

# Stereoselektive Aldolreaktionen mit $\alpha$ -unsubstituierten chiralen Enolaten

Neue synthetische Methoden (64)

Von Manfred Braun\*

Professor George Büchi zum 65. Geburtstag gewidmet

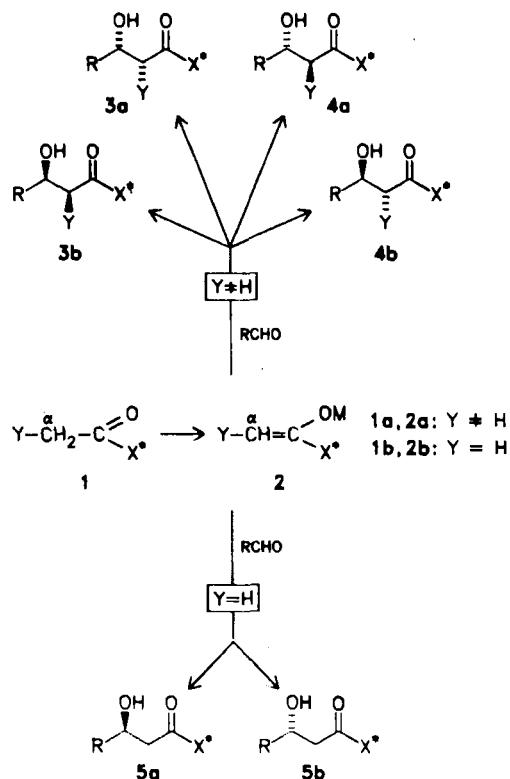
Die Aldolreaktion gehört zu den wichtigsten CC-Verknüpfungsmethoden. Mit der Addition eines Enolats an einen Aldehyd geht die Entstehung mindestens eines Chiralitätszentrums einher. Während die Kontrolle der Stereochemie im Falle  $\alpha$ -substituierter Enolate weitgehend erreicht werden konnte, war die Aldolreaktion  $\alpha$ -unsubstituierter chiraler Enolate wegen unzureichender Stereoselektivität lange Zeit ein „Sorgenkind“ der Synthetiker. Fortschritte auf diesem Gebiet konnten erst in den letzten Jahren erzielt werden, und zwar mit neuen chiralen Hilfsgruppen sowie mit Alternativen zur Aldolreaktion.

## 1. Einführung

Die Aldolreaktion, die klassische Methode zum Aufbau von Kohlenstoffketten mit Sauerstoff-Funktionalität im 1,3-Abstand<sup>[1]</sup>, hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten eine beachtenswerte Renaissance erfahren. Den Anstoß zu dieser Entwicklung gaben die stets anspruchsvolleren Syntheseziele, die vornehmlich unter den Makrolid- und Polyether-Antibiotica mit ihren zahlreichen funktionellen Gruppen gesucht wurden. Hier erwiesen sich neue, insbesondere stereoselektive Varianten der Aldolreaktion als Schlüssel zum Erfolg<sup>[2]</sup>.

Unter der Voraussetzung, daß eine Carbonylverbindung 1a mit einem Substituenten Y in  $\alpha$ -Stellung durch Überführung in das Enolat 2a ausschließlich als CH-acide, ein Aldehyd RCHO als Partner hingegen nur als carbonylaktive Komponente agiert<sup>[3]</sup>, muß mit der Bildung der vier stereoisomeren Addukte 3a, b und 4a, b gerechnet werden. Mit geeigneten Metallen M gelingt unter optimierten Reaktionsbedingungen die gezielte Darstellung von *syn*- oder *anti*-Diastereomeren<sup>[4]</sup> 3 bzw. 4. Die Verwendung chiraler Hilfsgruppen X\* ermöglicht darüber hinaus die weitergehende Differenzierung zwischen 3a und 3b bzw. 4a und 4b, so daß jedes der Produkte 3a, 3b, 4a und 4b nahezu enantiomerenrein erhalten werden kann<sup>[2, 5]</sup>.

Setzt man anstelle der Reagentien 2a die durch Deprotonierung von Acetylervariaten 1b erhältlichen  $\alpha$ -unsubstituierten Enolate 2b ein, so erscheint dies auf den ersten Blick als Vereinfachung, denn es bildet sich nur noch ein neues Chiralitätszentrum, und die Problematik der *syn-anti*-Isomerie („einfache Diastereoselektion“<sup>[2c]</sup>) entfällt. Es zeigt sich aber, daß beim Übergang vom  $\alpha$ -substituierten Enolat 2a zum unsubstituierten chiralen Reagens 2b überraschenderweise die Fähigkeit von 2a zur Diskriminierung zwischen den beiden enantiotopen Seiten eines Aldehyds („enantiosfaciale Differenzierung“<sup>[6]</sup>) nahezu vollständig verloren geht und demnach mit 2b kein gezielter Zugang zu den Diastereomeren 5a oder 5b möglich ist. Während beispielsweise das Borenolat 6a mit Isobutyraldehyd fast ausschließlich zum Produkt 7 führt und der

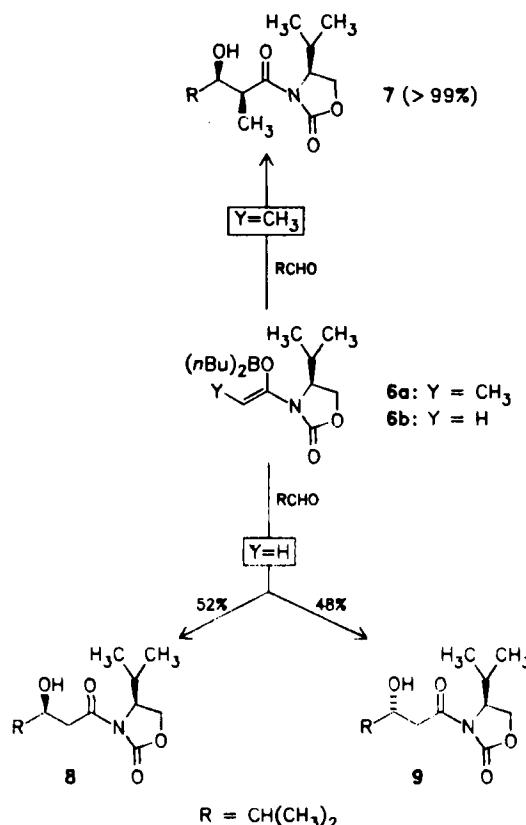


Anteil der drei weiteren Diastereomeren zusammen weniger als ein Prozent beträgt, liefert die Addition des  $\alpha$ -unsubstituierten Enolats 6b mit dem gleichen Aldehyd ein 52:48-Gemisch der Hydroxyketone 8 und 9<sup>[7, 8]</sup>. Analoge Beobachtungen sind mit chiralen Keto- und Amidenolaten<sup>[9–13]</sup> sowie mit deprotonierten Dihydrooxazolen<sup>[14]</sup> und Hydrazonen<sup>[15]</sup> gemacht worden.

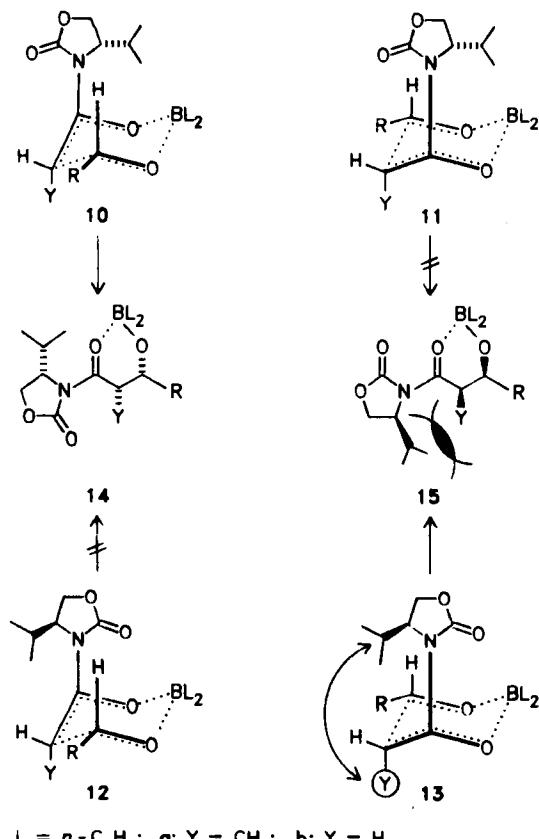
Die Schlüsselrolle, die der  $\alpha$ -Substituent für die enantiosfaciale Differenzierung spielt, ist nicht einfach zu verstehen. Für die kinetisch kontrollierte Aldolreaktion der Borenolate 6a und 6b haben Evans et al.<sup>[2d, e]</sup> eine Interpretation gegeben. Sie geht vom Zimmerman-Traxler-Modell<sup>[16]</sup> eines sechsgliedrigen Übergangszustands aus, für den eine Sesselkonformation mit äquatorialer Position des Aldehydrestes R angenommen wird. Es erscheint plausibel, daß sich der Aldehyd dem Enolat von der Seite her nähert, die dem Isopropylrest am Oxazolidon abgewandt ist, so daß

[\*] Prof. Dr. M. Braun

Institut für Organische Chemie der Universität  
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf

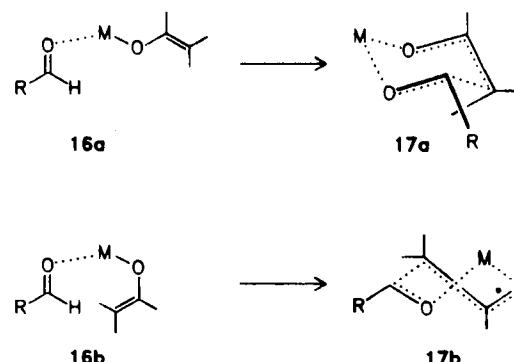


von den vier diastereomeren Übergangszuständen **10–13** nur noch die beiden mit „*exo*“-Stellung der Isopropylgruppe, **10** und **13**, in Betracht gezogen werden müssen. Stereoselektivität wird nur dann erzielt, wenn einer von ihnen eindeutig favorisiert wird. Beim Propenolat **6a** scheint

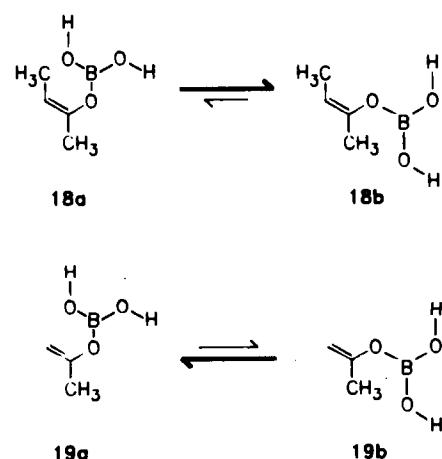


dies der Fall zu sein: Die gegenseitige Abstoßung von Isopropylrest und Substituent Y soll dafür maßgeblich sein, daß der Übergangszustand **10a** begünstigt wird und sich das Borinat **14a** bildet. Ausgehend vom unsubstituierten Enolat **6b** dürfte hingegen auch im Sessel **13b** keine nennenswerte sterische Behinderung auftreten, so daß keiner der Übergangszustände **10b** und **13b** besonders bevorzugt ist und somit die Chelate **14b** und **15b** zu fast gleichen Teilen entstehen.

