopentadienyl.

Sato et al.<sup>[136]</sup> beobachteten, daß der aus lithiiertem (*E*)-Butenylphenylether erzeugte Bis(cyclopentadienyl)titan(III)-Komplex **172** mit 2-Methylpropanal unter ausgezeichneter (*Z*)-*anti*-Selektivität zum Enolether **173** reagiert. Dem Verfahren dürften durch die schlechte Zugänglichkeit höherer metallierter 2-Alkenylether enge Grenzen gesteckt sein<sup>[172]</sup>.

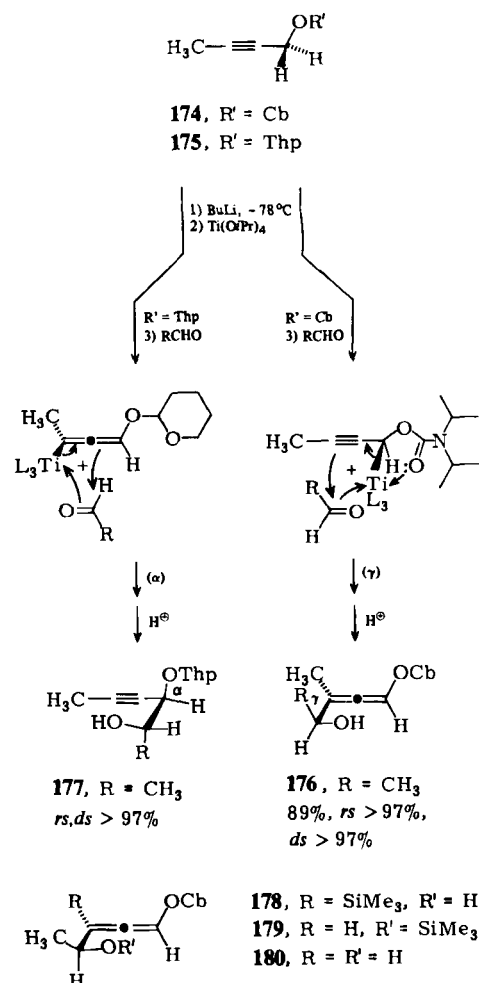
Über weitere Methoden zur *syn*-selektiven Homoaldol-Reaktion (siehe Abschnitt 7.1) ist bisher nicht berichtet worden<sup>[172]</sup>.

### 7.3. Diastereoselektive Allensynthese mit titanierten Alkynylcarbamaten

Das 2-Butynylcarbamat **174** wird unter „Standardbedingungen“ ebenfalls rasch zur Lithiumverbindung deprotoniert, die sich nach dem Austausch des Kations mit Titan-Reagentien wie **150c, d** an aliphatische Aldehyde mit über 95% *ds* zum diastereomerenreinen Allenmethanol **176** addiert<sup>[113]</sup>. Die (*R,S*\*)-Konfiguration<sup>[137]</sup> des Acetaldehyd-Addukts **176** folgt aus einer Röntgen-Strukturanalyse<sup>[138]</sup> des Phenylurethans. Über das 3-Trimethylsilyl-Derivat **178**, dessen Lithiumhydrid-induzierte Umlagerung<sup>[139, 140]</sup> zum Ether **179** und Fluorid-katalysierte Desilylierung werden auch Allene **180** (90% *ds*)<sup>[141]</sup> mit nur einem Substituenten an C-3 erhalten (Schema 21).

Der Reaktionsverlauf ist in doppelter Hinsicht bemerkenswert: Nach einer Studie von H. Yamamoto<sup>[142]</sup> liefert der Tetrahydropyranylether **175** unter nahezu gleichen Bedingungen bei Lithiierung und Titanierung nur  $\alpha$ -Addukte

**177**; in diesem Fall wurde IR-spektroskopisch eine allenische Zwischenstufe wahrscheinlich gemacht. Die vollständige Umkehrung der Regioselektivität beim Wechsel des Sauerstoff-Substituenten zeigt deutlich, welche aktive Rolle dem Carbamoyloxy-Rest bei der Festlegung des Kations zukommt. Eine zweite Überraschung bietet die hohe



Schema 21. Aldehydaddition an titanierte 2-Butynyl-Derivate [119]. Cb = *N,N*-Diisopropylcarbamoyl; Thp = 2-Tetrahydropyranyl.

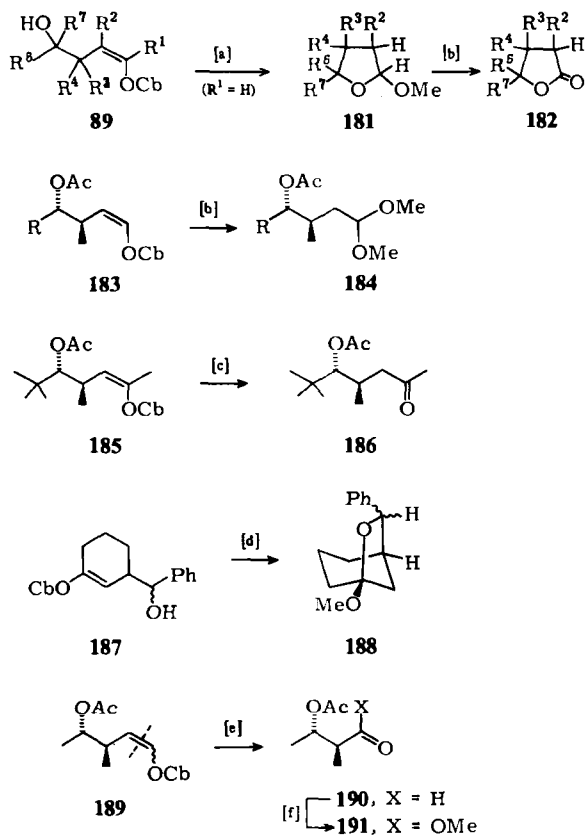
„simple Diastereoselektivität“ bei der Vereinigung einer axial- und einer zentro-prochiralen Gruppe: Derartige diastereoselektive Allensynthesen scheinen bisher unbekannt gewesen zu sein<sup>[143]</sup>.

