

Katalytische enantioselektive vinyloge Aldolreaktionen**

Scott E. Denmark,* John R. Heemstra, Jr. und Gregory L. Beutner

Stichwörter:

Aldolreaktionen · Asymmetrische
Katalyse · Dienolether ·
Regioselektivität ·
Vinylogie

Professor Albert Eschenmoser
zum 80. Geburtstag gewidmet

THE PRINCIPLE OF VINYLOGY

REYNOLD C. FUSON

Department of Chemistry, University of Illinois, Urbana, Illinois

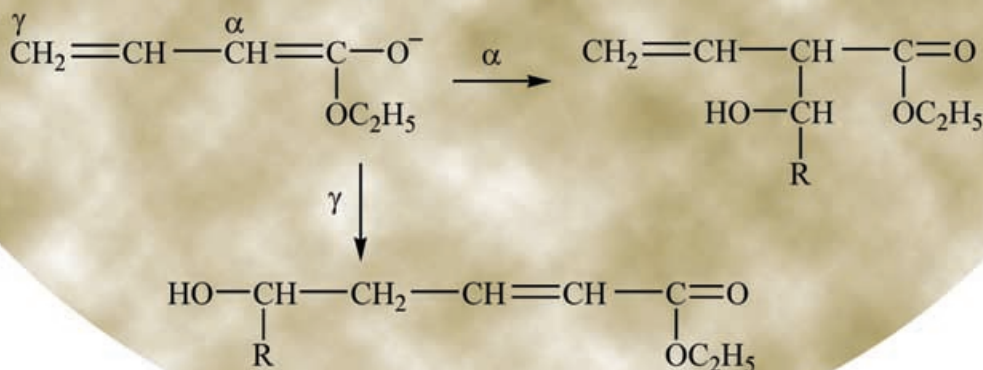
Received December 20, 1934

It has long been recognized that, in a molecule containing a system of conjugated double links, the influence of a functional group may sometimes be propagated along the chain and make itself apparent at a remote point in the molecule. For example, the methyl group in ethyl crotonate behaves in some respects as it does when it is attached directly to the ester group as in ethyl acetate.



Similarly, the methyl group in *p*-nitrotoluene resembles that in *o*-nitrotoluene, and both of these groups resemble the methyl group in nitromethane, which is attached directly to the nitro group. It is as though the influence of the nitro group were felt even when the methyl group is located in a distant part of the molecule.

Another characteristic property of conjugated systems is that in addition reactions the extremities of the system may be involved even though they be widely separated. The 1,4-addition of certain reagents to α, β -unsaturated ketones and esters is an example. In these cases, carbon atom 4 may be said to usurp the function of carbon atom 2:



Im Jahre 1935 formulierte R. C. Fuson das Prinzip der Vinylogie, um zu erklären, wie sich der Einfluss einer funktionellen Gruppe an einer entfernten Position im Molekül bemerkbar macht, wenn diese über konjugierte Doppelbindungen mit der Gruppe verbunden ist. In polaren Reaktionen ermöglicht dieses Konzept die Erweiterung des elektrophilen oder nucleophilen Charakters einer funktionellen Gruppe über das π -System einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung. Diese vinyloge Erweiterung führt im Fall der Aldolreaktion zum Einsatz „erweiterter“ Dienolether, die von γ -enolisierbaren α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen abgeleitet sind. Seit 1994 sind einige Methoden für die katalytische enantioselektive vinyloge Aldolreaktion beschrieben worden, mit denen man unterschiedliche Regio- (Orts-), Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielen kann. In diesem Aufsatz werden die Bandbreite und die Einschränkungen dieser Transformation sowie ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese diskutiert.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4761
2. Frühe Entwicklungen zur vinylogen Aldolreaktion	4762
3. Syntheseäquivalente für Acetoacetat-Dianionen	4764
4. Einfache von Estern abgeleitete Silyldienolether	4770
5. Von Lactonen abgeleitete Dienolether	4773
6. Von Ketonen abgeleitete Dienolether	4774
7. Zusammenfassung und Ausblick	4775

1. Einleitung

Die große biologische Aktivität und Strukturvielfalt in der Naturstoffklasse der Polyketide lieferte Impulse für viele Teilgebiete der Chemie. Ein Charakteristikum dieser Naturstoffe ist das Auftreten komplexer Polyol-Untereinheiten mit sich wiederholenden 1,3-Diol-Mustern in ihrer Kernstruktur. Durch elegante Biosyntheseuntersuchungen fand man heraus, dass diese Polyolketten in der Natur durch multifunktionelle Enzyme, die Polyketid-Synthetasen, aufgebaut werden.^[1] Mit kleinen Carbonsäurebausteinen (vor allem Acetat, Propionat und Butyrat), die durch Bindung als Thioester an das Protein Ketosynthase und durch Carboxylierung (beispielsweise mit Malonyl-CoA und 2-Methylmalonyl-CoA) aktiviert vorliegen, wird das Kohlenstoffrückgrat des Polyketids stufenweise aus C_2 -Einheiten durch enzymatische decarboxylierende Claisen-Kondensationen aufgebaut (Schema 1). Die Reduktion der β -Ketothioester-Zwischenstufe durch NADPH führt zu einem β -Hydroxythioester, der durch Acylgruppentransfer an ein weiteres Ketosynthaseprotein angefügt werden kann. Diese Sequenz wird wiederholt, bis die entsprechende Kettenlänge des Polyols erreicht ist. Dabei wird jedes stereogene Zentrum mit hoher Selektivität aufgebaut, da das Enzym die Orientierung der reaktiven Komponenten zueinander und zum Enzym starr fixiert.