Eine andere, auch auf Keto- und Esterenolate übertragbare Erklärung für die mangelnde enantiofaciale Selektivität  $\alpha$ -unsubstituierter chiraler Carbonylverbindungen zieht in Betracht, daß wannen- oder twistförmige Übergangszustände mit dem sesselartigen Modell erfolgreich konkurrieren könnten<sup>[2c,e]</sup>. Hoffmann, Cremer et al. wiesen kürzlich darauf hin, daß ein Twist-boat **17b** leicht aus dem Enolat **16b** mit U-Konformation erreicht wird, während das Intermediat **16a** mit der Zickzack-Konformation der geeignete Vorläufer für den sesselartigen Übergangszustand **17a** ist<sup>[17]</sup>.

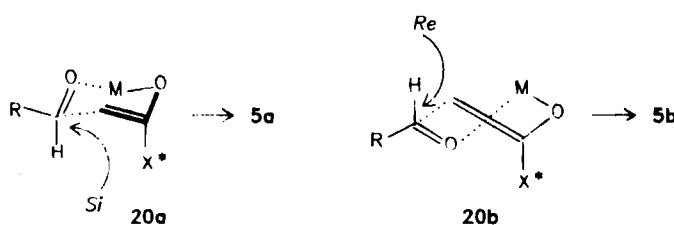


STO-3G-Berechnungen der Borenolate **18** und **19** zeigen nun, daß beim (*Z*)-Enolat von Butanon die W-Form **18b** mit 3–5 kcal/mol deutlich stabiler ist als die U-Konformation **18a**. Beim Acetonderivat **19** fehlt der  $\alpha$ -Substituent; als Folge davon büßt die gestreckte Anordnung **19b** ihren Vorrang ein und wird sogar etwas instabiler (1–2 kcal/mol) als das U-Konformer **19a**<sup>[17,18]</sup>.



Es ist also denkbar, daß bei Aldoladditionen  $\alpha$ -unsubstituierter Enolate die beiden Übergangszustände (Sessel- und Twistform) mit nahezu gleicher Aktivierungsenergie

durchlaufen werden. Wenn dabei, wie in den Formelbildern **20a** und **20b** angedeutet, jeweils die enantiotopen Seiten eines Aldehyds bevorzugt angegriffen werden, so resultieren Produktgemische, in denen die Diastereomere **5a**



und **5b** praktisch zu gleichen Anteilen vorliegen. Es dürfen allerdings weitere Untersuchungen über Struktur und Reaktivität dieser Metallenolate erforderlich sein, um derartige Interpretationen der mangelnden Stereodifferenzierung zu untermauern.

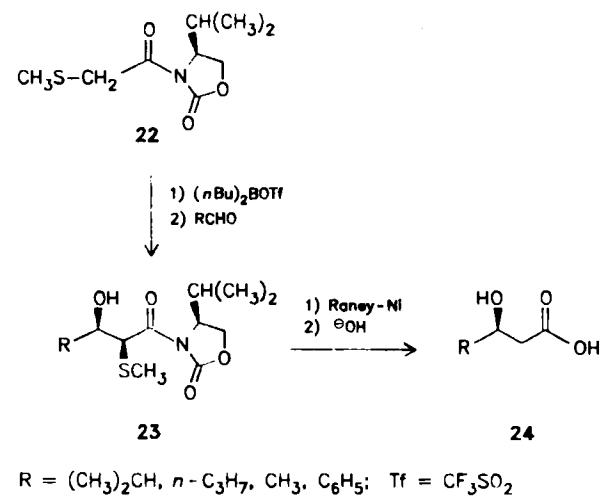


In diesem Beitrag wird über die Fortschritte berichtet, die bei der gezielten Synthese enantiomerenreiner  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen vom Typ **21** und *ent*-**21** mit neuen Varianten der Aldolreaktion<sup>[19]</sup> seit kurzem erreicht worden sind.

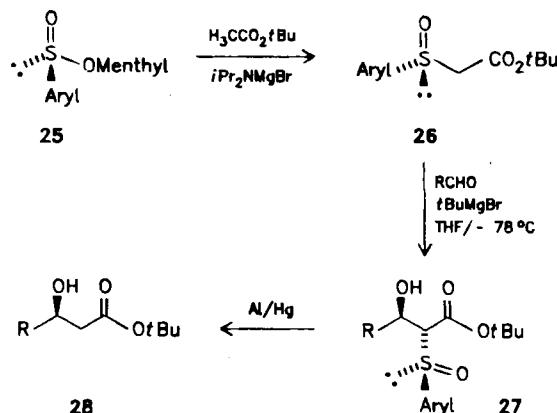
## 2. Addition chiraler Metallenolate an Aldehyde und unsymmetrische Ketone

### 2.1. Reversible Einführung eines $\alpha$ -Substituenten

Der Einbau eines  $\alpha$ -Substituenten, der als Garant guter Stereoselektivität dient und nach der Aldoladdition wieder entfernt werden kann, ist eine naheliegende Lösung. So bilden sich aus dem Derivat **22** der (Methylthio)essigsäure nach Überführung in das Borenolat mit Aldehyden überwiegend die *syn*-Diastereomere **23** – in Analogie zur Reaktion des 1-Propenylreagens **6a**. Durch Entschwefelung mit Raney-Nickel und anschließende Verseifung erhält man  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren **24** mit 85–99% optischer Reinheit; die chemischen Ausbeuten werden als gut angegeben<sup>[7]</sup>.

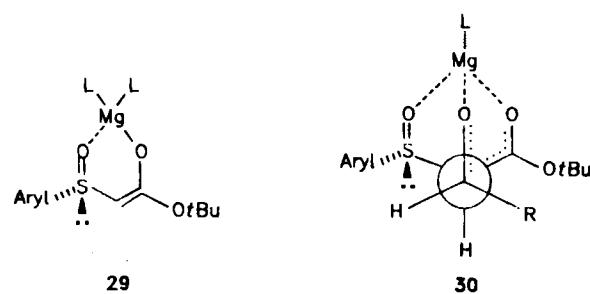


Ein  $\alpha$ -Substituent kann darüber hinaus auch als Träger der chiralen Information dienen. So fanden Solladié und Mioskowski bereits 1977<sup>[20]</sup>, daß sich der  $\alpha$ -Sulfinylester **26** nach Deprotonierung mit einem Grignard-Reagens diastereoselektiv an Aldehyde addiert. Durch reduktive Entfernung des Sulfinylrestes aus den Rohprodukten werden die  $\beta$ -Hydroxyester **28** mit 50–85% chemischer Ausbeute und dem jeweils angegebenen Enantiomerenüberschuß erhalten<sup>[21–23]</sup>.



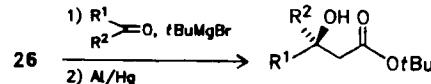
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 91\% ee; \text{R} = n\text{-C}_7\text{H}_{15}, 86\% ee; \text{R} = n\text{-C}_8\text{H}_{17}, 87\% ee; \text{R} = n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}, 80\% ee; \text{R} = n\text{Pr}-\text{C}\equiv\text{C}, 80\% ee; \text{R} = n\text{Bu}-\text{C}\equiv\text{C}, 84\% ee; \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}, > 90\% ee. \text{THF} = \text{Tetrahydrofuran}$

Der bevorzugten Bildung des Überschußdiastereomers **27** wird ein Modell **30** des Übergangszustandes gerecht, in welchem das Magnesiumatom ein Chelat mit Enolat-, Sulfoxid- und Carbonylsauerstoff bildet. Es erscheint plausibel, daß die Annäherung des Aldehyds an das Enolat **29**<sup>[24]</sup> auf der Seite des nichtbindenden Elektronenpaares am Schwefel erfolgt (dem Arylrest abgewandt) und daß die Gruppe R des Aldehyds die *anti*-Position zum Sulfinylsubstituenten einnimmt<sup>[21]</sup>.



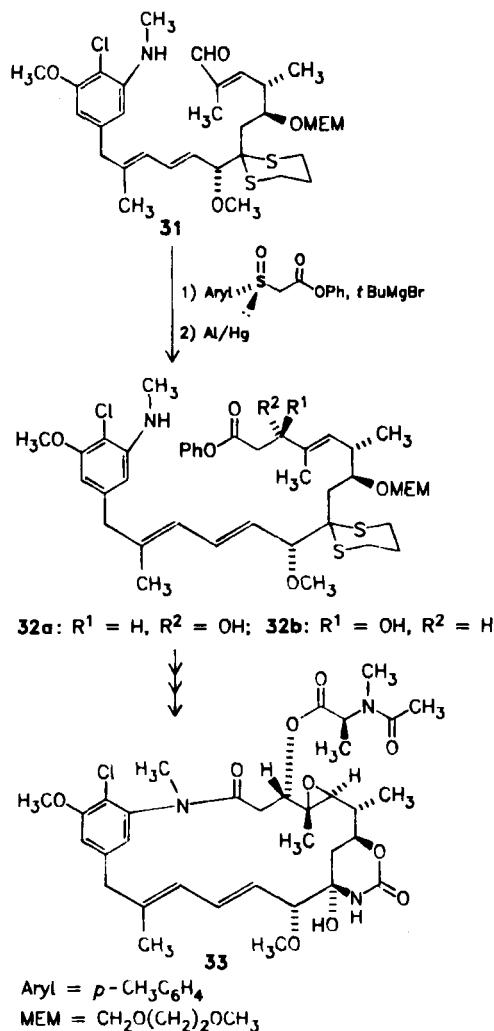
$\text{Aryl} = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; \text{L} = \text{Ligand}$

Auch an unsymmetrische Ketone läßt sich der Ester **26** addieren, wobei allerdings das Ausmaß der Stereoselektivität von Fall zu Fall stark schwankt<sup>[22,23]</sup>.

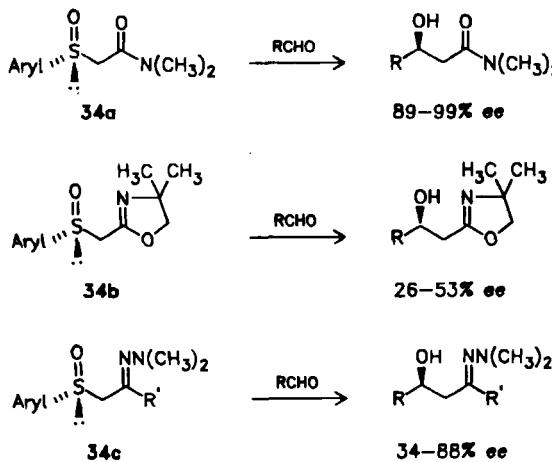


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{CH}_3, 68\% ee; \text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 20\% ee; \text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{R}^2 (\text{für alle folgenden Verbindungen}) = \text{CH}_3, 95\% ee; \text{R}^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, 8\% ee; \text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}, 40\% ee; \text{R}^1 = n\text{Pr}-\text{C}\equiv\text{C}, 48\% ee; \text{R}^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}-\text{C}\equiv\text{C}, 36\% ee$

Bei einer Totalsynthese von Maytansin 33 hat sich diese Methode ebenfalls bewährt<sup>[25]</sup>: Die Kettenverlängerung des Aldehyds 31 um einen Acetatrest führt zum 92:8-Gemisch der Diastereomere 32a und 32b. Über mehrere Stufen lässt sich das Hauptprodukt 32a in den Makrocyclus 33 umwandeln.