### 8. Abwandlungen der Enolcarbamate; Anwendungen in der Synthese

Die Enolcarbamatgruppe in den Addukten vom Typ **89** ist ungewöhnlich stabil gegen säurekatalysierte Solvolysen<sup>[144]</sup>: Sie übersteht zweistündiges Erhitzen mit 2*N* Schwefelsäure in Methanol oder Tetrahydrofuran/Wasser unverändert; allenfalls setzen an der 4-Hydroxygruppe Eliminierungen oder Veretherungen an. Vermutlich ist die Donorkraft des Oxy-Sauerstoffatoms durch die elektronenziehende Dialkylcarbamoyloxy-Gruppe stark herabgesetzt, so daß ein intermediäres  $\alpha$ -Oxy-Kation durch den

Substituenten Carbamoyloxy nicht stabilisiert wird. Da er stärker basisch als die olefinische Doppelbindung ist, wird zudem deren Protonierung erschwert. Auch die Alternative, Deblockierungen mit einem Carbonylgriff einzuleiten, ist zum Scheitern verurteilt, denn die sterisch abgeschirmten *N,N*-Diisopropyl-Derivate **89** erweisen sich als inert gegenüber Natriummethoxid (Methanol, 65°C), Lithium-diethylamid (THF, 65°C), Lithium-tetrahydridoaluminat (THF, 65°C) oder Diisobutylaluminiumhydrid (Dichlormethan, 20°C)<sup>[97]</sup>. Ein Angriff an der Doppelbindung ist lediglich von „weicheeren“ Elektrophilen wie Brom und Chlor, Peroxysäuren, Quecksilber(II)- oder Palladium(II)-Salzen zu erwarten. Der Vorteil der herabgesetzten Reaktivität besteht darin, daß in mehrstufigen Synthesen oft die ursprüngliche Maskierung der Carbonylfunktion aufrecht erhalten werden kann und somit ein Wechsel der Carbonyl-Schutzgruppe in der Regel unnötig sein wird.

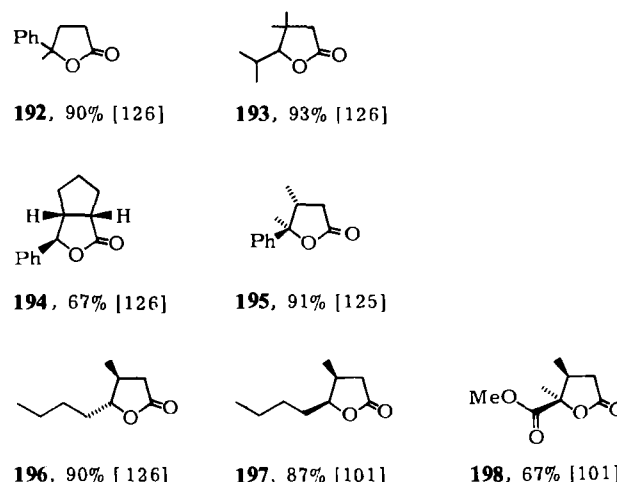
Die Deblockierung gelingt selektiv und effizient unter milden Bedingungen: In Gegenwart von 1 Mol-% Quecksilber(II)-acetat oder von 0.5 Mol-% Palladium(II)-chlorid als Katalysator mit Methansulfonsäure (zur Bindung von freigesetztem Diisopropylamin) im Molverhältnis 1 : 1 verläuft die Methanolyse<sup>[124, 126]</sup> der Addukte **89** ( $R^1 = H$ ) zu *O*-Methyl- $\gamma$ -lactolen **181** bereits bei Raumtemperatur zügig (Schema 22). Unter gleichen Bedingungen liefern *O*-geschützte Derivate wie die Acetate **183** entsprechende Dimethylacetale<sup>[124]</sup> **184**. Eine unmittelbare Hydrolyse der



Schema 22. Deblockierung von 4-Hydroxyenolcarbamaten [119]. [a] Methanol, Methansulfonsäure, 1 Mol-% Quecksilber(II)-acetat, 3–15 h, 20–30°C. [b] *m*-Chlorperbenzoesäure/Bortrifluorid-Ether, Dichlormethan, 3–15 h, 20–30°C. [c] Titan-tetrachlorid in Dichlormethan, –78 bis 0°C; Methanol, Wasser. [d] Ozon, Dichlormethan/Methanol, *p*-Toluolsulfonsäure, –70 bis –50°C, Dimethylsulfid. [e] Ameisensäure/Wasserstoffperoxid; [f] Diazomethan.

Addukte **89** zu Homoaldolen **91** ist möglich, indem man Methanol durch Tetrahydrofuran/Wasser ersetzt<sup>[145]</sup>, doch ist die Reinigung wegen der Tautomerie mit  $\gamma$ -Lactolen **92** sehr erschwert. Von Ketonen abgeleitete Enolcarbamate wie **185** oder **187** lassen sich alternativ mit Titan-tetrachlorid/Methanol/Wasser<sup>[72b]</sup> oder Bortribromid/Methanol<sup>[97]</sup> spalten. So liefert (*Z*)-*anti*-**185** mit  $TiCl_4$  das diastereomerenreine Keton **186** mit 90% Ausbeute<sup>[72b]</sup>, und das Diastereomerenmisch **187** ergibt mit  $BBr_3$  das bicyclische Acetal **188**<sup>[97]</sup>.

Durch Oxidation der 2-Methoxy-tetrahydrofurane **181** nach Grieco et al.<sup>[146]</sup> werden mit hohen Ausbeuten  $\gamma$ -Lactone **182** erhalten<sup>[126, 101]</sup>, z. B. **192–195** sowie ( $\pm$ )-Quercuslacton A **196**<sup>[126]</sup> und B **197**<sup>[101]</sup>, Bestandteile der Eichenrinde, und ( $\pm$ )-*trans*-Crobarbatsäure-methylester **198**<sup>[101, 133]</sup>, ein Abbauprodukt von Pyrrolizidin-Alkaloiden (Schema 23).

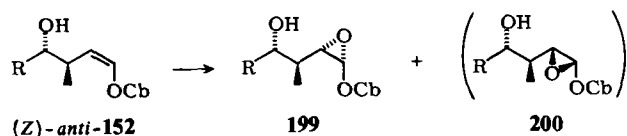


Schema 23. Aus Addukten vom Typ **89** hergestellte  $\gamma$ -Lactone [119, 101, 126].

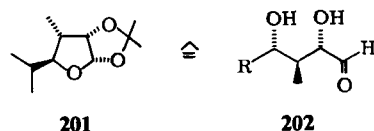
Die Ozonolyse von *O*-Acetyl-enolcarbamaten wie **189**, gefolgt von reduktiver Aufarbeitung, führt zu Aldolacetaten **190**; nach Oxidation<sup>[147]</sup> und Veresterung gewinnt man die  $\beta$ -Acetoxycarbonsäureester **191** (Schema 22). Wir korrelierten auf diese Weise die relativen Konfigurationen der Addukte **152** mit denen stereochemisch gesicherter Verbindungen<sup>[124]</sup>.

Die mit einheitlicher Prochiralität entstehende Enol-Doppelbindung in den Addukten **152** lädt zur weiteren stereokontrollierten Substitution ein. Ähnlich wie in Homoallylalkoholen (Alkyl statt OCb in **152**)<sup>[148]</sup> verläuft die Epoxidierung<sup>[149]</sup> der Addukte (*Z*)-*anti*-**152** mit hoher Diastereoselektivität. Während sich mit *m*-Chlorperbenzoesäure (Dichlormethan, 0°C) die Diastereomere **199** und **200** im Verhältnis 6 : 1 bilden, liefert die Vanadium-katalysierte Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid<sup>[150]</sup> nur (>97%) die Isomere **199**<sup>[151, 152]</sup> (Schema 24); dabei ist die Selektivität unabhängig vom Rest R. Die relative Konfiguration des Isopropyl-Derivats **199c** wurde durch eine Röntgen-Strukturanalyse<sup>[153]</sup> gesichert. Die Epoxycarbamate **199** lassen sich zwar unzersetzt chromatographieren oder umkristallisieren, erweisen sich jedoch unter Lewis-säure-Katalyse als hochreaktiv. So liefert **199c** mit Aceton/Bortrifluorid das furanoide Produkt **201**<sup>[151]</sup>, Ausbeute

80%; damit entsprechen die Oxirane **199** diastereomerenreinen (racemischen) 2,4-Dihydroxyalkanalen **202**.