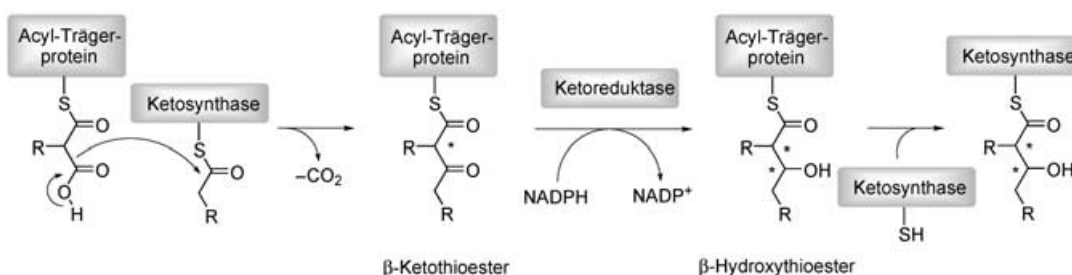
Eine Aufgabe für den Synthesechemiker liegt in der Entwicklung nichtenzymatischer asymmetrischer Reaktionen, die Polyol-Untereinheiten ebenso hoch selektiv und effizient aufbauen wie natürliche Systeme. Viele Kriterien sprechen für die asymmetrische Aldoladdition, da sie die Synthese von β -Hydroxycarbonylverbindungen mit zwei neuen Stereozentren aus leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen ermöglicht.^[2] Ihre Selektivität, Anwendungsbreite und Zuverlässigkeit ließen die heute üblichen Aldoladditionsmethoden zu strategisch wichtigen Reaktionen für die Naturstoffsynthese aufsteigen. Die Aldoladdition hat bei der Synthese linearer acyclischer Polyolstrukturen breite Anwen-

dung gefunden, sie ist aber nicht die einzige Methode: Andere Umsetzungen, etwa Allylierungen,^[3] Alkylierungen von 4-Cyan-1,3-dioxanen^[4] und nucleophile Epoxidöffnungen von Epoxyalkinolen,^[5] wurden als potenzielle Alternativen zur Aldolreaktion entwickelt.

Trotz einiger Einschränkungen bietet die Aldoladdition einen effizienten Zugang zu den gewünschten Polyolstrukturen. Darüber hinaus ist eine vinyloge Erweiterung dieser Reaktion möglich, da polare Enolatvorstufen eingesetzt werden. Definiert als die Übermittlung elektronischer Effekte durch ein konjugiertes π -System, erklärt das Vinylogieprinzip die Erweiterung der nucleophilen oder elektrophilen Eigenschaften einer funktionellen Gruppe durch das π -System einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung.^[6] Entsprechend kann ein γ -enolisierbares α,β -ungesättigtes Carbonylsubstrat als „erweitertes Dienolat“ in einer vinylogen Aldoladdition mit einem Aldehyd umgesetzt werden. Dies führt zur Bildung der δ -Hydroxy- β -ketoester **2** (Schema 2) oder der α,β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonylverbindungen **4** (Schema 3), in denen bis zu zwei Stereozentren und eine Doppelbindung aufgebaut werden können. Diese funktionalisierten Strukturmodule haben Anwendung in der Synthese gefunden. Das neu aufgebaute hydroxysub-

[*] Prof. Dr. S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., Dr. G. L. Beutner
Roger Adams Laboratory
University of Illinois at Urbana-Champaign
600 South Mathews Avenue
Urbana, IL 61801 (USA)
Fax: (+1) 217-333-3984
E-mail: denmark@scs.uiuc.edu

[**] Vor siebzig Jahren formulierte Reynold C. Fuson das Vinylogiekonzept, das die Grundlage für die in diesem Aufsatz beschriebenen Aldolreaktionen bildet (Nachdruck aus *Chem. Rev.* **1935**, 16, 1–27. Copyright © 1935 American Chemical Society. Foto: University of Illinois at Urbana-Champaign Archives (Record Series 39/2/26)).