Der beeindruckenden Stereoselektivität des Solladié-Mioskowski-Reagens 26, das aus enantiomerenreinem Menthylsulfonat 25 hergestellt werden kann, steht als Nachteil gegenüber, daß die Chiralität des Reagens nach



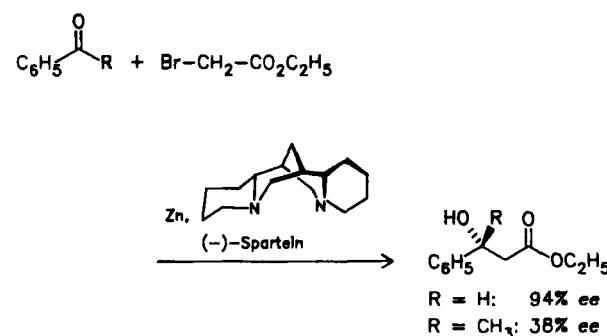
der CC-Verknüpfung zerstört wird. Nach der gleichen Konzeption lassen sich sulfinylsubstituierte Acetamide 34a<sup>[26]</sup>, Dihydrooxazole 34b<sup>[27]</sup> und Hydrazone 34c<sup>[28]</sup> mit unterschiedlicher Stereoselektivität in β-Hydroxycarbonylverbindungen überführen.

Zwei zusätzliche Reaktionsstufen – Einführung und Abspaltung des α-ständigen Hilfssubstituenten – sind der Preis für die teilweise beachtlichen chemischen und vor allem optischen Ausbeuten, die mit dieser Methode erreicht werden.

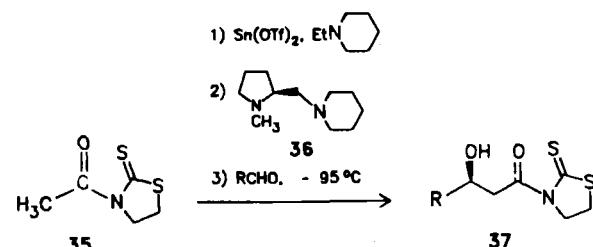
## 2.2. Enolate ohne α-Substituent

### 2.2.1. Chirale Komplexbildner

Bei asymmetrischen Synthesen verwendet man gerne nicht-kovalent gebundene chirale Hilfsstoffe, da diese in der Regel leicht vom Produkt abgetrennt werden können<sup>[29]</sup>. So untersuchten Guetté et al. die Reformatsky-Reaktion in Gegenwart des zweizähnigen Liganden (–)-Spartein<sup>[30]</sup>. Je nach Art der carbonylaktiven Komponente treten große Schwankungen der Enantioselektivität auf, wie die Beispiele von Benzaldehyd und Acetophenon zeigen; eine weitere Beeinträchtigung sind die niedrigen chemischen Ausbeuten (21 bzw. 16%).



Dem Alkaloid Spartein scheint das Prolinderivat 36 überlegen zu sein: Addiert man das Zinnenolat des *N*-Acetylthiazolidinthions 35 an Aldehyde in Gegenwart des Diamins 36, so lassen sich die Produkte 37 mit Enantiomerüberschüssen von 65 bis über 90% erhalten. Die Hydrolyse zu β-Hydroxycarbonsäuren 24 mit entsprechender optischer Reinheit ist möglich<sup>[31]</sup>. Analog können auch Essigsäureethioester – ebenfalls via Zinnenolat – enantioselektiv an Aldehyde addiert werden (58–80% ee)<sup>[32]</sup>.

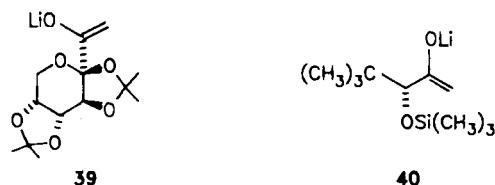
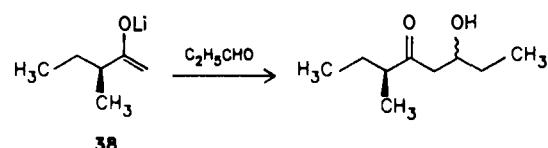


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 65% ee; R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, > 90% ee; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, > 90% ee; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 90% ee; R = cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, 88% ee; R = n-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, 90% ee

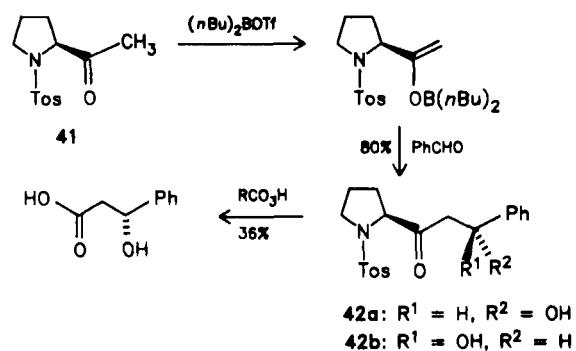
Im Gegensatz zu einigen der in Abschnitt 2.2.2 vorgestellten Methoden sind bei Verwendung chiraler Komplexbildner *enantiomerenreine* Endprodukte nur in Ausnahmefällen erhältlich, etwa durch Anreicherung infolge Kristallisation<sup>[33]</sup>.

### 2.2.2. Kovalent gebundene chirale Hilfsstoffe

In einer grundlegenden Untersuchung über die Addition des chiralen Lithiumenolats **38** an Propanal beobachteten Seebach et al. nur mäßige Diastereoselektivität (57 : 43)<sup>[34]</sup>. Die Reagentien **39** und **40** zeigen überhaupt keine enantiofaciale Differenzierung gegenüber Aldehyden<sup>[10, 11]</sup>.



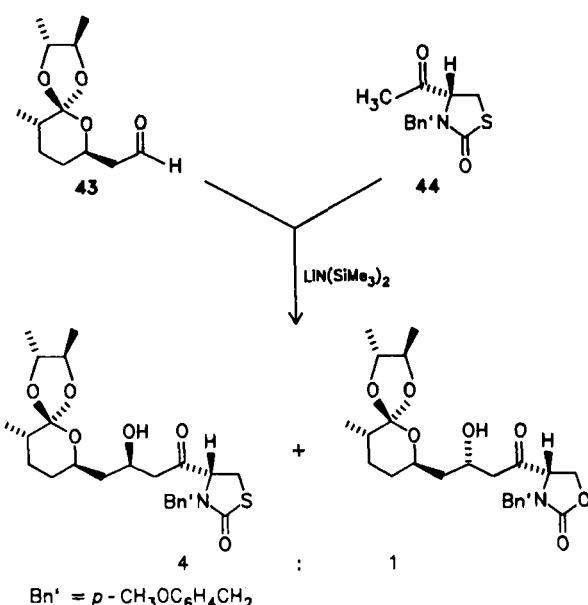
Aus dem Prolinderivat **41** bilden sich mit Benzaldehyd die Addukte **42a** und **42b** immerhin im Verhältnis von 83 : 17. Allerdings ist auch dies eine „immolare“ Methode, da bei der Abspaltung des Heterocyclus durch Baeyer-Villiger-Oxidation die Chiralität des Hilfsstoffs „geopfert“ wird<sup>[9]</sup>.



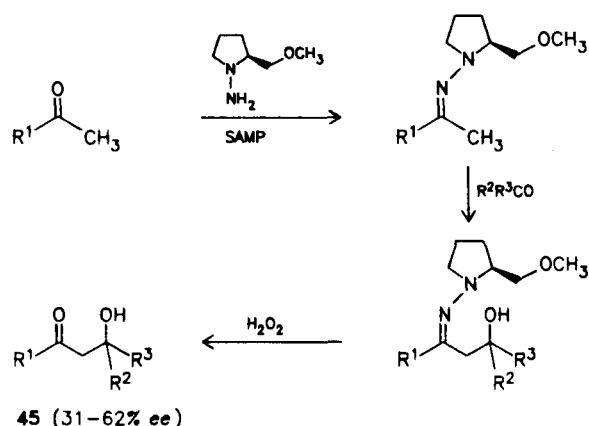
Vergleichbare Stereoselektivität wird auch bei der Aldolreaktion zwischen den beiden enantiomerenreinen Partnern **43** und **44** erzielt. Hier wird die chirale Hilfsgruppe des Methylketons **44** in das Zielmolekül (+)-Latrunculin B eingebaut<sup>[35]</sup>.

Selbst mit „RAMP“- und „SAMP“-Hydrazenen, den bewährten Reagenzien zur stereoselektiven  $\alpha$ -Alkylierung von Carbonylverbindungen, lassen sich die  $\beta$ -Hydroxyketone **45** nur mit Enantiomerenüberschüssen von 31 bis 62% erhalten. Die chemischen Gesamtausbeuten liegen zwischen 51 und 82%<sup>[15]</sup>.

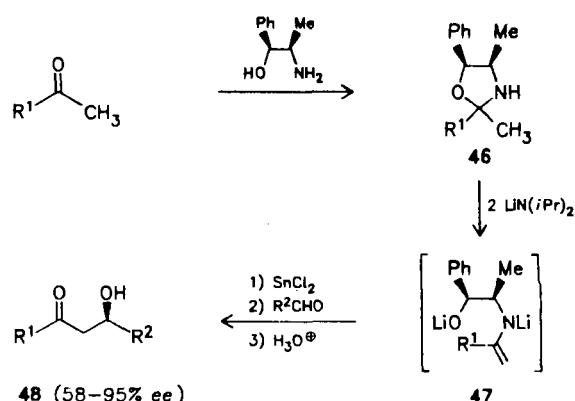
Eine Selektivitätssteigerung wird dagegen mit dem Enamid (Azaenolat) **47** beobachtet, das sich bei der Deprotonierung des Oxazolidins **46** ( $R^1 = CH_3$ ) intermediär bil-

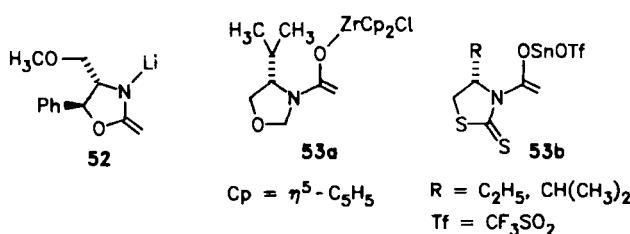
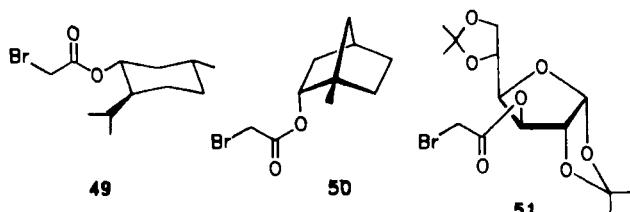


det<sup>[36]</sup>. Die optische Reinheit der nach Ummetallierung, Aldehydaddition und Abspaltung des Hilfsreagens Nor-ephedrin in etwa 60proz. chemischer Ausbeute erhaltenen Ketone **48** beträgt 58 bis 86%. Geht man von Acetophenon oder *tert*-Butylmethylketon anstelle von Aceton aus, so erreicht man Werte von 70 bis 95% ee.