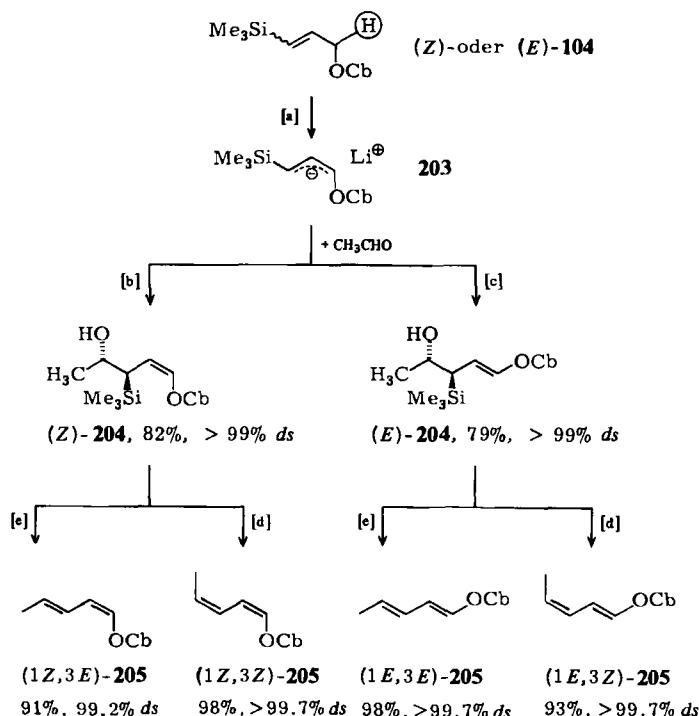


a, R = CH<sub>3</sub>; b, R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; c, R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



Schema 24. Epoxidierung der (Z)-anti-Derivate **152** [119, 151].

1-Oxy-1,3-alkadiene verdienen als Diels-Alder-Komponenten<sup>[154, 155]</sup> beträchtliches Interesse. Über die  $\beta$ -Silylalkohole **204** ist ein hochstereoselektiver Zugang zu jedem der vier 1,3-Alkadienylcarbamate **205** möglich<sup>[98]</sup> (Schema 25). Das Verfahren ist in der ersten Phase stereokonvergent<sup>[103]</sup>, denn – gleichgültig ob man vom (E)- oder (Z)-Alkenylcarbamate **104** ausgeht – ergibt die Lithiierung ausschließlich das (2E)-Anion **203**<sup>[156]</sup>. Die beiden weiteren Stufen werden nun doppelt stereodivergent geführt: Die Aldehyddaddition nach der Titan-Variante liefert die Addukte (Z)-anti-**204** (>99% *ds*), doch mit der Aluminium-Variante fallen die Isomere (E)-anti-**204** (>99% *ds*) an. Eine nachfolgende Peterson-Eliminierung<sup>[157, 158]</sup> bestimmt dann die Konfiguration der entstehenden  $\gamma,\delta$ -Doppelbin-



Schema 25. Hochstereoselektive Synthese [98] von 1,3-Alkadienylcarbamaten **205** [119]. [a] *n*BuLi/TMEDA in Ether/Hexan, –78°C, 1 h. [b] ClTi(NMe<sub>2</sub>), **150f**, Aldehyd, 3 h bei –78 bis –70°C; Chromatographie oder Kristallisation. [c] CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OAl(*i*Bu), **150b**, sonst wie [b]. [d] Natriumhydrid im Molverhältnis 1:2.5, THF/Ether, 3 h bei 0°C. [e] BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> im Molverhältnis 1:2.5, 15 h bei –78°C.

dung im Alkadien **205**. Im Basischen führt stereospezifische *syn*-Silanolat-Eliminierung zur (3Z)-Konfiguration und somit zu (1Z,3Z)- oder (1E,3Z)-**205**; unter Lewisäure-Katalyse aber bildet sich durch *anti*-Eliminierung die (3E)-Doppelbindung in (1Z,3E)- oder (1E,3E)-**205**. Dabei werden Gesamtausbeuten um 80% und Reinheiten >99% erzielt (kapillargaschromatographisch ermittelt).

## 9. Die Herausforderung: Asymmetrische Homoaldol-Reaktionen

Bisher war nur von racemischen Homoaldolen die Rede. Um optisch aktive Homoaldole zu synthetisieren, muß im Prinzip nur einer der Reaktionspartner chiral und enantiomerenrein vorgegeben werden. Die Kunst besteht im Auffinden von Bedingungen, unter denen das stationäre Chiralitätszentrum eine hohe asymmetrische Induktion auf die entstehenden Chiralitätszentren ausübt<sup>[159]</sup>; das bedeutet,  $\Delta G^\ddagger$  der konkurrierenden diastereomeren Übergangszustände sollte sich um  $\geq 1.5$  kcal/mol (entspricht  $\geq 98\%$  *ds* oder  $\geq 96\%$  *ee* bei –78°C) unterscheiden. Eine asymmetrische Induktion kann prinzipiell ausgehen vom Allylteil des Homoenolat-Reagens, von seiner Dialkylamino-Gruppe, vom „Gegenion“ M und dessen Ligandensphäre sowie von der Carbonylverbindung (Abb. 2).

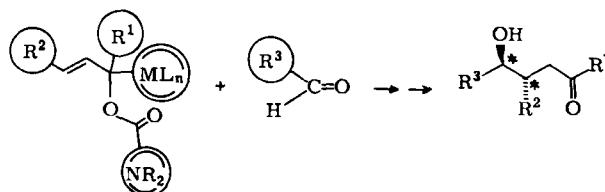
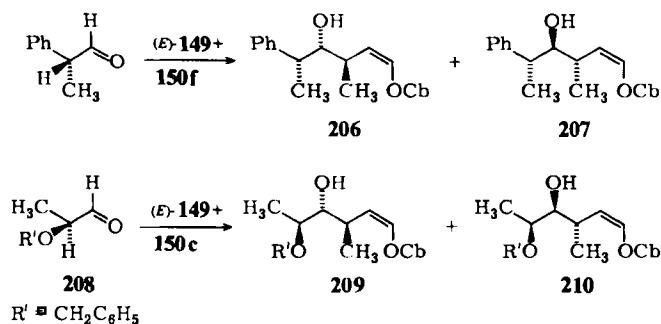


Abb. 2. Prinzipielle Möglichkeiten zur asymmetrischen Homoaldol-Reaktion. Erklärung siehe Text.