Schema 1. Die Biosynthese von Polyolverbindungen durch Polyketid-Synthetasen.^[1]

stituierte Stereozentrum befindet sich in Nachbarschaft zu einer Doppelbindung oder Carbonylgruppe, und daher können diese vielseitig verwendbaren Zwischenstufen mit hoch selektiven substratgesteuerten Reaktionen weiter modifiziert werden (siehe Schema 2 und 3).^[7] Zu den wichtigsten dieser Reaktionen gehören konjugierte Additionen, Oxidation oder Reduktion der Doppelbindung sowie, im Fall von β -Keto-Carbonylverbindungen, dirigierte Reduktionen oder Cyclisierungen.



Scott E. Denmark wurde 1953 in Lynbrook, New York, geboren. Er promovierte 1980 unter der Anleitung von Prof. Albert Eschenmoser an der ETH Zürich. Im selben Jahr begann seine Karriere an der University of Illinois, an der er 1986 Associate Professor und 1987 Full Professor wurde. Seit 1991 ist er Inhaber der Reynold C. Fuson-Proessur für Chemie. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Entwicklung neuer Reaktionen, die Organoelementchemie sowie die Stereokontrolle bei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen. Prof. Denmark ist derzeit im

Editorial Board von *Organic Reactions* und *Organic Syntheses*. Er war als Associate Editor an der Gründung von *Organic Letters* beteiligt und ist einer der Herausgeber von *Topics in Stereochemistry*.



John R. Heemstra, Jr., wurde 1978 in Oak Lawn, Illinois, geboren. Im Jahre 2000 machte er seinen Bachelorabschluss in Chemie am North Central College in Naperville, Illinois. Zurzeit arbeitet er in der Gruppe von Prof. Scott E. Denmark an der University of Illinois. In seiner Doktorarbeit entwickelt er zurzeit katalytische enantioselektive vinyloge Aldoladditionen von Ketonen und Amiden abgeleiteter Silyldienolether.



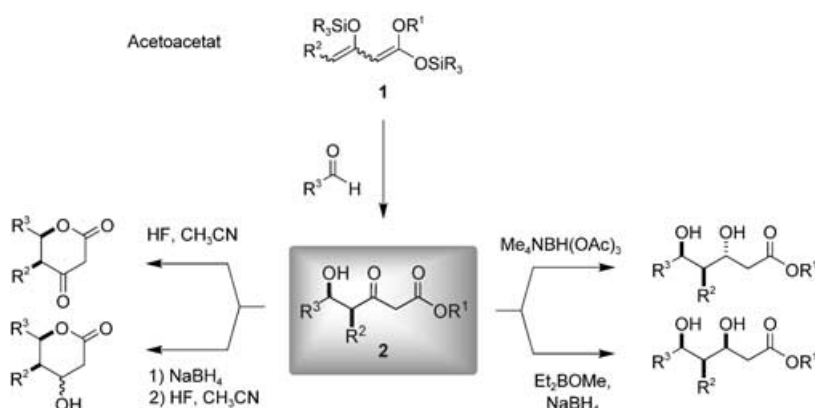
Gregory L. Beutner wurde 1976 in Malden, Massachusetts, geboren. Im Jahre 1998 erhielt er seinen Bachelorabschluss in Chemie an der Tufts University, wo er mit Prof. Arthur Utz und Prof. Marc d'Alarcao arbeitete. Im Mai 2004 promovierte er unter Anleitung von Prof. Scott E. Denmark an der University of Illinois. Er forscht zurzeit als Postdoktorand mit NIH-Forschungsstipendium am California Institute of Technology in der Gruppe von Prof. Robert Grubbs.

Trotz all ihrer Vorteile ist die vinyloge Aldolreaktion eine Herausforderung, da zusätzlich zu Diastereo- und Enantioselectivität, die schon in einfachen Aldolreaktionen zu meistern sind, noch die Regioselectivität gesteuert werden muss. Dienolether oder Ketenacetale können am α - oder am γ -Kohlenstoffatom des erweiterten, konjugierten Systems reagieren (Schema 4). Gemessen am Fortschritt der klassischen Aldoladditionen, besteht ein starker Nachholbedarf bei der Entwicklung von Methoden, die hohe Regio- (Orts-), Diastereo- und Enantioselectivität in vinylogenen Aldolreaktionen kombinieren. Seit 1994 wurde eine Reihe von kreativen und zweckmäßigen Lösungen für katalytische vinyloge Aldolreaktionen mit hoher Enantioselectivität entwickelt. Ihre unmittelbare Anwendung in Naturstoff-Totalsynthesen und beim schnellen Aufbau komplexer Zwischenstufen spricht für die Nützlichkeit dieser Methoden.