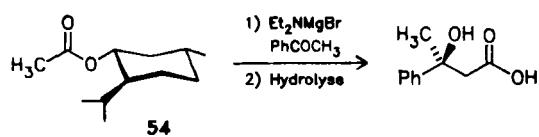
Die Gewinnung nichtracemischer  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren **24** ist vielfach durch Addition chiraler Essigsäurederivate an Aldehyde oder unsymmetrische Ketone versucht worden<sup>[37]</sup>. Brauchbare Stereoselektivität, verbunden mit akzeptabler chemischer Ausbeute, wurden jedoch weder



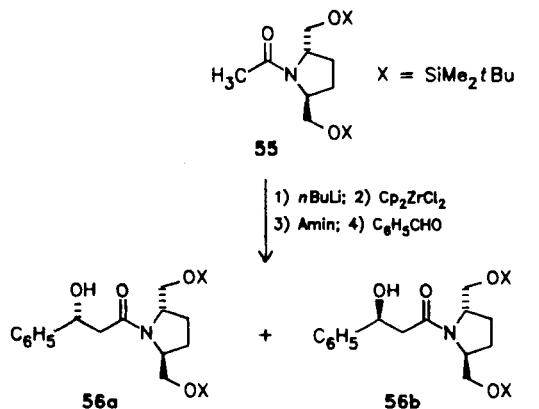


bei der Reformatsky-Reaktion von Bromessigsäureestern **49–51**<sup>[38]</sup> (teilweise unter Zusatz chiraler Amine<sup>[39]</sup>) noch mit dem lithiierten Oxazolidin **52**<sup>[14]</sup> oder dem Amidenolat **53a**<sup>[12]</sup> erreicht. Das mit **53a** strukturell verwandte Zinnderivat **53b** ergibt allerdings mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden Diastereomerenverhältnisse um 95 : 5<sup>[40]</sup>.

Ein Bericht von *Mitsui et al.*<sup>[41a]</sup> über eine ungewöhnlich hohe Stereoselektivität (93% *ee*) bei der Addition von Menthylacetat **54** an Acetophenon ist später durch die Solla-dié-Gruppe korrigiert worden<sup>[41b]</sup>: Der tatsächliche *ee*-Wert beträgt 58% für Acetophenon sowie für Propiophenon bei chemischen Ausbeuten um 50%. Letztere sinken bei der Umsetzung von **54** mit Methylcyclohexylketon sowie mit Benzaldehyd auf 30% bzw. 6%, wobei allerdings optische Reinheiten von 66 bzw. 82% erzielt werden<sup>[42]</sup>.

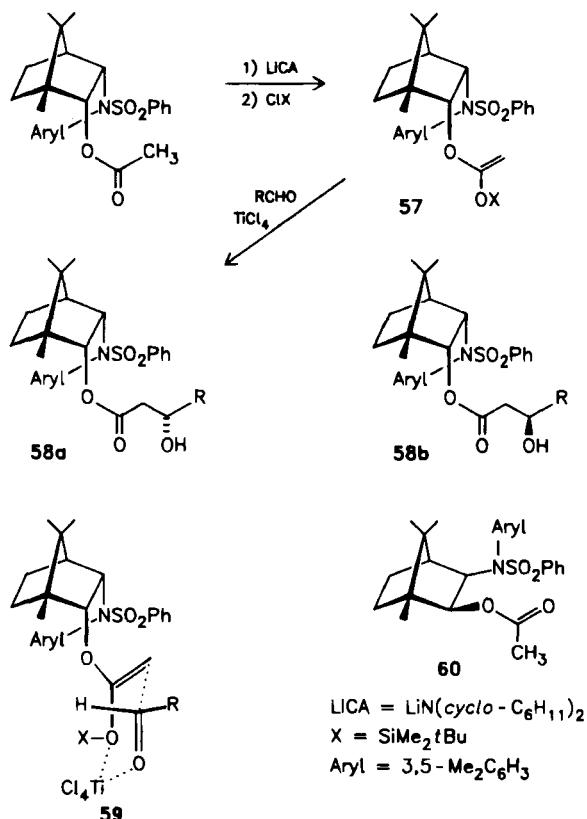


Auch mit dem Acetamid **55**, das nach Überführung in das Zirconiumenolat in Gegenwart von Aminen an Benzaldehyd addiert worden ist, lassen sich brauchbare Stereoselektivität und gute chemische Ausbeute am Produkt **56a/b** nicht gleichzeitig erreichen<sup>[13]</sup>.

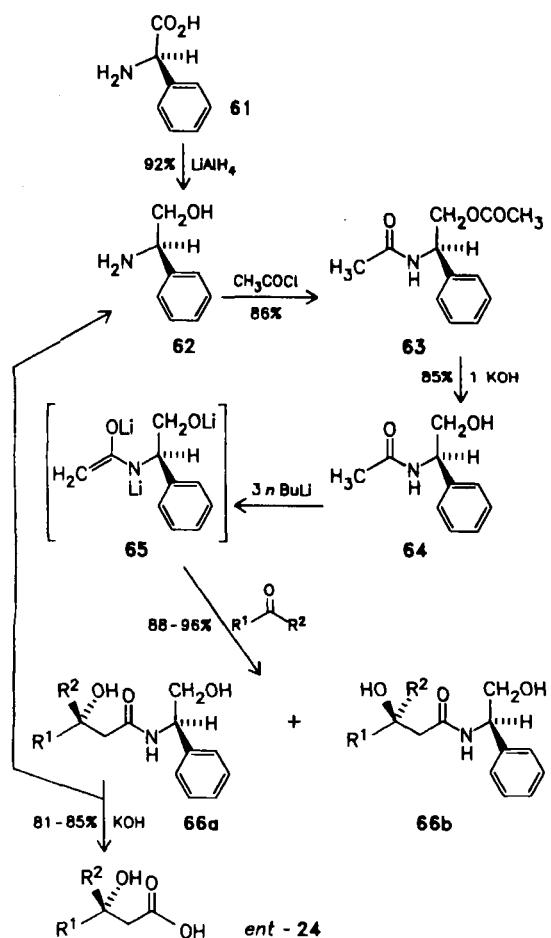


Amin	<b>56a</b> : <b>56b</b>	Ausb. [%]
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$	3.7 : 1	97
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	5.3 : 1	62
<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	8.5 : 1	20

Eine beachtliche Verbesserung gelang *Helmchen et al.* mit der  $\text{TiCl}_4$ -katalysierten Addition des Ketenacetals **57** an Aldehyde, wobei sich Diastereomerenverhältnisse **58a** : **58b** von über 93 : 7 erzielen lassen<sup>[43]</sup>. Der bevorzugte Angriff des Reagens **57** auf die *Re*-Seite des jeweiligen Aldehyds steht in Einklang mit einem Modell **59**. Durch Umkristallisation können die Überschüßdiastereomere **58a** rein erhalten werden; Hydrolyse führt zu  $\beta$ -Hydroxy-carbonsäuren *ent*-**24**. Enantiomere Endprodukte **24** sind analog aus dem Ester **60** zugänglich.



Unter dem Gesichtspunkt, daß chirale  $\alpha$ -unsubstituierte Enolate **2b** auf einfachen Wegen aus möglichst billigen enantiomerenreinen Hilfsmaterialien erhältlich sein sollten, haben wir vor einiger Zeit die Aldolreaktion von (*R*)-*N*-Acetyl- $\alpha$ -phenylglycinol **64** untersucht (vgl. Schema 1)<sup>[44,45]</sup>. Mit *n*-Butyllithium gelingt die Dreifachdeprotonierung zum Enolat **65**, das sich an Aldehyde oder an Acetophenon unter Bildung der jeweiligen Isomere **66a/66b** addiert. Dabei werden die in Schema 1 angegebenen Diastereomerenverhältnisse erreicht. Durch alkalische Hydrolyse können aus den Addukten **66a/66b** die Carbonsäuren *ent*-**24** gewonnen werden. Zur Darstellung des chiralen Amids **64** wird (*-*)-Phenylglycin **61** zunächst mit Lithiumtetrahydridoaluminat zum Aminoalkohol **62** reduziert, der sich mit Acetylchlorid zu **63** *N*- und *O*-acylieren läßt. Durch Erhitzen mit einem Äquivalent Kaliumhydroxid in wäßrigem Methanol gelingt die selektive Hydrolyse<sup>[46]</sup> des Esters **63** zum Amid **64**. Bei Verseifung der Addukte **66a/66b** wird Phenylglycinol **62** freigesetzt und kann wieder verwendet werden. Durch einmaliges Umkristallisieren lassen sich aus den Rohproduktmischungen **66a/66b** in Ausbeuten zwischen 25 und 43% (bezogen auf eingesetztes Amid **64**) die reinen Überschüßdiastereomere **66a** erhalten.

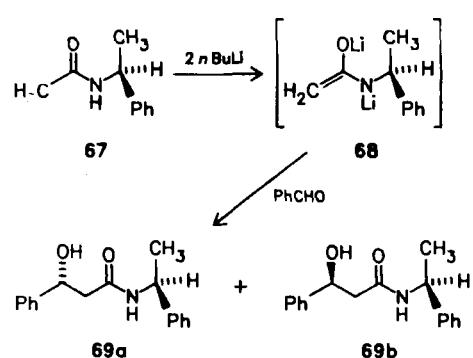


Schema 1. Addition von (*R*)-64 an achirale Aldehyde sowie an Acetophenon. Beispiele:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	66a : 66b	66a + 66b [%]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	80 : 20	96
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	H	83 : 17	95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	78 : 22	93
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	78 : 22	93
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	82 : 18	88

ten, deren Hydrolyse zu enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren *ent*-24 führt. Sowohl (*R*)- als auch (*S*)-Phenylglycin sind im Handel erhältlich.

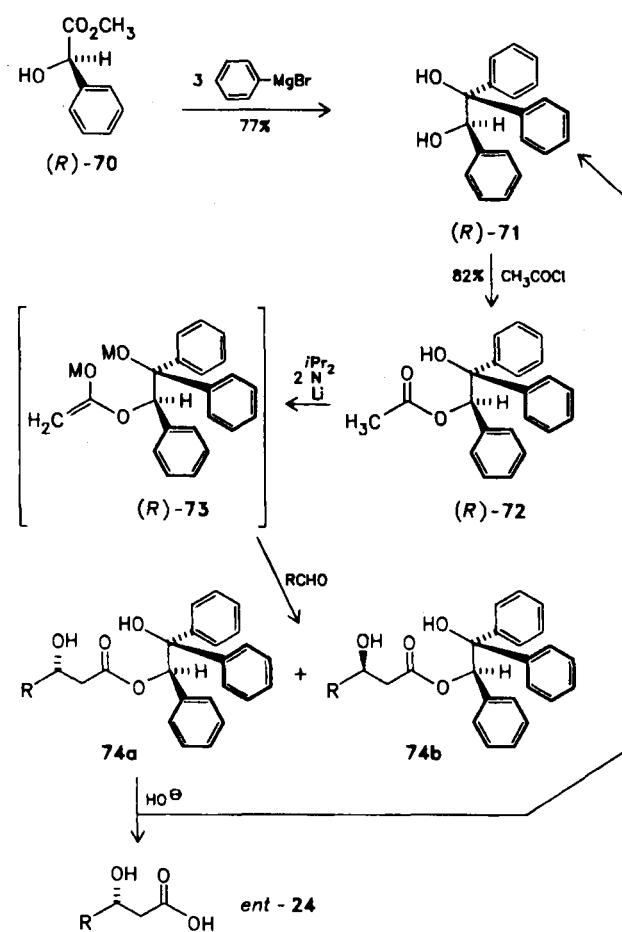
Die Hydroxymethylengruppe des *N*-Acetylphenylglycins 64 erweist sich nicht nur bei der Amidhydrolyse als hilfreich, sondern sie wirkt sich – deprotoniert in 65 – auch günstig auf die Stereoselektivität der Addition aus: Das Lithiumenolat 68 von *N*-Acetyl- $\alpha$ -phenylethylamin 67 ergibt mit Benzaldehyd die Diastereomere 69a/69b ledig-



lich im Verhältnis von 60:40; außerdem versagt die alkalische Hydrolyse des Addukts<sup>[47]</sup>.