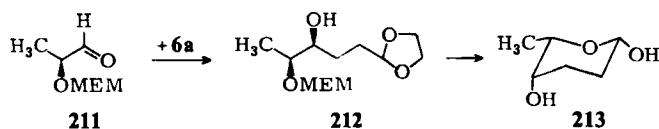
Die vom Carbamat **108** des (–)-Myrtenols abgeleitete Lithiumverbindung gibt mit Cyclopentanone ein einheitliches Addukt **122**<sup>[96]</sup> (Schema 13); die gute Stereodifferenzierung erfolgt durch die diastereotopen Seiten des starren Bicyclus **108**.

Mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden werden ebenfalls ermutigende Ergebnisse erzielt: Racemisches<sup>[160]</sup> 2-Phenylpropanal liefert mit dem Titan-Reagens (E)-**151f** von den acht möglichen Diastereomeren nur zwei: *rac*-**206** und *rac*-**207** im Verhältnis 93:7<sup>[161]</sup> (Schema 26); ein Reaktionsschritt legt also mit 93% *ds* gleich drei Chiralitäts- und zwei Prochiralitäts-Zentren in ihrer relativen Konfiguration fest. (S)-2-Benzoyloxypropanal **208** (erhältlich aus Milchsäureethylester in zwei Stufen<sup>[162]</sup>) reagiert unter Standardbedingungen mit geringerer Diastereoselektivität, doch sind hier die Möglichkeiten zur Reaktionslenkung in Richtung „steric approach control“ oder „chelation control“<sup>[163]</sup> noch nicht ausgeschöpft. Mit dem Titan-Reagens (E)-**151c** fallen die beiden optisch aktiven (Z)-anti-Diastereomere **209** („Cram-Addukt“) und **210** („anti-Cram-Addukt“) im Verhältnis 70:30 an<sup>[161]</sup>. Die geringere Selektivität wird dadurch ausgeglichen, daß die beiden recht unterschiedlich polaren Isomere bereits durch Filtration über Kieselgel getrennt werden.



Schema 26. Homoaldol-Reaktionen mit  $\alpha$ -chiralen Aldehyden.

Wenn es nur gilt, eine unsubstituierte Propanal- $\text{d}^3$ -Einheit in ein chirales 2-Alkoxyalkanal einzubringen, ist das klassische Reagens **6a**<sup>[10]</sup> eine gute Wahl: *Kelly et al.*<sup>[164]</sup> erhielten aus (*S*)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]propanal **211** das „chelatrekontrollierte“ Addukt **212** mit 95% *ds* (bei  $-100^\circ\text{C}$ ), welches nach der Schutzgruppen-Entfernung den Antibiotica-Zucker L-Rhodinose **213** mit 48% Gesamtausbeute (bezogen auf **211**) ergibt (Schema 27).



$\text{MEM} = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$

Schema 27.

Größere Variabilität bezüglich der Zielmoleküle bieten Reaktanten mit abspaltbaren Gruppen (doppelt eingekreist, Abb. 2). Wir haben daher das Butanal- $\text{d}^3$ -Reagens **214** untersucht<sup>[165]</sup>, dessen Amidgruppe aus (*S*)-Valinol stammt (Schema 28). Bei der Addition an Acetaldehyd bleibt zwar die hohe (*Z*)-*anti*-Selektivität erhalten, doch wurden im besten Fall Diastereomeren-Verhältnisse von 60:40 erreicht; die Richtung der Induktion wurde nicht bestimmt.

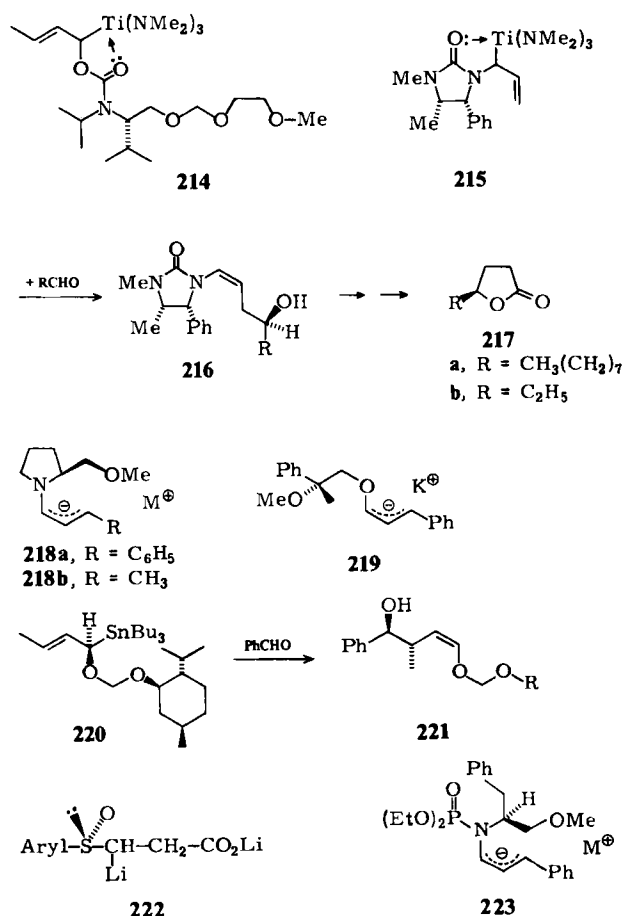
Bessere Ergebnisse erzielten *Helmchen et al.*<sup>[166]</sup> mit einem starren, durch günstige intramolekulare Komplexbildung fixierten System: Das aus (–)-Ephedrin in wenigen Stufen erhältliche Allylharnstoff-Derivat **215** addiert sich hochdiastereoselektiv (94–98% *ds*) an aliphatische Aldehyde und an einige prochirale Ketone; das Unterschuß-Isomer *epi*-**216** wird durch eine Umkristallisation praktisch vollständig entfernt. Methanolyse von **216** und anschließende Grieco-Oxidation<sup>[146]</sup> liefern enantiomerenreine  $\gamma$ -Lactone **217**; *ent*-**217a, b** kommen als Insekten-Pheromone natürlich vor. Allerdings ist noch fraglich, ob sich das Prinzip auch auf substituierte, weniger acide Allylharnstoffe übertragen lassen wird. Das Magnesium-Derivat ( $\text{MgBr}$  statt  $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_3$  in **215**) zeigt zwar wie sein achirales Vorbild **56**<sup>[51]</sup> hohe  $\gamma$ -Regioselektivität, aber keine Stereoselektivität.