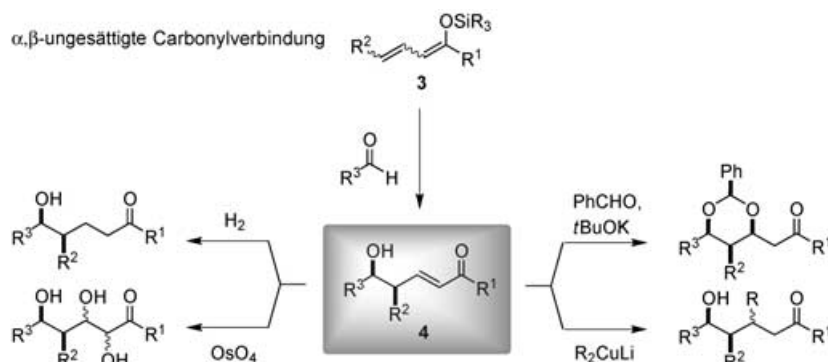
Der vorliegende Aufsatz fasst die Bandbreite und Einschränkungen der katalytischen enantioselektiven vinylogenen Aldolreaktion zusammen und erläutert das Potenzial dieser leistungsstarken und vermutlich unterschätzten Methode in der Synthese einer Reihe nützlicher Strukturmodule, wenn die Aldolreaktion mit substratgesteuerten Reaktionen kombiniert wird.

2. Frühe Entwicklungen zur vinylogenen Aldolreaktion

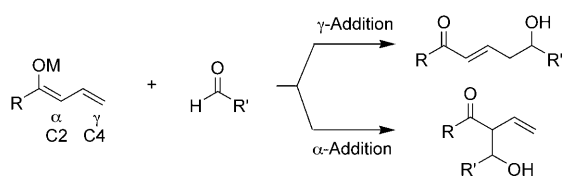
Für eine erfolgreiche katalytische asymmetrische vinyloge Aldolreaktion mussten zwei wichtige Voraussetzungen geschaffen werden: 1) ein guter Zugang zu den erforderlichen Dienolaten und Dienolethern sowie 2) Methoden, mit denen sich die Regioselectivität der Addition steuern lässt. Nachdem die Bildung der von Acetoacetat abgeleiteten Dienolether **1** kürzlich in einem Aufsatz behandelt wurde,^[8] konzentrieren wir uns hier auf die Bildung von Dienolaten und Dienolethern, die von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen abgeleitet sind. Frühe Untersuchungen zur Verwendung von Metaldienolaten ergaben, dass eine direkte Deprotonierung des ungesättigten Esters **5** mit starken Amidbasen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) wegen konkurrierender konjugierter Addition der Base nicht möglich ist [Schema 5, Gl. (1)].^[9] 1972 berichteten Rathke und Mitarbeiter über die erste erfolgreiche Enolisierung eines α,β -ungesättigten Esters (**5**), durch die Kombination der sterisch anspruchsvollen Amidbase Lithium-*N*-isopropylcyclohexylamid (LiICA) mit Hexamethylphosphortriamid (HMPA) [Schema 5, Gl. (2)].^[10] Das Abfangen dieser Spezies führte mit guten Ausbeuten und



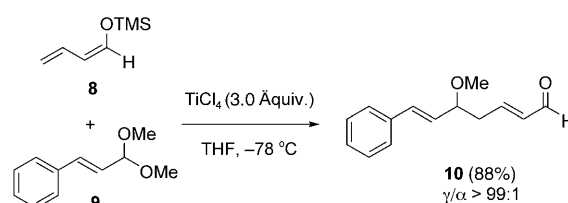
Schema 2. Substratgesteuerte Synthese der vinylogenen Addukte 2.



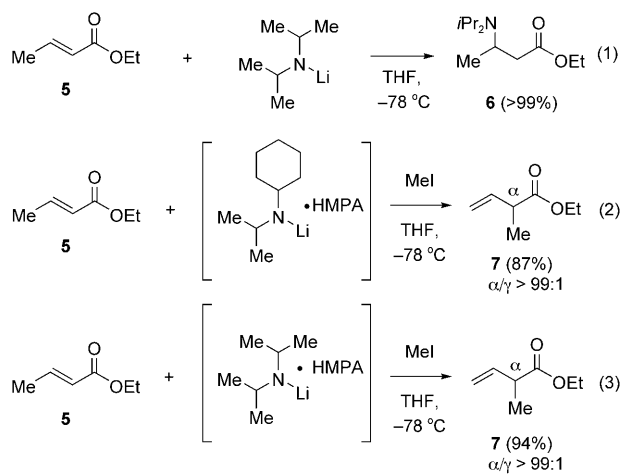
Schema 3. Substratgesteuerte Synthese der vinylogenen Addukte 4.



Schema 4. Die Regioselektivität der vinylogenen Aldolreaktion.