Mit dem Ziel, die Diastereoselektivität zu verbessern, haben wir uns der Aldolreaktion von (*R*)- bzw. (*S*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylacetat 72 zugewandt (vgl. Schema 2)<sup>[48]</sup>. Nach den Erfahrungen beim Phenylglycinol-derivat 64 war zu vermuten, daß auch im Ester 72 die deprotonierte Hydroxygruppe die enantiofaciale Differenzierung gegenüber Aldehyden günstig beeinflussen könnte.

Setzt man eine Suspension des Essigsäurederivats 72 in Tetrahydrofuran mit zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid um, so entsteht eine klare Lösung des Enolats 73 (M = Li), das nach Ummetallierung mit Magnesiumbromid oder -iodid bei –120 bis –135°C unter Zusatz der Cosolventien Dimethylether oder Isopantan mit Aldehyden umgesetzt wird. Dabei bilden sich die Diastereomere 74a, b in den in Schema 2 wiedergegebenen Relationen. Durch milde alkalische Hydrolyse können  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren *ent*-24 mit entsprechender optischer Reinheit erhalten werden. Die chemischen Ausbeuten an den Produkten 24 liegen zwischen 76 und 85% über zwei Stufen. Das chirale Reagens 72 läßt sich bequem aus Mandelsäuremethylester 70 gewinnen: Dieser wird mit Phenylmagnesiumbromid

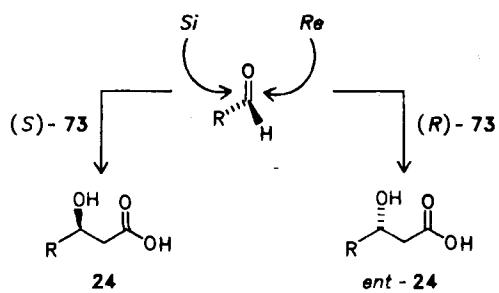


Schema 2. Addition von (*R*)-72 an achirale Aldehyde. Beispiele:

R	74a : 74b
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50 : 1
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	25 : 1
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	11 : 1

zunächst in das Diol 71 übergeführt<sup>[49, 50]</sup>, das sich mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin problemlos – unter selektiver Veresterung der sekundären Hydroxygruppe – in den Essigsäureester 72 umwandeln läßt. Beide Enantiomere des Reagens 72 sind leicht zugänglich, da sowohl (R)- als auch (S)-Mandelsäure wohlfeile, kommerzielle Produkte sind. Auch bei dieser Methode wird der chirale Hilfsstoff als Diol 71 durch Hydrolyse der Addukte 74a, b racemisierungsfrei zurückgewonnen.

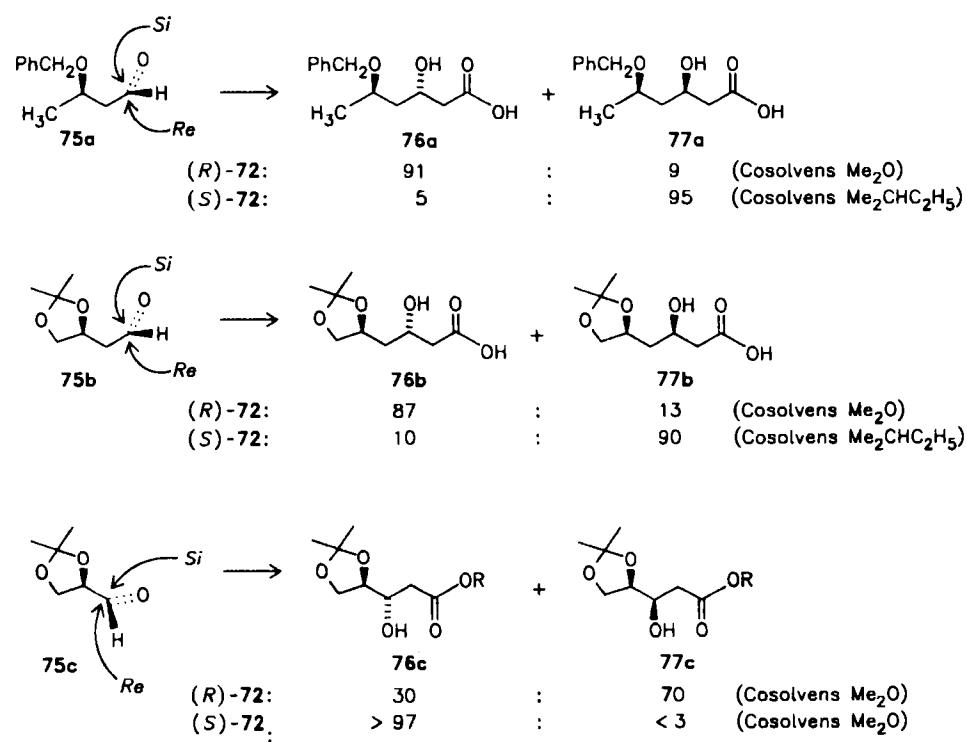
In allen bisher von uns untersuchten Fällen greift das (R)-konfigurierte Reagens 73 den Aldehyd von der *Re*-Seite, das (S)-Enolat 73 folglich mit gleicher Selektivität von der *Si*-Seite her an<sup>[51]</sup>.



Werden dagegen enantiomerenreine Aldehyde 75 (vgl. Schema 3) mit beiden Enantiomeren eines Enolats 2b umgesetzt, so muß damit gerechnet werden, daß die diastereofaciale Selektivitäten von Aldehyd und Enolat bei einer der Kombinationen gleichsinnig („matched pair“), bei der anderen ungleichsinnig („mismatched pair“)<sup>[21]</sup> wirken. Folglich können nach Hydrolyse jeweils unterschiedliche Produktverhältnisse 76 : 77 resultieren: Das gleichsinnige Paar führt zu höherem, das ungleichsinnige zu geringerem Diastereomerenüberschuß.

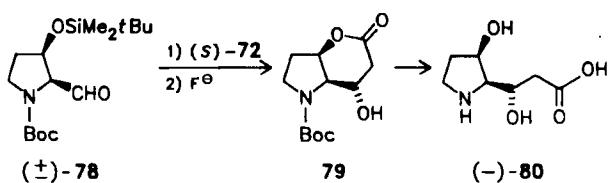
Eine Möglichkeit, um kontrolliert und vorhersagbar sowohl zu *anti*- als auch zu *syn*-Isomeren 76 bzw. 77 zu gelangen, ist dann gegeben, wenn die Reagensselektivität der Enolate (*R*)- bzw. (*S*)-73 dominiert, so daß sie die diastereofaciale („inhärente“) Selektivität der Aldehyde 75 überspielen kann. Aus Schema 3 ist ersichtlich, daß die wahlweise Synthese von *anti*- oder *syn*-konfigurierten Carbonsäuren in den Fällen 76a/77a und 76b/77b tatsächlich gelingt<sup>[52, 53]</sup>. Wie bei den achiralen Aldehyden addiert sich auch hier – ungeachtet der Chiralität der Substrate 75a und 75b – der deprotonierte Ester (*R*)-72 überwiegend von der *Re*-Seite (→ 76a, b), das (*S*)-Reagens 72 mit vergleichbarer Stereoselektivität vorzugsweise von der *Si*-Seite (→ 77a, b). Die diastereofaciale Selektivität der Aldehyde 75a, b gegenüber Lithium- und Magnesiumenolaten *achiraler* Essigsäureester ist gering, so daß *anti*- und *syn*-Produkte 76a, b bzw. 77a, b zu etwa gleichen Anteilen entstehen<sup>[53, 54]</sup>. Bei der TiCl<sub>4</sub>-katalysierten Addition von Silylenolethern sowie bei der Umsetzung mit einigen (insbesondere Bor und Titan enthaltenden) Organometallreagentien kann die Stereochemie durch die Chiralität des Substrats im Sinne einer „Chelat-Kontrolle“ gesteuert werden<sup>[55]</sup>. Eine neuere Übersicht behandelt ausführlich diese Konzeption der stereoselektiven Synthese<sup>[56]</sup>.

Anders als  $\beta$ -alkoxysubstituierte Aldehyde wie 75a und 75b zeigt der Isopropyliden-glycerinaldehyd 75c auch gegenüber Organolithiumverbindungen eine deutliche inhärente Selektivität<sup>[57]</sup>. So werden mit dem Lithiumenolat des Essigsäuremethylesters die Diastereomere 76c/77c ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) im Verhältnis 85 : 15 gebildet<sup>[58]</sup>. Eine Steigerung der *anti*-Selektivität läßt sich mit dem (*S*)-Reagens 72 erreichen, das auch hier den *Si*-Seiten-Angriff bevorzugt. Zwar dominiert auch bei der Addition des (*R*)-Esters 72 die *lk*-Topizität, doch wird in diesem Fall des ungleichsinnigen Paares nur eine mäßige Präferenz für das *syn*-Isomer



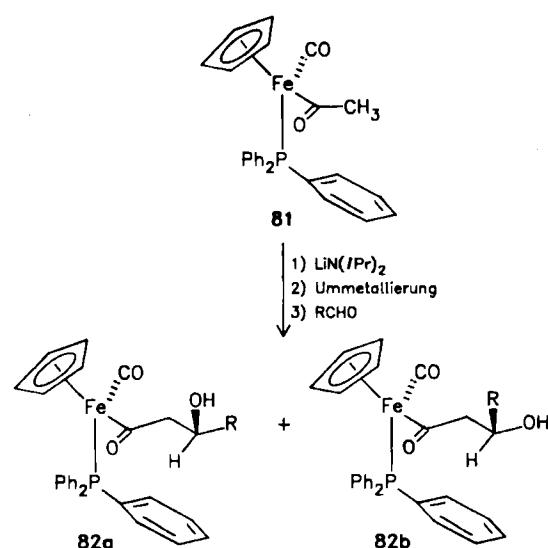
Schema 3. Umsetzung von (*R*)- und (*S*)-72 mit chiralen Aldehyden 75 in Tetrahydrofuran.

77c beobachtet<sup>[53]</sup>. Durch Umsetzung von (S)-72 mit dem (racemischen) Aldehyd 78 gelangten kürzlich Joullie et al.<sup>[59]</sup> nach Abtrennung des im Unterschub gebildeten Diastereomers über das intermediäre Lacton 79 zu (–)-Detoxinin 80.



### 2.2.3. Metallatome als Chiralitätszentren

Die originelle Idee, ein Übergangsmetall als chirale Hilfsgruppe zu benutzen, ist nahezu gleichzeitig in den Arbeitskreisen von Liebeskind<sup>[60]</sup> und Davies<sup>[61]</sup> verwirklicht worden. Der Eisenacetylkomplex 81 addiert sich nach Deprotonierung und Ummetallierung bei –100°C mit sehr hoher Diastereoselektivität an Aldehyde zu den Produkten 82a/82b. Die Spaltung der Eisenkomplexe führt zu β-Hydroxycarbonsäuren 24. Enantiomerenreines Ausgangsmaterial ist allerdings nicht ganz leicht zugänglich, da es durch Racematspaltung bereitet werden muß<sup>[62]</sup>. So sind bisher auch alle Aldolreaktionen mit dem racemischen Acetylderat 81 durchgeführt worden. Die lk-Konfiguration des Überschüßdiastereomers 82a ( $R = C_2H_5$ ) ließ sich durch Röntgen-Strukturanalyse beweisen<sup>[63]</sup>.