Zwei chirale 3-Phenylpropanal- $\text{d}^3$ -Reagentien, **218a** von *Enders und Ahlbrecht et al.*<sup>[167, 173]</sup> sowie **219** von *Mukaiyama et al.*<sup>[168]</sup>, wurden für asymmetrische Alkylierungen genutzt. Das Butenylderivat **218b** ergibt bei der Alkylierung, Silylierung und Phosphorylierung in der Regel Diastereomerenüberschüsse zwischen 85 und 95% *de*, doch übersteigt die  $\gamma$ -Regioselektivität selten 70%<sup>[174]</sup>. Chirale

Phosphoramidate wie **223** reagieren nur mit mittlerer Diastereoselektivität<sup>[173]</sup>. Homoaldol-Reaktionen mit den Reagentien **218, 219** und **223** sind bislang nicht bekannt geworden; möglicherweise liegt das Problem in der Beherrschung der Regioselektivität.

Aus der Arbeitsgruppe von *E. J. Thomas*<sup>[135b]</sup> wurde soeben ein erstaunliches Ergebnis bekannt: Die Addition des Stannans **220**, welches durch chromatographische Diastereomerenentrennung erhalten wurde, an Benzaldehyd zum Enolether **221** verläuft unter praktisch vollständiger ( $>98\%$  *ee*) Chiralitätsübertragung. Ebenso wirksam werden mit 1-*epi*-**220** die entstehenden Chiralitätszentren mit umgekehrter Konfiguration induziert.

Das chirale dilithiierte Sulfoxid **222** wurde kürzlich von *Bravo et al.*<sup>[21]</sup> zur Synthese enantiomerenreiner Butenolide des Typs **24** herangezogen; wegen der mäßigen asymmetrischen Induktionen muß aber eine Diastereomerenentrennung eingeschaltet werden.



Schema 28. Asymmetrische Homoenolat-Reagentien.

## 10. Ausblick

In den fünf Jahren, die seit dem ersten Experiment vergangen sind, haben Homoaldol-Reaktionen mit metallierten *N,N*-Diisopropylcarbamidsäureestern einen hohen Standard erreicht, der sich bezüglich Anwendungsbreite, Regio- und Diastereoselektivität mit den „racemischen Varianten“ der Aldol-Addition messen kann. Man wird Homoaldol-Reaktionen mit großer Aussicht auf Erfolg in Synthese-Sequenzen einplanen können. Allerdings liegt das „Homoaldol-Retron“ in den zur Synthese herausfor-

dernden Naturstoffen selten offen, denn die Homoaldol-Reaktion ist „antibiomimetisch“ – die Natur scheint sie nicht zu nutzen. Dies ist zugleich ein Vorzug, der den Anreiz zur Entwicklung neuer Synthese-Strategien bilden wird. So deutet sich bereits jetzt ein bezüglich der Kettenlänge, des Substituentenmusters, der relativen und der absoluten Konfiguration äußerst flexibler Weg zu verzweigten Desoxyzuckern an; dabei werden optisch aktive Hydroxyaldehyde um drei C-Einheiten verlängert. Die Option zur stereokontrollierten 1,2-Epoxidierung der Enol-carbamate erweitert den Zugang zu polychiralen Strukturen noch weiter.

Eine reizvolle Aufgabe für eine methodenorientierte Arbeitsgruppe besteht in der „Chiralisierung“ unserer Homoenolat-Reagentien. Die aussichtsreichste Möglichkeit zur asymmetrischen Homoaldol-Reaktion sehen wir im Einbringen eines asymmetrischen „Kations“ M, denn dieses steht im engen Kontakt mit dem sich entwickelnden Chiralitätszentrum an C-4. Die ermutigenden Resultate in den Arbeitsgruppen von R. W. Hoffmann<sup>[88a]</sup>, Midland<sup>[169]</sup>, Matteson<sup>[170]</sup> und H. C. Brown<sup>[171]</sup> mit Allylboranen und von Reetz<sup>[121]</sup> und Seebach<sup>[122]</sup> mit chiral modifizierten Titan-Reagentien sowie die Lehren aus eigenen vergeblichen Versuchen<sup>[165]</sup> lassen die Lösung in greifbare Nähe rücken.

*Die eigenen Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie stets großzügig gefördert. Mein Dank gilt engagierten Mitarbeitern, die in den Literaturzitierten genannt sind. Besondere Anerkennung verdient Dr. Rudolf Hanko, der in seiner Diplomarbeit eine am Schreibtisch geborene Idee unbeirrt von anfänglichen Mißerfolgen verwirklichte. Die Erkennung des stereochemischen Verlaufs wurde sehr durch Röntgen-Strukturbestimmungen erleichtert; wir danken Professor G. M. Sheldrick, Dr. E. Egert und Dr. P. G. Jones, Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen, für eine enge und angenehme Zusammenarbeit.*

Eingegangen am 11. Juli 1984 [A 515]