Schema 6. Die erste vinyloge Alkylierung eines Silyldienolethers.^[11]



Schema 5. Methoden für die Synthese von Metaldienolaten, die von α,β -ungesättigten Estern abgeleitet sind.^[9,10]

Selektivitäten zu dem dekonjugierten α -Alkylierungsprodukt 7. Daraufhin entdeckten Schlessinger und Mitarbeiter, dass ein 1:1-Gemisch von LDA und HMPA eine nicht-nucleophile Base erzeugt, mit der sie eine Reihe ungesättigter Ester leicht enolisieren konnten. Die Reaktionen führten in hohen Ausbeuten zu den α -Alkylierungsprodukten [Schema 5, Gl. (3)].^[9]

Die hohe α -Regioselektivität dieser Alkylierungen veranschaulicht ein wichtiges Merkmal der Dienolate: Die vinyloge Übertragung elektronischer Effekte garantiert nicht, dass die Reaktion an der entfernten Position bevorzugt oder auch nur beobachtet wird. Man kann jedoch durch den Einsatz latenter Dienolat-Äquivalente in Mukaiyama-artigen Aldolreaktionen,^[2] die durch Lewis-Säuren unterstützt werden, eine hohe γ -Selektivität erzielen. Mukaiyama und Mitarbeiter berichteten als Erste über eine vinyloge Alkylierung des von Crotonaldehyd abgeleiteten Silyldienolethers 8 mit dem Dimethylacetal 9 unter Aktivierung mit TiCl_4 (Schema 6).^[11] Seit dieser Veröffentlichung wurden auch vinyloge Aldoladditionen von Silyldienolethern an Aldehyde beschrieben, und für eine Reihe von Dienolatstrukturen wurden hoch regioselektive γ -Additionen beobachtet.^[12]

Der Grund für die unterschiedliche Regioselektivität von Metaldienolaten und Silyldienolethern lässt sich unter Berücksichtigung der elektronischen Struktur der beiden Reagentienklassen nachvollziehen: Metaldienolate und Silyldienolether sind hochgradig elektronenreiche Spezies. Daher werden ihre Reaktionen durch elektrostatische Wechselwirkungen geprägt, das heißt, durch die gesamte Elektronendichte an jedem Kohlenstoffatom.^[13] Früher wurden die HOMO-Koeffizienten und die Partialladungen der beteiligten Atome für eine Vorhersage der Regioselektivität herangezogen,^[13] doch die von Fukui empfohlene Grenzorbitaldichte (Frontier Orbital Density) ist eine aussagekräftigere Größe.^[14] Die Grenzorbitaldichte kann für den Angriff von Elektrophilen („electrophilic susceptibility“, E.S.) und Nucleophilen („nucleophilic susceptibility“) berechnet werden. Die Diagramme in Abbildung 1 veranschaulichen den HOMO-Orbitalkoeffizienten (O.C.) und die E.S.-Werte des

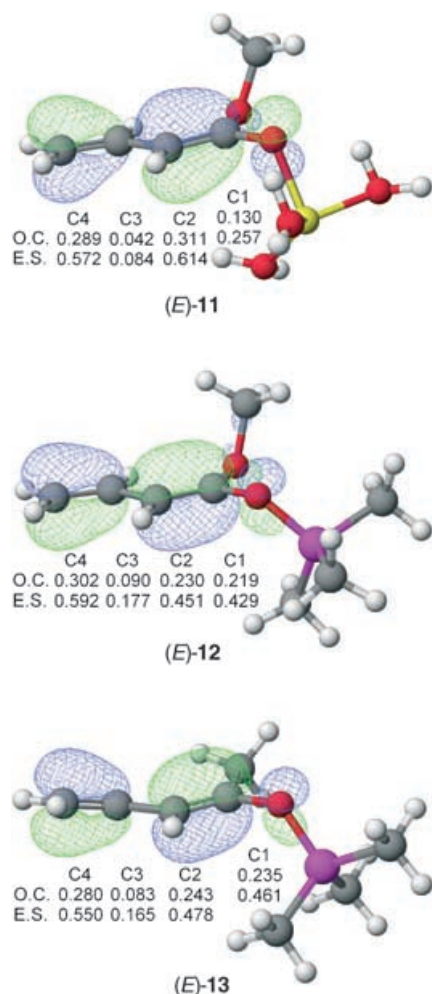


Abbildung 1. Die elektronischen Strukturen von Lithiumdienolat (*(E)*-11), Silylketenacetal (*(E)*-12 und Silylenolether (*(E)*-13).

Lithiumenolats von Methylcrotonat (*(E)*-11), des entsprechenden Trimethylsilyl-Ketenacetals (*(E)*-12) und des Trimethylsilyl-Enolethers von Methyl-2-propenylketon (*(E)*-13).^[15] Im Lithiumenolat (*(E)*-11) sind sowohl der HOMO-Koeffizient als auch die E.S.-Werte an C2 größer als an C4, was eine Präferenz für das α -Additionsprodukt vorhersagt. Demgegenüber haben das Silylketenacetal (*(E)*-12) und der Silylenolether (*(E)*-13) größere HOMO-Koeffizienten und E.S.-Werte an C4 als an C2, wodurch sich eine selektive Bildung der γ -Additionsprodukte vorhersagen lässt. Dabei ist zu bemerken, dass sich diese Größen für (*(E)*-13) weniger stark unterscheiden als für (*(E)*-12), sodass die Selektivität in Ketondienolethern weniger ausgeprägt sein könnte als in Silylketenacetalen.