R	Ummetallierung mit	82a : 82b	Lit.
Ph	iBu <sub>2</sub> AlCl	3.7 : 1	[60]
Ph	Et <sub>2</sub> AlCl	20 : 1	[61]
Ph	SnCl <sub>2</sub>	1 : 12	[60]
iPr	iBu <sub>2</sub> AlCl	8.2 : 1	[60]
iPr	Et <sub>2</sub> AlCl	> 100 : 1	[61]
Et	iBu <sub>2</sub> AlCl	5.2 : 1	[60]
Et	Et <sub>2</sub> AlCl	> 100 : 1	[61]
tBu	Et <sub>2</sub> AlCl	> 100 : 1	[61]

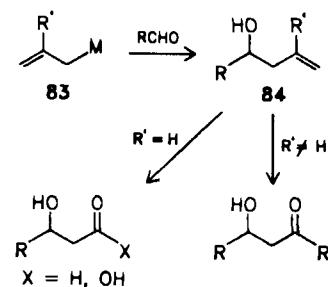
Die mangelhafte enantiofaciale Selektivität α-unsubstituierter Enolate 2b gegenüber Aldehyden ließ sich also erst in jüngster Zeit mit neuen chiralen Reagentien verbes-

sern. Bereits seit längerem hat man versucht, in diesem Fall die problematische Aldolreaktion zu umgehen und mit alternativen Methoden einen Zugang zu enantiomerenreinen β-Hydroxycarbonylverbindungen wie 21 oder 24 zu finden. Darüber soll im folgenden noch kurz berichtet werden.

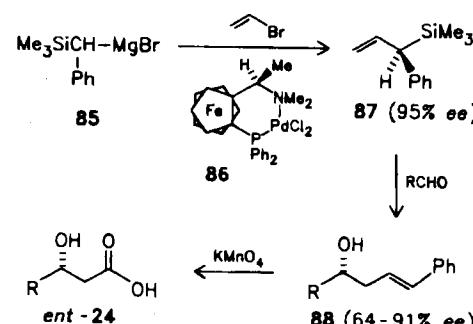
### 3. Alternativen zur Aldolreaktion

#### 3.1. Allylmetall-Reagentien als verkappte Enolate

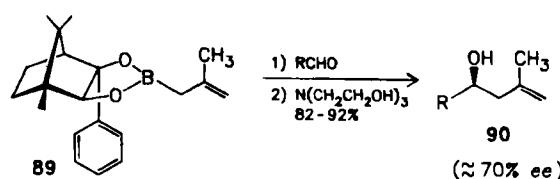
Da sich CC-Doppelbindungen meist leicht zu Ketonen oder Aldehyden oder Carbonsäuren spalten lassen, kann ein Homoallylalkohol 84 als Vorläufer einer β-Hydroxycarbonylverbindung und folglich ein Organometallreagens 83 mit σ-gebundenem Allylrest als verkapptes Enolat betrachtet werden<sup>[64]</sup>.



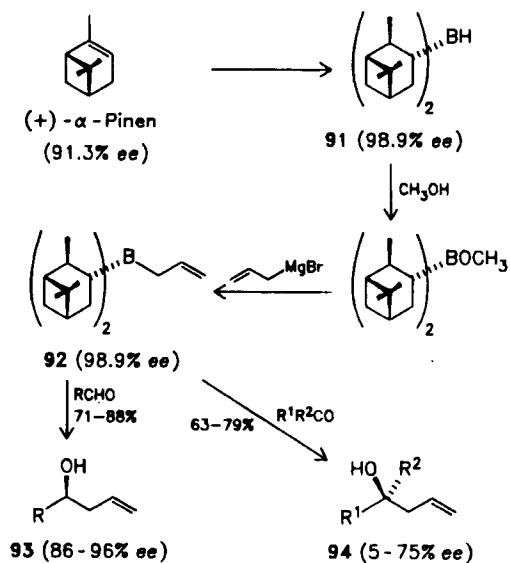
In Gegenwart von TiCl<sub>4</sub> gelingt die enantioselektive Addition des Silans 87 an Aldehyde; die so erhaltenen Alkohole 88 lassen sich ohne Einbußen an optischer Reinheit zu β-Hydroxycarbonsäuren ent-24 spalten<sup>[65]</sup>. Das Allylsilan 87 entsteht bei der Kupplung des Grignard-Reagens 85 mit Vinylbromid in Gegenwart des chiralen Katalysators 86 in 95proz. Enantiomerenüberschuß<sup>[66]</sup>.



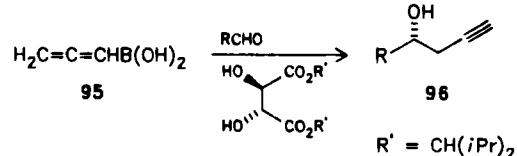
Chirale Allylbor-Reagentien sind vor allem in den Arbeitsgruppen von Hoffmann<sup>[67]</sup>, Midland<sup>[68]</sup> und Brown<sup>[69]</sup> als „Enolatersatz“ benutzt worden<sup>[70]</sup>. So addiert sich der aus (+)-Campher zugängliche Boronsäureester 89 an Aldehyde und liefert nach Zersetzung der Boratzwischenstufe mit Nitrilotriethanol die Alkohole 90 mit etwa 70proz. Enantiomerenüberschuß<sup>[67]</sup>.



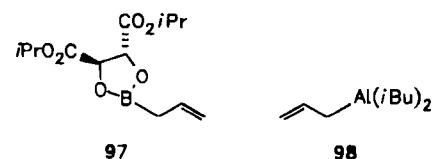
Eine Selektivitätssteigerung kann mit dem Allylboran **92** erreicht werden, das mit nahezu 99proz. optischer Reinheit aus  $\alpha$ -Pinen erhältlich ist. Offensichtlich werden bei der Hydroborierung von  $\alpha$ -Pinen zu **91** bevorzugt zwei Spezies mit gleicher Konfiguration vereinigt. So erhält man Diisopinocampheylboran **91** als kristallines Produkt mit höherem Enantiomerenüberschuß als das eingesetzte Terpen<sup>[71]</sup>. Daher kann zweckmäßigerweise von käuflichem (+)- oder (-)- $\alpha$ -Pinen mit etwa 91% optischer Reinheit ausgegangen werden. Nach Einführung des Allylsubstituenten gelingt die Addition des Borans **92** an Aldehyde wie auch an unsymmetrische Ketone zu den Alkoholen **93** bzw. **94** mit teilweise ausgezeichneter Enantioselektivität<sup>[69]</sup>.



Auch Propadienylboronsäure **95** wird durch Verestellung mit Weinsäurederivaten zu einem effektiven Chiralitätsüberträger: Die Homopropargylalkohole **96** werden mit **92** bis 99% ee erhalten. Die chemischen Ausbeuten liegen zwischen 78 und 90%<sup>[72]</sup>. Da sich CC-Dreifachbindungen nach bekannten Verfahren in Carbonylgruppen umwandeln lassen<sup>[73]</sup>, kann auch diese Methode als Äquivalent zur Aldolreaktion angesehen werden.



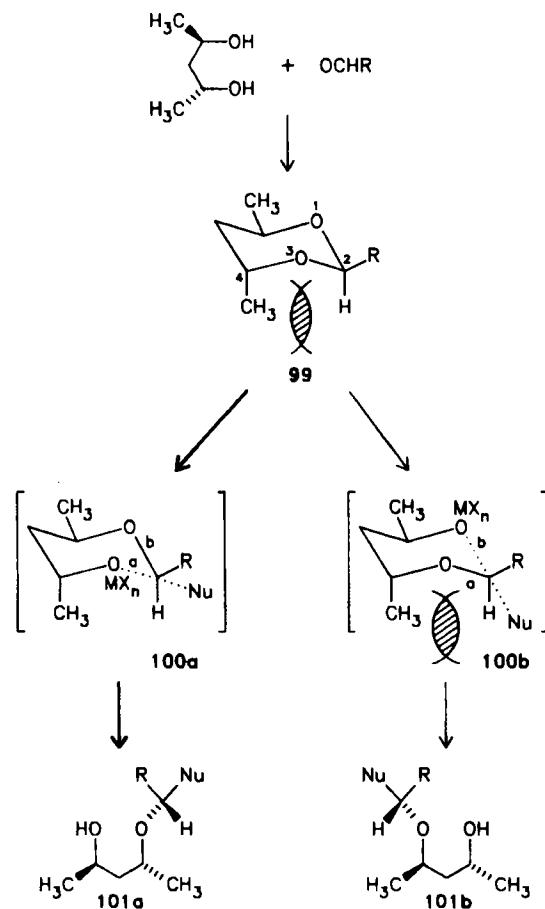
Additionsreaktionen des analogen Allylboronsäureesters **97** an Aldehyde sind kürzlich beschrieben worden (79–87% ee)<sup>[74]</sup>.



Schließlich ist auch die Übertragung des Allylrests aus der Organoaluminiumverbindung **98** auf Aldehyde enantioselektiv (53–84% ee) möglich, wenn der chirale Komplexbildner **36** zugesetzt wird<sup>[75]</sup>.

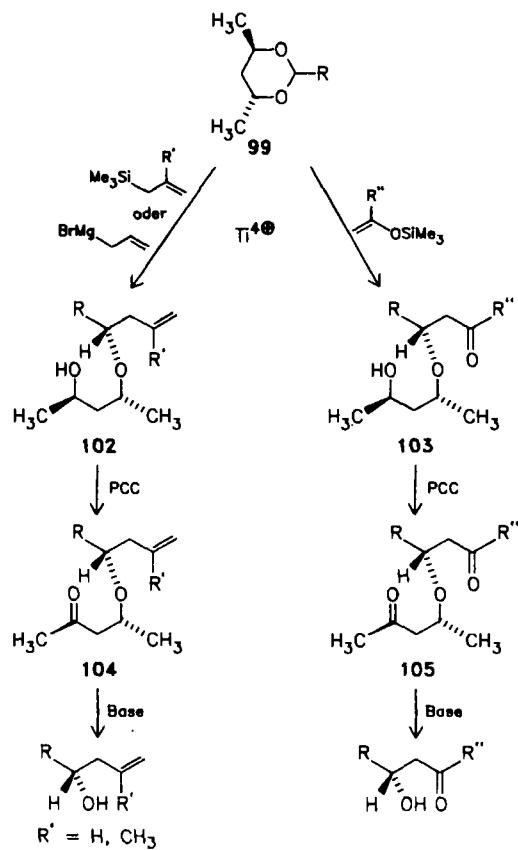
**3.2. Verwendung chiraler Acetale und Lactone**

Ein weiteres Konzept, das die Aldolreaktion  $\alpha$ -unsubstituierter Enolate **2b** umgeht, besteht darin, den Aldehyd vorübergehend zum chiralen Partner zu machen und diesen – möglichst diastereoselektiv – mit einem achiralen Enolether oder Enolatäquivalent (vgl. Abschnitt 3.1) umzusetzen<sup>[76]</sup>. Als chirale Aldehydderivate wählten Johnson et al.<sup>[77]</sup> 1,3-Dioxane **99**, die durch Acetalisierung mit enantiomerenreinem 2,5-Pentandiol leicht erhältlich sind. Die mit Lewis-Säuren  $\text{MX}_n$  katalysierte Ringöffnung durch ein Nucleophil sollte  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artig verlaufen und – je nachdem, ob die Bindung *a* oder *b* gelöst wird – zu den Diastereomeren **101a** bzw. **101b** führen. Die im Grundzustand von **99** vorhandene Behinderung der axialen Substituenten in 2- und 4-Position ( $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H}$ ) wird beim Bruch der Bindung *b* verringert. Da dies bei einer Verlängerung der Bindung *b* nicht der Fall ist, sollte der Übergangszustand **100a** gegenüber **100b** favorisiert werden.