- [1] Übersichten: D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1; T. Mukaiyama, *Org. React.* 28 (1982) 203; C. H. Heathcock in E. L. Eliel, S. Otsuka: *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symp. Ser. 185, Washington 1982, S. 55.
- [2] E. J. Corey, *Q. Rev.* 25 (1971) 455.
- [3] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* 78 (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 385; V. Prelog, G. Helmchen, *ibid.* 94 (1982) 614 bzw. 21 (1982) 567.
- [4] Auf der Basis des CIP-Systems ist es nur unter Zusatzannahmen möglich, die relativen Konfigurationen von Diastereomeren in allgemeiner Formulierung zu kennzeichnen<sup>[5]</sup>. Wir benutzen daher zur raschen Zuordnung zu diastereomeren Reihen nach Masamune et al.<sup>[6]</sup> die Präfixe *syn* und *anti*; sie sind gegebenenfalls durch Strukturformeln zu definieren.
- [5] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654; zur Problematik siehe auch: D. Hoppe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 30 (1982) 1030.
- [6] S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* 92 (1980) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 557.
- [7] Der Begriff „Homoaldol-Addition“ bedeutet, daß die Addition der Edukte unmittelbar zu Homoaldolen führt. Wir bezeichnen daher Versionen, die zusätzlich Dehlockierungsschritte erfordern, als „Homoaldol-Reaktionen“.
- [8] Übersichten: a) H. Ahlbrecht, *Chimia* 31 (1977) 391; b) S. Bleichert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 27 (1979) 263; c) N. H. Werstliuk, *Tetrahedron* 39 (1983) 205.
- [9] Übersicht: D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239.
- [10] G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 1122.
- [11] J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 560; H. J. J. Loozen, *ibid.* 40 (1975) 520; W. R. Roush, H. R. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2269; J. I. Levin, S. M. Weinreb, *ibid.* 105 (1983) 1397, zit. Lit.
- [12] Vgl. z. B. T. Fujisawa, T. Sato, T. Kawara, A. Noda, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3193; S. A. Bal, A. Marfat, P. Helquist, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5045; A. Leone-Bay, L. A. Paquette, *ibid.* 47 (1982) 4173; T. Tsunoda, M. Kodama, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 83; R. A. Volkman, J. T. Davis, C. N. Meltz, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1767; J. C. Stowell, B. T. King, *Synthesis* 1984, 278.
- [13] P. A. Bartlett in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency*, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 1.
- [14] C. Feugeas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 2568; vgl. auch G. Giusti, *ibid.* 1972, 753; A. A. Ponnaras, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3105.
- [15] M. Julia, B. Badet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 1363; K. Kondo, E. Saito, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2275; K. Kondo, T. Tunemoto, *ibid.* 1975, 1007; J. Fayos, J. Clardy, L. J. Dolby, T. Farham, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1349; Y. Masaki, K. Nagata, Y. Serizawa, K. Kaji, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 95; 23 (1982) 5553; K. Inomata, Y. Nakayama, M. Tsutsumi, H. Kotake, *Heterocycles* 12 (1979) 1467.
- [16] P. Bazukis, M. L. F. Bazukis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2371; R. L. Crumbie, J. S. Nimitz, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 47 (1983) 4040; vgl. auch E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 3247.
- [17] E. J. Corey, K. Shimoji, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1662; vgl. auch H. J. Cristau, B. Chabaud, C. Njagoran, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1527; H. S. Corey, Jr., J. R. D. McCormick, W. E. Swensen, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1884.
- [18] A. Bell, A. H. Davidson, C. Earnshaw, H. K. Norrish, R. S. Storr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 988.
- [19]  $\beta$ -Lithioacrylate als Reagentien für 15; Übersichten: R. R. Schmidt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 92 (1983) 825; R. R. Schmidt, R. Hirsckorn, *Tetrahedron* 39 (1983) 2043.
- [20] K. Iwai, H. Kosugi, A. Miyazaki, H. Uda, *Synth. Commun.* 6 (1976) 357; vgl. auch S. D. Burke, D. R. Magnin, J. A. Oplinger, J. P. Baker, A. Abdelmagid, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 19.
- [21] P. Bravo, P. Carrera, G. Resnati, C. Ticozzi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 19.
- [22] D. Caine, A. S. Frobese, *Tetrahedron Lett.* 1978, 883.
- [23] R. Goswami, D. E. Corcoran, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1463; *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7182.
- [24] a) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7360; b) *ibid.* 105 (1983) 651; c) *ibid.* 106 (1984) 3368.
- [25] P. G. Harrison, T. J. King, M. A. Healy, *J. Organomet. Chem.* 182 (1979) 17.
- [26] H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2981.
- [27] I. Ryu, M. Ando, A. Ogawa, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7192.
- [28] I. Ryu, K. Matsumoto, M. Ando, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4283.
- [29] B. Giese, H. Horler, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 931.
- [30] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 4777; M. J. Bogdanowicz, T. Ambelang, B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.* 1973, 923.
- [31] E. J. Corey, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3685.
- [32] J. F. Biellmann, J. B. Ducep, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5629.
- [33] Übersicht: J. F. Biellmann, J.-B. Ducep, *Org. React.* 27 (1982) 1.
- [34] E. J. Corey, B. W. Erickson, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1724.
- [35] H. Ahlbrecht, G. Rauchsvalbe, *Synthesis* 1973, 417.
- [36] D. Ayalon-Chass, E. Ehlinger, P. Magnus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 772; E. Ehlinger, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5004; P. W. K. Lau, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2383; Y. Yamamoto, Y. Saito, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1326.
- [37] A. Pelter, B. Singaram, J. W. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 631.
- [38] D. A. Evans, G. C. Andrews, B. Buckwalter, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5560; D. A. Evans, D. J. Baillargeon, J. V. Nelson, *ibid.* 100 (1978) 2242.
- [39] J. Hartmann, R. Muthukrishnan, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 2261.
- [40] T. Cohen, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6900; J.-P. Quintard, B. Elisondo, M. Pereyre, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1559; vgl. auch [13], S. 191.
- [41] Veränderung der Regioselektivität durch Bildung von „at“-Komplexen mit Trialkylaluminium oder -bor: Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 195.
- [42] W. C. Still, T. L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5561; *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3620; W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2115.
- [43] M. Kato, A. Mori, H. Oshino, J. Enda, K. Kobayashi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1733.
- [44] H. J. Reich, R. E. Olson, M. C. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1423.
- [45] A. Hosomi, H. Hashimoto, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2551.