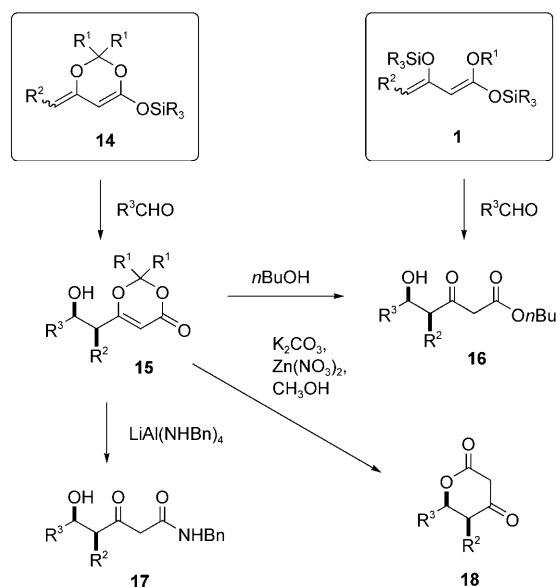
Bei der Erklärung der Regioselektivität darf der Einfluss sterischer Effekte nicht unterschätzt werden. In (*(E)*-12) und (*(E)*-13) ist die C2-Position durch ihre Nähe zur Silylgruppe bzw. Alkylgruppe der Esterfunktion sterisch gehindert; daher greift das Elektrophil bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten C4-Position an, vorausgesetzt, C4 ist nicht in ähnlicher Weise substituiert. Aus diesem Grund sind sowohl die E.S.-Werte als auch die sterische Befrachtung von C2 und

C4 zu berücksichtigen, wenn die höheren Selektivitäten für die γ -Additionsprodukte erklärt werden sollen.

Die inhärente γ -Selektivität von Silyldienolethern in Lewis-Säure-vermittelten vinylogenen Mukaiyama-Aldoladditionen bietet eine ideale Grundlage für die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Varianten. Auch von Acetoacetaten, Lactonen, Estern und Ketonen abgeleitete Dienolether wurden erfolgreich in Additionen an Aldehyde eingesetzt. Die folgende Diskussion konzentriert sich auf individuelle Strukturtypen von Dienolethern in katalytischen enantioselektiven vinylogenen Aldoladditionen.

3. Syntheseäquivalente für Acetoacetat-Dianionen

Das häufige Auftreten der δ -Hydroxy- β -ketoester **2** sowie ihrer *syn*- und *anti*- β,δ -Diolester-Derivate als Untereinheiten in biologisch aktiven Naturstoffen führte zum Einsatz der von Acetoacetat abgeleiteten Dienolate **14** und **1** in katalytischen asymmetrischen vinylogenen Aldolreaktionen (Schema 7).^[8]



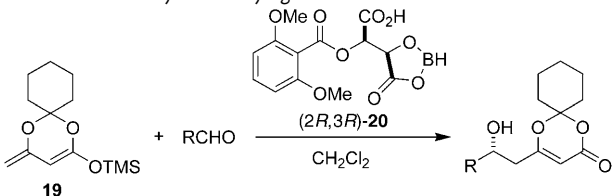
Schema 7. Die vinylogenen Aldoladditionen der von Acetoacetat abgeleiteten Dienolether **14** und **1**.^[8,16] Bn = Benzyl.

Während die Addition der Dienolate **1** an Aldehyde direkt zu den δ -Hydroxy- β -ketoestern **16** führt, kommt man durch die Addition der von 1,3-Dioxin-4-on abgeleiteten Dienolate **14** zu den geschützten Acetoacetat-Aldoladdukten **15**. Carreira und Singer demonstrierten die Vielseitigkeit der Addukte **15** in der Synthese; sie zeigten, dass Verbindungen mit Dioxinon-Funktion nicht nur in δ -Hydroxy- β -ketoester umgewandelt werden können, sondern auch in die Amide **17** oder die Lactone **18**.^[16] Weiterhin führten die hochgradig diastereoselektiven Reduktionen von **16** sowohl zu *anti*-, als auch zu *syn*-Dihydroxyestern, die ihrerseits nützliche Polyacetat-Bausteine sind (Schema 2). Die durch Cyclisierung dieser Addukte gebildeten Lactone sind ebenfalls wertvolle

Untereinheiten, die bereits in der Synthese einiger in Naturstoffen enthaltener Pyraninderivate verwendet wurden.^[8,12a]

Die ersten asymmetrischen vinylogenen Aldolreaktionen des von Dioxanon abgeleiteten Dienolethers **19** wurden von Sato und Mitarbeitern beschrieben. Sie verwendeten einen Borkatalysator, der seine hohe Selektivität bereits in Mukaiyama-Aldolreaktionen mit einfachen Silylketenacetalen unter Beweis gestellt hatte.^[17] Unter der Katalyse mit dem chiralen (Acyloxy)boran(CAB)-Komplex (2*R*,3*R*)-**20**, gelingt die vinyloge Aldolreaktion von Dienolether **19** mit einer Reihe von Aldehyden nur mit moderaten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Tabelle 1).^[18]