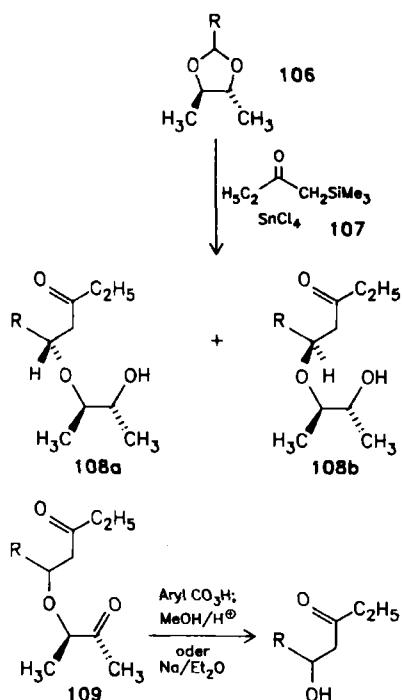


In der Tat werden bei Additionen von Allylsilanen<sup>[78]</sup> oder Allylmagnesiumbromid<sup>[79]</sup> bzw. Silylenolethern<sup>[80]</sup> an Dioxane **99** mit Diastereoselektivitäten von durchschnittlich 95:5 die Produkte **102** bzw. **103** im Überschuß erhalten. Die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe erfolgt durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zu den Ketonen **104** und **105**, aus welchen durch basenkatalysierte  $\beta$ -Eliminierung („Retro-Michael-Addition“) neben Me-

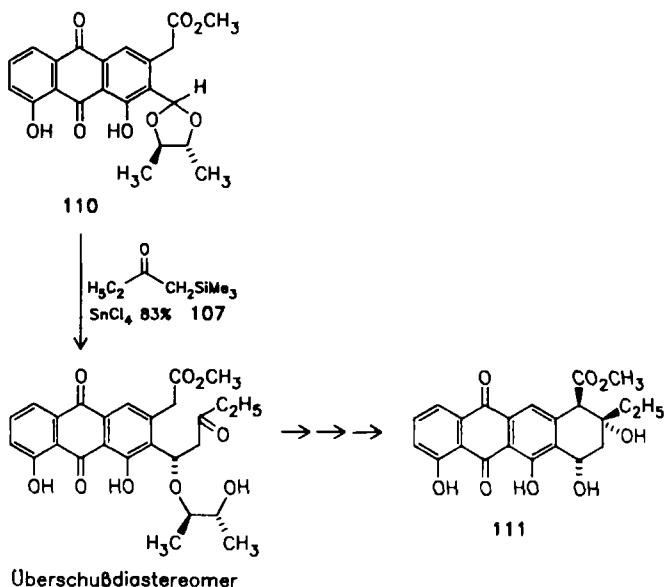
thyl-1-propenylketon Homoallylalkohole bzw.  $\beta$ -Hydroxyketone freigesetzt werden.



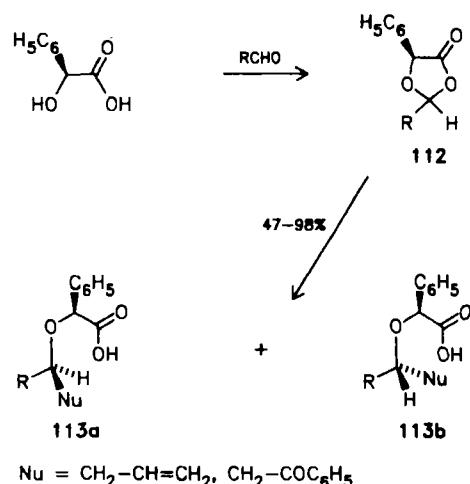
Eine ähnliche diastereoselektive Ringöffnung der chiralen Dioxolane **106** gelingt mit dem  $\alpha$ -Silylketon **107**, wobei sich die Addukte **108a/108b** maximal im Verhältnis 16:1 bilden. In diesem Fall wird die chirale Hilfsgruppe durch Oxidation zum Diketon **109** und anschließende Baeyer-Villiger-Umlagerung sowie Umesterung mit Methanol entfernt<sup>[81]</sup>. Auch eine reduktive Spaltung der  $\alpha$ -Alkoxyketone des Typs **109** ist möglich<sup>[82]</sup>.



Mit dieser Methode gelang der Arbeitsgruppe von Kishi<sup>[81]</sup> die Synthese von Aklavinon **111** ausgehend vom Acetal **110**, wobei im Schlüsselschritt eine Diastereoselektivität von 10:1 erreicht wird.

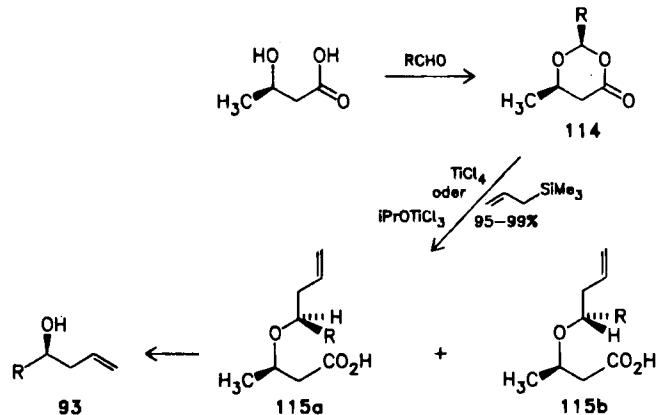


Bei der nucleophilen Öffnung der Lactone **112** und **114** fungiert stets der Carboxylat-, nicht aber der Alkoholatrest als Abgangsgruppe, was aufgrund der Acidität der entsprechenden konjugaten Säuren auch erwartet wird. So bilden sich bei der Umsetzung der Dioxolanone **112** mit Allyltrimethylsilan oder mit Silylenolethern die Carbonsäuren **113a/113b**, wobei die Diastereomere **113a** überwiegen (Verhältnis 63:37 bis 93:7)<sup>[83]</sup>. Die Heterocyclen **112** fallen bei der Kondensation von Aldehyden mit Mandelsäure überwiegend in der *cis*-Konfiguration an<sup>[84]</sup>. Hier wird die chirale Hilfsgruppe durch oxidative Decarboxylierung mit Bleitetraacetat abgespalten.



Aus Aldehyden und der in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglichen 3-Hydroxybuttersäure (vgl. Abschnitt 3.3) entstehen überwiegend *cis*-Dioxanone **114**, die meist durch Umkristallisation rein erhalten werden können. Wie Seebach et al.<sup>[76,85]</sup> zeigten, reagieren auch diese Heterocy-

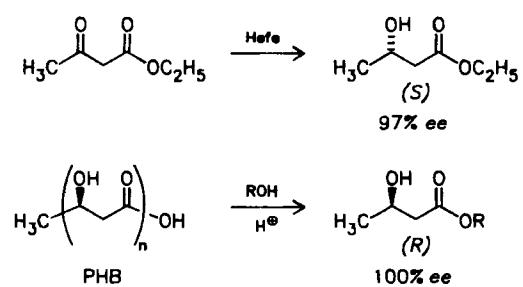
clen mit Allylsilan diastereoselektiv, wobei Produktverhältnisse **115a** : **115b** um 97:3 erzielt werden. Lithiumdiisopropylamid setzt Homoallylalkohole **93** frei.



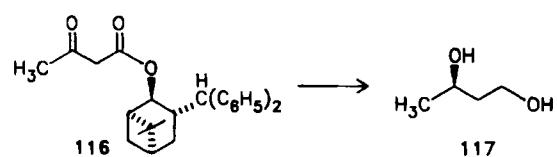
All diesen Methoden der nucleophilen Substitution an Acetalen ist gemeinsam, daß die Chiralität des Hilfsreagens letztlich zerstört wird.

### 3.3. Weitere Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren

Durch enantioselektive Reduktion lassen sich die oft-mals leicht erhältlichen  $\beta$ -Ketocarbonsäuren oder deren Ester in die entsprechenden Hydroxycarbonylverbindungen vom Typ **24** umwandeln. Hierbei erfreuen sich neben der Verwendung chiraler modifizierter Hydridüberträger<sup>[86]</sup> mikrobielle Verfahren immer größerer Beliebtheit<sup>[87]</sup>. Als Beispiel sei die Reduktion von Acetessigester in Anwesenheit von Bäckerhefe zum (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylster erwähnt<sup>[88]</sup>. Das (*R*)-Enantiomer kann bequem durch Depolymerisation der käuflichen Polyhydroxybuttersäure (PHB) erhalten werden<sup>[89]</sup>.

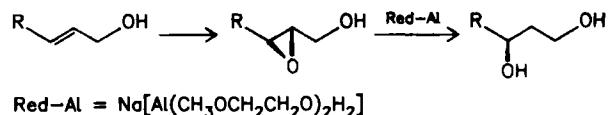


Die diastereoselektive Reduktion des  $\beta$ -Ketoesters **116** liefert nach reduktiver Abspaltung des chiralen Hilfsreagens das (*R*)-Diol **117** mit maximal 43% ee<sup>[90]</sup>.

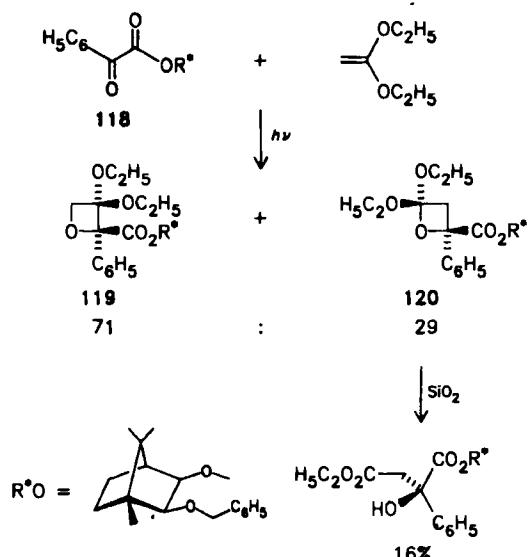


Schließlich sei noch der von *Masamune*<sup>[2f]</sup> eingeschlagene Weg vorgestellt, welcher 1,3-Diole mit hoher optischer Reinheit zugänglich macht, und zwar durch stereoselektive Epoxidierung von Allylalkoholen mit dem Katsu-

ki-Sharpless-Reagens<sup>[91]</sup>, gefolgt von regioselektiver Oxiranring-Öffnung.



Über die Paterno-Büchi-Reaktion als Alternative zur Aldoladdition ist kürzlich zusammenfassend berichtet worden<sup>[92]</sup>. So wird aus dem chiralen Phenylglyoxylsäureester **118** und 1,1-Diethoxyethylen zwar überwiegend das unerwünschte Regioisomer **119** erhalten, doch fällt das Oxetan **120** nahezu diastereomerenrein an und kann zum Hydroxyester geöffnet werden<sup>[93]</sup>.



### 4. Ausblick

Es stehen heute mehrere brauchbare Methoden zur Verfügung, die eine stereoselektive Addition chiraler  $\alpha$ -unsubstituierter Enolate **2b** an Aldehyde ermöglichen. Mehrere Alternativen zur Aldolreaktion eröffnen ebenfalls günstige Wege zu fast enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen vom Typ **21** oder **24**. Die Zukunft dürfte weitere Entwicklungen und Anwendungen auf diesem Gebiet bringen, das sich dem Zugriff der Synthetiker erstaunlich lange entzogen hatte.

*Ergänzungen bei der Korrektur (21. November 1986):* Mit einer chiralen Lewis-Säure gelang *Reetz* et al. die enantioselektive Addition von Ketenacetalen an Aldehyde<sup>[94]</sup>. Ein weiterer von *Champher* abgeleiteter Essigsäureester hat nach Überführung in das entsprechende Silylketenacetal in Aldolreaktionen Verwendung gefunden<sup>[95]</sup>. Schließlich eröffneten *Seebach* et al. einen neuen Weg zu nahezu enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren unter „Selbstreproduktion des stereogenen Zentrums“<sup>[96]</sup>.