- [46] R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3209.
- [47] H. Ahlbrecht, J. Eichler, *Synthesis* 1974, 672.
- [48] P. Coutrot, P. Savignac, *J. Chem. Res.* 1977, (S) 308, (M) 3401; P. Savignac, P. Coutrot, Y. Leroux, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 279 (1974) 609; P. Coutrot, M. Dreux, P. Savignac, *ibid.* 281 (1975) 131.
- [49] S. F. Martin, M. T. DuPriest, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3925.
- [50] A. N. Tischler, M. H. Tischler, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3407.
- [51] T. Hassel, D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 399.
- [52] P. M. Atlani, J. F. Biellmann, S. Dube, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2665.
- [53] D. D. Ridley, M. A. Smal, *Aust. J. Chem.* 33 (1980) 1345.
- [54] K.-H. Geiß, D. Seebach, B. Seuring, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1833; K.-H. Geiß, B. Seuring, R. Pieter, D. Seebach, *Angew. Chem.* 86 (1974) 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 479; vgl. auch M. Pohmakotr, K.-H. Geiß, D. Seebach, *Chem. Ber.* 112 (1979) 1420.
- [55] a) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31; b) D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods*, Salle/Sauerländer, Frankfurt bzw. Aarau 1983, S. 217.
- [56] R. Corriu, J. Masse, *J. Organomet. Chem.* 57 (1973) C5; R. Corriu, J. Masse, D. Samate, *ibid.* 93 (1975) 71.
- [57] D. Seyferth, R. E. Mammarella, H. A. Klein, *J. Organomet. Chem.* 194 (1980) 1.
- [58] R. M. Jacobson, G. P. Lahm, J. W. Clader, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 395; R. M. Jacobson, J. W. Clader, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1205.
- [59] U. Hertenstein, S. Hünig, H. Reichelt, R. Schaller, *Chem. Ber.* 115 (1982) 261; U. Hertenstein, S. Hünig, M. Öller, *Synthesis* 1976, 416.
- [60] H. Ahlbrecht, C. Vonderheid, *Synthesis* 1975, 512.
- [61] B. Lesur, J. Toye, M. Chantrenne, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2835; D. S. Grierson, M. Harris, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1064; B. Costisella, H. Gross, *Tetrahedron* 38 (1982) 139.
- [62] G. Sturtz, J.-J. Yaouanc, F. Krausz, B. Labeeuw, *Synthesis* 1980, 289; G. Sturtz, B. Corbel, J.-P. Paugam, *Tetrahedron Lett.* 1976, 47.
- [63] M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume, T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 224; T. Hata, M. Nakajima, M. Sekine, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2047.
- [64] H. Ahlbrecht, W. Farnung, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1.
- [65] H. Kloosterziel, J. A. A. van Drunen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 89 (1970) 32.
- [66] G. Rauchschiwalbe, H. Ahlbrecht, *Synthesis* 1974, 663.
- [67] H. W. Thompson, B. S. Huegi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 636.
- [68] H. Ahlbrecht, H. Simon, *Synthesis* 1983, 61.
- [69] W. Oppolzer, R. L. Snowden, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4187; W. Oppolzer, R. L. Snowden, P. H. Briner, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2022, zit. Lit.
- [70] M. Julia, A. Schouteeten, M. Baillarge, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3433.
- [71] a) T. Hayashi, N. Fujitaka, T. Oishi, T. Takeshima, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 303; vgl. auch b) T. Hayashi, M. Yanagida, M. Matsuda, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2665; c) T. Hayashi, *ibid.* 1974, 339; d) T. Nakai, H. Shiono, M. Okawara, *ibid.* 1974, 3625.
- [72] a) F. Lichtenberg, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1980; b) D. Hoppe, R. Hanco, A. Brönneke, F. Lichtenberg, E. van Hülse, *Chem. Ber.*, im Druck; Metallierung und Alkylierung; c) T. Mimura, Y. Kimura, T. Nakai, *Chem. Lett.* 1979, 1361.
- [73] D. A. Evans, J. M. Takacz, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 371.
- [74] M. Maleki, J. A. Miller, G. W. Lever, Jr., *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3789.
- [75] H. Ahlbrecht, referiert in [8a].
- [76] A. P. Kozikowski, K. Isobe, *Tetrahedron Lett.* 1979, 833.
- [77] Weitere Allylanionen, die als Homo-enolat-Reagentien aufgefaßt werden können, siehe z. B. B. Renger, D. Seebach, *Chem. Ber.* 110 (1977) 2334; K. S. Kyler, D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 619; *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5182; D. A. Evans, C. H. Mitch, R. C. Thomas, D. M. Zimmerman, R. L. Lobey, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5955.
- [78] Literaturzusammenstellung siehe D. Hoppe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 30 (1982) 483; K. Mikami, Y. Kimura, N. Kishi, T. Nakai, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 279, zit. Lit.
- [79] Übersicht: A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 77.
- [80] P. Beak, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2363.
- [81] R. Gompper, H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* 88 (1976) 389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 321.
- [82] M. Koreeda, Y. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 845.
- [83] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 147.
- [84] Übersicht: D. Hoppe in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie*, Bd. E3, Thieme, Stuttgart 1983, S. 403.
- [85] R. Hanco, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1980.
- [86] Frühe Beispiele: H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* 61 (1939) 109; G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 73 (1940) 1197; W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 853.
- [87] Übersichten: P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 306; V. Snieckus, *Heterocycles* 14 (1980) 1649; H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* 26 (1979) 1.
- [88] Übersichten: a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 555; b) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles* 18 (1982) 357.
- [89] D. Hoppe, L. Beckmann, R. Follmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 305; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 303.
- [90] J. Herzog, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40 (1907) 1831.
- [91] L. E. Overmann, C. B. Campbell, F. M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4822.
- [92] Im Gegensatz dazu besteht bei allen Umsetzungen, an denen das mit der Kohlenstoffkette verknüpfte Heteroatom beteiligt ist, die Gefahr von Isomerisierungen.
- [93] D. Hoppe, R. Hanco, A. Brönneke, *Angew. Chem.* 92 (1980) 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 625.
- [94] J. Hine, M. J. Skoglund, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4767, zit. Lit.
- [95] R. R. Fraser, M. Bresse, T. S. Mansour, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 620.
- [96] D. Hoppe, R. Hanco, A. Brönneke, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1024.
- [97] A. Brönneke, Dissertation, Universität Göttingen 1983.
- [98] a) E. van Hülse, geplante Dissertation, Universität Göttingen 1985; b) E. van Hülse, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [99] D. Hoppe, A. Brönneke, unveröffentlicht.
- [100] F. Lichtenberg, Dissertation, Universität Göttingen 1984.
- [101] D. Hoppe, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* 96 (1984) 241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 239.
- [102] Zur Torsionsdynamik von Allylanionen und zum Gegenionen-Einfluß: G. Boche, K. Buckl, D. Martens, D. R. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1135, zit. Lit.
- [103] H. Bosshardt, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2393.
- [104] E. van Hülse, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1981.
- [105] Übersichten: M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86 (1974) 751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 701; G. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* 69 (1974) 1.
- [106] In Abb. 1 ist nicht berücksichtigt, daß die Annäherung des Kations eine Abwinklung der Liganden an C-1 aus der Allyl-Ebene zur Folge hat; vgl. dazu: M. Schlosser, M. Stähle, *Angew. Chem.* 94 (1982) 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 145; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 198, zit. Lit.
- [107] Das Konzept der Dipolstabilisierung wurde von Beak et al. [108, 87] eingeführt. Der Begriff „Induzierte Dipolstabilisierung“ betont die durch das Kation verursachte Polarisierung [109].
- [108] Übersicht: P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 78 (1978) 275; Hinweise auf neuere Arbeiten finden sich in [110].
- [109] a) N. G. Rondan, K. N. Houk, P. Beak, W. J. Zajdel, J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4108; b) R. D. Bach, M. L. Braden, G. J. Wolber, *ibid.* 48 (1983) 1509.
- [110] M. Al-Aseer, P. Beak, D. Hay, D. J. Kempf, S. Mills, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2080.
- [111] A. I. Meyers, W. F. Rieker, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2082.
- [112] D. Hoppe, A. Brönneke, *Synthesis* 1982, 1045.
- [113] D. Hoppe, C. Riemenschneider, *Angew. Chem.* 95 (1983) 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 54.
- [114] M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1935.
- [115] R. Hanco, D. Hoppe, *Angew. Chem.* 92 (1981) 115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 127.
- [116] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1920.
- [117] R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 437.
- [118] Dies gilt für hohe Torsionsbarrieren der 2,3-Bindung. – Die Konfiguration der 1-Doppelbindung ist durch das Modell nicht vorhersagbar. Bei hoher Torsionsbarriere der 1,2-Bindung oder großem Energieunterschied der Torsionsisomere und Edukt-ähnlichem Übergangszustand (was vermutlich für 149, M = Li, gilt) wird die Konfiguration der Doppelbindung durch den Grundzustand bestimmt; bei niedriger Barriere (für 151, M = R<sub>2</sub>Al) ist die Energiedifferenz zwischen äquatorialer und axialer Carbamoyloxygruppe im Übergangszustand maßgeblich.
- [119] Es entstehen Racemate; zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration ist ein Enantiomer willkürlich herausgegriffen.
- [120] D. B. Collum, J. H. McDonald, III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2118.
- [121] Übersicht: M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 1.
- [122] Übersichten: [55].
- [123] Die Produktverhältnisse sind kinetisch gesteuert; Hinweise auf eine Äquilibrierung haben wir nie bekommen.
- [124] D. Hoppe, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* 94 (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 372; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 961.
- [125] R. Hanco, D. Hoppe, *Angew. Chem.* 94 (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 372.
- [126] D. Hoppe, A. Brönneke, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1687.
- [127] Reetz [121] beobachtete in vielen Fällen einen Einfluß der Abgangsgruppe in Reagens 150 auf die Selektivität und postulierte die Bildung von „at“-Komplexen; vgl. auch: M. T. Reetz, B. Wenderoth, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5259. Dort, wo geprüft, erzielten wir mit dem Chlorid 150c und dem Isopropoxid 150d gleiche Ergebnisse; lediglich ist