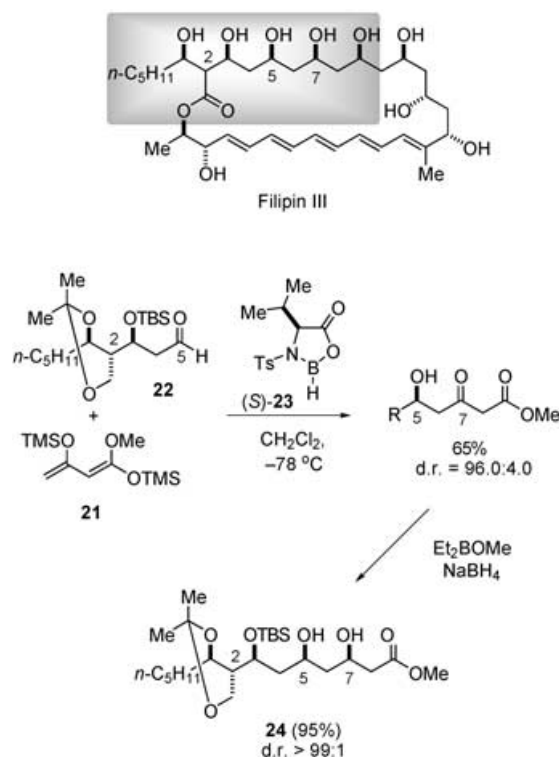
Tabelle 1: CAB-katalysierte vinyloge Aldolreaktionen.^[18]



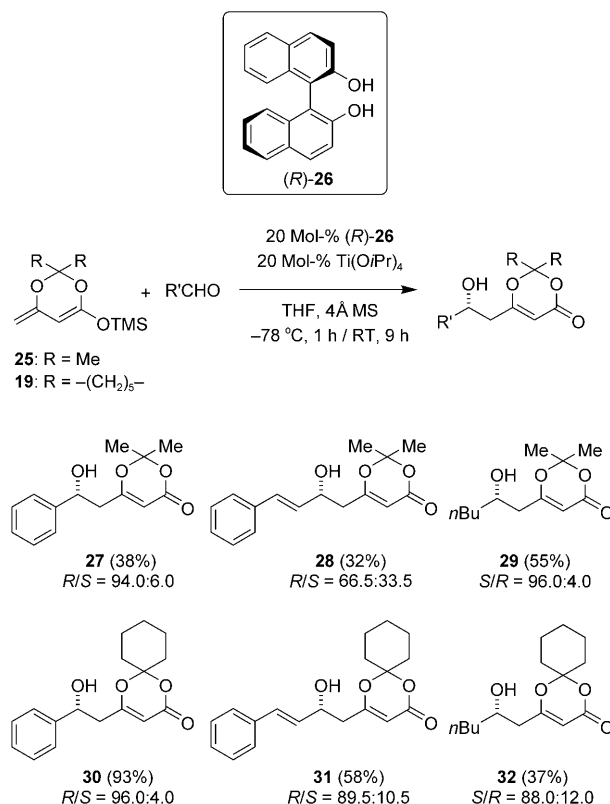
Nr.	R	Katalysator [Mol-%]	T [°C]	Ausbeute [%]	R/S
1	Ph	50	−78	69	83.5:16.5
2	Ph	100	−98	91	86.5:13.5
3	PhCH=CH	50	−78	56	86.5:13.5
4	PhCH=CH	100	−98	93	88:12
5	<i>n</i> Bu	50	−78	52	15:85
6	<i>n</i> Bu	100	−98	39	18:82

Hierbei treten ähnliche Probleme auf, wie sie in den durch **20** katalysierten Reaktionen von Silylketenacetalen beobachtet wurden, z.B. eine durch ein achirales Silylkation katalysierte Konkurrenzreaktion.^[17] Daher sind eine langsame Zugabe der Silyldienolether, niedrige Temperaturen und große Katalysatormengen (50–100 Mol-%) notwendig, um hohe Selektivitäten zu erzielen. Auch wenn sie wegen ihrer geringen Selektivität gemeinhin nicht eingesetzt werden, verwendeten Kiyooka und Mitarbeiter 1,3,2-Oxazaborolidin-Katalysatoren bei der Synthese eines Schlüsselfragments des Polyol-Teils von Filipin III^[19] sowie in einer Partialsynthese des Macrolids Acutiphycin.^[20] In der Filipin-III-Synthese wurde das Produkt der durch den Oxazaborolidin-Komplex **23** katalysierten vinylogenen Aldoladdition von Dienolat **21** an Aldehyd **22** durch substratgesteuerte *syn*-Reduktion mit Et₂BOMe und NaBH₄ in das Polyol **24** umgewandelt (Schema 8).