*Mein Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Karl-Winnacker- und der Konrad-Adenauer-Stiftung für die Unterstützung unserer Arbeiten. Die Firmen BASF AG und*

*Hoechst AG waren uns durch großzügige Spenden von (R)- und (S)-Mandelsäure behilflich. Die hier vorgestellten eigenen Resultate sind das Ergebnis der ungewöhnlich engagierten Mitarbeit von Dr. Ralf Devant und Frau Dipl.-Chem. Ulrike Mahler, denen ich herzlich danken möchte.*

Eingegangen am 14. Juli 1986 [A 603]

- [1] Übersicht: A. T. Nielsen, W. J. Houlihan: *Organic Reactions*, Vol. 16. Wiley, New York 1968.
- [2] a) C. H. Heathcock, *Science* 214 (1981) 395; b) C. H. Heathcock in E. Bunzel, T. Durst (Hrsg.): *Comprehensive Carbanion Chemistry, Part B*. Elsevier, Amsterdam 1984, Kap. 4; c) C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B. Academic Press, New York 1984, Kap. 2; d) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 1109; e) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1; f) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1.
- [3] „Gezielte Aldolreaktion“; vgl. G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem.* 80 (1968) 8; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 7; G. Wittig, *Top. Curr. Chem.* 67 (1976) 1; T. Mukaiyama, *Org. React. N. Y.* 28 (1982) 203.
- [4] S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* 92 (1980) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 557; die dort vorgeschlagene *syn-anti*-Nomenklatur scheint zunehmend auch von anderen Autoren übernommen zu werden, vgl. z. B. [2d, 17, 56]. – In dieser Übersicht wird darüber hinaus zur Beschreibung der Topizität der gegenseitigen Annäherung von Reagens und Substrat die *Ik*(like)-*ul*(unlike)-Nomenklatur benutzt: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.
- [5] Hohe *anti*-Selektivität ist allgemein schwerer zu erreichen als *syn*-Selektivität; vgl. [2]. – Neuere Ansätze zur Lösung dieses Problems: A. I. Meyers, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* 40 (1984) 2309; C. Palazzi, L. Colombo, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1735 sowie [43].
- [6] Im Hinblick auf die diastereomeren Übergangszustände, die bei diesen Reaktionen durchlaufen werden, verwenden einige Autoren den Begriff „diastereofaciale Selektivität“ (vgl. [2c]).
- [7] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2127.
- [8] Eine Selektivitätssteigerung ist allerdings durch Verwendung anderer Gegenionen möglich. So werden bei der Addition des Lithiumenolats **6b** (Li statt *B(nBu)<sub>2</sub>*) an Benzaldehyd die Diastereomere **8/9** im Verhältnis 87:13 gebildet, während sich mit *Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>*Cl die Produktrelation zu 25:75 umkehren lässt (*R* = Ph): M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 897.
- [9] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3099.
- [10] C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1296.
- [11] C. H. Heathcock, M. C. Pirring, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2290.
- [12] D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2876.
- [13] T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5807.
- [14] A. I. Meyers, G. Knaus, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1333; A. I. Meyers, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2501.
- [15] D. Enders in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B. Academic Press, New York 1984, Kap. 4.
- [16] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1920.
- [17] R. W. Hoffmann, K. Dittrich, S. Froech, D. Cremer, *Tetrahedron* 41 (1985) 5517.
- [18] Auch (*E*)-Enolate liegen überwiegend in der U-Konformation vor und reagieren mit Aldehyden laut MNDO-Rechnungen bevorzugt über einen Twist-boat-Übergangszustand: C. Gennari, R. Todeschini, M. G. Beretta, G. Favini, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 612.
- [19] Unter „Aldolreaktion“ werden hier im weiteren Sinne Additionen von Enolen und Enolaten sowie deren Heteroanaloga an Aldehyde und Ketone verstanden; vgl. [2b], dort Fußnote auf S. 178.
- [20] C. Mioskowski, G. Solladié, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 162.
- [21] G. Solladié in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Part A, Academic Press, New York 1983, Kap. 6; G. Solladié, *Chimia* 38 (1984) 233.
- [22] C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* 36 (1980) 227.
- [23] G. Solladié, C. Frechou, G. Demainly, *Nouv. J. Chim.* 9 (1985) 21.
- [24] Untersuchungen am Enolat **29** durch <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie: A. Sol-ladié-Cavallo, C. Mioskowski, *Org. Magn. Reson.* 16 (1981) 273.
- [25] E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, H. Cho, D. H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6613.
- [26] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Montanari, A. Restelli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1138.
- [27] R. Annunziata, M. Cinquini, A. Gilardi, *Synthesis* 1983, 1016; vgl. auch: R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Restelli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1253.
- [28] L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 403.
- [29] Vgl. D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329; J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* 35 (1979) 2797.
- [30] M. Guetté, J. Capillon, J.-P. Guetté, *Tetrahedron* 29 (1973) 3659.
- [31] N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1983, 297; T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* 40 (1984) 1381.
- [32] T. Mukaiyama, N. Yamasaki, R. W. Stevens, M. Murakami, *Chem. Lett.* 1986, 213.
- [33] Vgl. Lehrbücher der Stereochemie, z. B.: E. L. Eliel: *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [34] D. Seebach, V. Ehrig, M. Teschner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1357.
- [35] R. Zibuck, N. J. Liverton, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2451.
- [36] K. Narasaka, T. Miwa, H. Hayashi, M. Ohta, *Chem. Lett.* 1984, 1399.
- [37] Übersicht über die älteren Arbeiten: J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC 1976, S. 142ff.
- [38] M. H. Palmer, J. A. Reid, *J. Chem. Soc.* 1960, 931; 1962, 1762.
- [39] S. Brandänge, S. Josephson, L. Mörch, S. Vallén, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 35 (1981) 273.
- [40] Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2391, zit. Lit.
- [41] a) S. Mitsui, K. Konno, I. Onuma, K. Shimizu, *Nippon Kagaku Zasshi* 85 (1964) 437; b) E. B. Dongala, D. L. Dull, C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4983.
- [42] Y. Kudo, M. Iwasawa, K. Kobayashi, Y. Senda, S. Mitsui, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2125.
- [43] G. Helmchen, U. Leikauf, I. Taufer-Knöpfel, *Angew. Chem.* 97 (1985) 874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 874.
- [44] M. Braun, R. Devant, *Angew. Chem.* 95 (1983) 802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 788.
- [45] R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2191.
- [46] M. Kuna, G. Ovakimian, P. A. Levene, *J. Biol. Chem.* 137 (1941) 337; G. Ovakimian, M. Kuna, P. A. Levene, *ibid.* 135 (1940) 91.
- [47] In diesem besonderen Fall gelingt die Hydrolyse mit  $\text{N}_2\text{O}_4$ ; vgl. [45].
- [48] M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5031.
- [49] A. McKenzie, H. Wren, *J. Chem. Soc.* 97 (1910) 473.
- [50] R. Roger, W. B. McKay, *J. Chem. Soc.* 1931, 2229.
- [51] In Anbetracht mangelhafter Kenntnisse der Struktur von Enolaten wie **65** oder **73** erscheint es verfrüh, ein Modell für die Übergangszustände vorzuschlagen, das sowohl dem Ausmaß der Stereoselektivität als auch der *Ik*-Topizität Rechnung trägt.
- [52] R. Devant, *Dissertation*, Universität Karlsruhe 1985.
- [53] U. Mahler, unveröffentlichte Versuche, Universität Düsseldorf.
- [54] Vgl. 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.
- [55] M. T. Reetz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4833. – Mit anderen Lewis-Säuren ist auch die Reaktion ohne Chelat-Kontrolle möglich; allerdings ist die Selektivität zugunsten des *syn*-Diastereomers nur gering: S. Kiyoaka, H. Sasaoka, R. Fujiyama, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5331.
- [56] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
- [57] Übersicht: J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron* 42 (1986) 447; J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 146.
- [58] C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirring, C. T. White, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3846.
- [59] W. R. Ewing, B. D. Harris, K. L. Bhat, M. M. Joullie, *Tetrahedron* 42 (1986) 2421.
- [60] L. S. Liebeskind, M. E. Welker, *Tetrahedron Lett.* 39 (1984) 4341.
- [61] S. G. Davies, I. M. Dordor, P. Warner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 956.
- [62] H. Brunner, E. Schmidt, *J. Organomet. Chem.* 21 (1970) P53; 36 (1972) C18; vgl. auch S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, K. H. Sutton, J. C. Walker, C. Bourne, R. H. Jones, K. Prout, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 607.
- [63] S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, P. Warner, R. H. Jones, K. Prout, *J. Organomet. Chem.* 285 (1985) 213; Konformationsanalyse des Eisenacetylkomplexes **81**: S. G. Davies, J. I. Seeman, I. H. Williams, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 619.
- [64] Vgl. R. W. Hoffmann in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – a*

- Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 87; siehe auch [56].
- [65] T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 281.
- [66] T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 4962.
- [67] R. W. Hoffmann, T. Herold, *Chem. Ber.* **114** (1981) 375.
- [68] M. M. Midland, S. B. Preston, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2330.
- [69] P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 432.
- [70] Übersicht: M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **33** (1985) 504.
- [71] H. C. Brown, P. K. Jadhav in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Part A, Academic Press, New York 1983, Kap. I.
- [72] N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 483; vgl. auch: N. Ikeda, K. Omori, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1175.
- [73] Vgl. Lehrbücher der Organischen Chemie, z. B.: J. March: *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York 1985.
- [74] W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 8186.
- [75] T. Mukaiyama, N. Minowa, T. Oriyama, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1986**, 97.
- [76] Ausführliche Diskussion dieser Konzeption: D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin 1986, S. 125.
- [77] V. M. F. Choi, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 591.
- [78] W. S. Johnson, P. H. Crackett, J. D. Elliott, J. J. Jagodzinski, S. D. Lindell, S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3951; W. S. Johnson, M. F. Chan, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2598.
- [79] S. D. Lindell, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3947.
- [80] W. S. Johnson, C. Edington, J. D. Elliott, I. R. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 7588.
- [81] J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 7371.
- [82] P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 2088.
- [83] S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2513.
- [84] Das Diastereomerenverhältnis **113a** : **113b** ist nahezu unabhängig von der Konfiguration der Dioxolanone **112**.
- [85] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Angew. Chem.* **98** (1986) 182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 178.
- [86] M. Nakahata, M. Imaida, H. Ozaki, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 2186; K. Soai, T. Yamanoi, H. Hikima, H. Oyamada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 138.
- [87] Übersicht: C. J. Sih, C.-S. Chen, *Angew. Chem.* **96** (1984) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 570.
- [88] R. U. Lemieux, J. Giguere, *Can. J. Chem.* **29** (1951) 678; B. S. Deo, D. D. Ridley, G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* **29** (1976) 2459; K. Mori, *Tetrahedron* **37** (1981) 1341; B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 485; D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* **63** (1985) 1.
- [89] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 495.
- [90] S. Takano, M. Morimoto, K. Ogasawara, *Yakugaku Zasshi* **103** (1983) 1257; vgl. auch: T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 338.
- [91] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5974.
- [92] Übersicht: M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **33** (1985) 213.
- [93] H. Koch, J. Ransink, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3217; vgl. auch: H. Gotthardt, W. Lenz, *Angew. Chem.* **91** (1979) 926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 868.
- [94] M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4721.
- [95] W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1699.
- [96] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1147.