- mit **150d** der Metallaustausch langsamer, was uns zu einem Fehlschluß [126] verleitet.
- [128] Zur Herstellung: E. Benzing, W. Kornicker, *Chem. Ber.* **94** (1961) 2262; vereinfachte Herstellung: M. T. Reetz, R. Urz, T. Schuster, *Synthesis* **1983**, 540.
- [129] Weitere Beispiele: D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 1972 sowie [55].
- [130] Die bisherigen Ergebnisse lassen zwei Hypothesen zu: Derartige Titanverbindungen bilden sich beim Austausch nicht, oder sie reagieren nur mit geringer Selektivität. Eine Z/E-Isomerisierung verläuft nur langsam (Tabelle 1); vgl. auch K. Mashima, H. Yasuda, K. Asami, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1983**, 219.
- [131] Die Ursache könnte in einer verbesserten  $\alpha$ -Selektivität des Austauschs liegen. Ferner ist das Hydrid mit höherer Reinheit als das Chlorid im Handel.
- [132] K. Fujita, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 1258; M. Schlosser, K. Fujita, *Angew. Chem.* **94** (1982) 320; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 309; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 646.
- [133] Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 191; Y. Yamamoto, Y. Saito, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 4597.
- [134] H. Yatagai, Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 4548.
- [135] a) A. J. Pratt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1115; b) V. J. Jephcote, A. J. Pratt, E. J. Thomas, *ibid.* **1984**, 800.
- [136] F. Sato, H. Uchiyama, K. Iida, Y. Kobayashi, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921.
- [137] Wir haben ursprünglich die umgekehrte relative Konfiguration vermutet [113].
- [138] G. M. Sheldrick, E. Egert, D. Schmidt, Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen, unveröffentlicht.
- [139] C. Gonschorrek, geplante Dissertation, Universität Göttingen 1985.
- [140] Zu verwandten C-O-Silylwanderungen vgl. P. F. Hudrik, A. M. Hudrik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 6809.
- [141] Daß sich die Umlagerung unter weitgehender Konfigurationserhaltung an C-3 und nicht unter Inversion vollzieht, ist noch spekulativ.
- [142] M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2225.
- [143] Übersichten: a) W. Runge in S. Patai: *The Chemistry of Allenes and Related Compounds*, Wiley, New York 1980, S. 99; b) H. Hopf in [143a], S. 779; c) W. Runge in S. R. Landor: *The Chemistry of the Allenes*, Academic Press, New York 1982, S. 580.
- [144] D. Hoppe, unveröffentlicht.
- [145] D. Hoppe, F. Lichtenberg, unveröffentlicht.
- [146] P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 419.
- [147] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2786.
- [148] E. D. Mihelich, K. Daniels, D. J. Eickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 7690.
- [149] Übersichten: a) K. B. Sharpless, T. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* **12** (1979) 63; b) Y. Kishi, *ibid.* **13** (1980) 23; vgl. auch c) D. Hoppe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **30** (1982) 281.
- [150] B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4733.
- [151] J. Lüßmann, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1984.
- [152] G. Tarara, geplante Diplomarbeit, Universität Göttingen 1985.
- [153] G. M. Sheldrick, P. G. Jones, D. Schmidt, Anorganisch-chemisches Institut der Universität Göttingen, unveröffentlicht.
- [154] Übersichten: M. Petržilka, J. I. Grayson, *Synthesis* **1981**, 753; S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **14** (1982) 400.
- [155] A. K. Forrest, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 1769, und frühere Arbeiten dieser Gruppe.
- [156] Die (2E)-Konfiguration von **203** wurde durch 1-Silylierung gesichert [98].
- [157] Übersicht: E. W. Colvin: *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworth, London 1981, S. 141.
- [158] Stereokonvergente Synthese 1-unsubstituierter 1,3-Alkadiene mit 3-(Trimethylsilyl)allylmetall-Verbindungen: D. J. S. Tsai, D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2751; F. Sato, Y. Suzuki, M. Sato, *ibid.* **23** (1982) 4589; M. T. Reetz, B. Wenderoth, *ibid.* **23** (1982) 5259; vgl. auch Y. Ikeda, K. Furuta, N. Meguriya, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 7663; (1E,3Z)- oder (1E,3E)-1-(Trimethylsilyl)-1,3-alkadiene: T. H. Chan, J. S. Li, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 969; F. Sato, H. Uchiyama, K. Iida, Y. Kobayashi, M. Sato, *ibid.* **1983**, 921.
- [159] Übersicht: J. D. Morrison in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York 1983, S. 1, zit. Lit.
- [160] Der (S)-Aldehyd sollte die Addukte **206** und **207** enantiomerenrein liefern unter der Voraussetzung, daß er unter den Reaktionsbedingungen nicht racemisiert.
- [161] M. Wilckens, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1984.
- [162] Benzylierung: K. Mislow, R. E. O'Brien, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 1940. Partielle Reduktion: S. K. Masad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 5180, sowie [164].
- [163] Zu Beispielen für „chelation control“ mit Allylmetall-Verbindungen siehe z. B.: M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 729, zit. Lit.; S. Kiyooka, C. H. Heathcock, *ibid.* **24** (1983) 4765; G. E. Keck, D. E. Abbott, *ibid.* **25** (1984) 1883, zit. Lit. Übersicht: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **96** (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 556.
- [164] T. R. Kelly, P. N. Kaul, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2775.
- [165] R. Hanko, Dissertation, Universität Göttingen 1983.
- [166] H. Roder, G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnering, *Angew. Chem.* **96** (1984) 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 898. – Wir danken Professor Helmchen für die Überlassung des Manuskripts vor der Veröffentlichung.
- [167] H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3175.
- [168] T. Mukaiyama, H. Hayashi, T. Miwa, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1982**, 1637.
- [169] M. M. Midland, S. B. Preston, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2330.
- [170] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 2077.
- [171] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 1215, zit. Lit.
- [172] Zu einer neuen Methode der anti-selektiven Homoaldol-Reaktion mit (E)-1-Tetrahydropyran-2-butenyl-boron-säureestern und zu einer indirekten syn-selektiven Version vgl.: E. Moret, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4491.
- [173] D. Enders, *CHEMTECH* **11** (1981) 504; D. Enders in H. Nozaki: *Current Trends in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford 1983, S. 151.
- [174] H. Ahlbrecht, G. Zimmermann, unveröffentlicht. – Wir danken Professor Ahlbrecht für die Mitteilung dieser Ergebnisse.