Im Zuge der Synthese von Verbindungen mit Dioxanon-Ringen entwickelten Sato und Mitarbeiter ein verbessertes Protokoll für diese vinylogenen Aldolreaktionen. Beim Einsatz eines anderen etablierten Lewis-Säure-Katalysators für Aldoladditionen^[21] stellten sie fest, dass ein in situ erzeugter Titan(IV)-Komplex von 1,1'-Binaphthol (binol) ebenfalls verwendet werden kann (Schema 9).^[22] Dieser Komplex ist hochgradig effizient und selektiv für Aldoladditionen einfacher Silylketenacetale. In diesem Fall konnten die hohen Selektivitäten der von Acetaten oder Propanoaten abgeleiteten Silylketenacetale jedoch gut auf die Reaktionen von



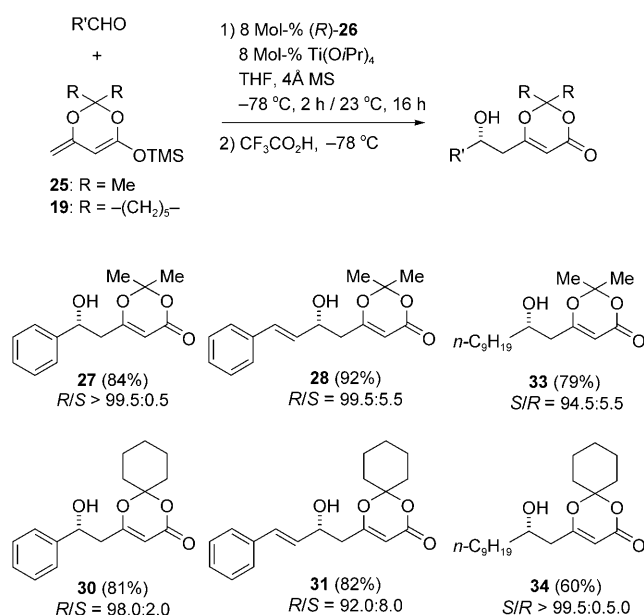
Schema 8. Die Oxazaborolidinon-katalysierte vinyloge Aldoladdition in der Totalsynthese von Filipin III.^[19] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; TMS = Trimethylsilyl; Ts = Toluolsulfonyl.



Schema 9. Die von Sato und Mitarbeitern entwickelte vinyloge Aldolreaktion der Dienolate **25** und **19** mit Ti(OiPr)₄/(*R*)-binol als Katalysator.^[22]

Dioxinon abgeleiteter Silyldienolether übertragen werden, und man erhält hohe, wenn auch nicht außergewöhnliche Selektivitäten mit einer Reihe von Aldehyds substraten. Interessanterweise hat die Struktur des von Dioxinon abgeleiteten Silyldienolethers sowohl auf die Ausbeute, als auch auf die Selektivität einen drastischen Effekt. Während sich das Dienolat **25** besonders für aliphatische Aldehyde anbietet, erzielt man mit dem Silyldienolether **19** höhere Ausbeuten und Selektivitäten bei aromatischen und olefinischen Aldehyden.

Der Titan(IV)-Binol-Katalysator wird mittlerweile häufig für die vinyloge Aldolreaktion eingesetzt. In neueren Veröffentlichungen von Scettri und Mitarbeitern wurde die Bandbreite dieser katalytischen Methode erweitert und ihre Selektivität verbessert (Schema 10).^[23] Bei der Erforschung der

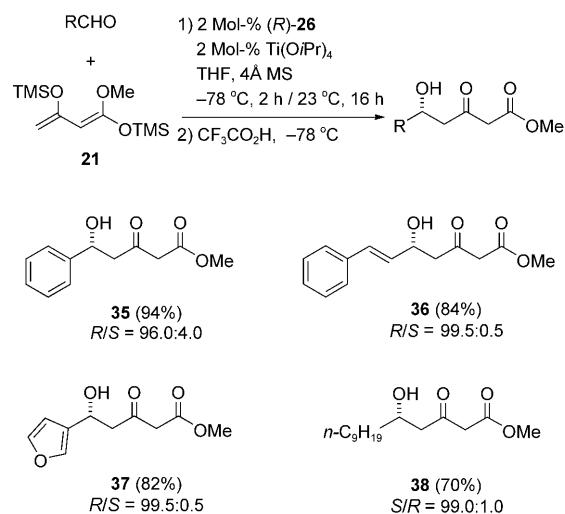


Schema 10. Die von Scettri und Mitarbeitern entwickelte vinyloge Aldolreaktion der Dienolate **25** und **19** mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/(R)$ -Binol als Katalysator.^[23]

Katalysatorstruktur beobachteten Scettri et al., dass den Reaktionen ein starker positiver nichtlinearer Effekt inneohnt, dessen Größe nicht konzentrationsabhängig ist. Dieses Verhalten deutet auf ein ML_2 -Katalysatorsystem hin, dessen katalytisch aktive Spezies zwei Binol-Einheiten enthält.^[24] Weiterhin verlief die Addition von Dienolat **25** an Benzaldehyd unter Selbstinduktion mit einer Erhöhung der Enantioselektivität, wenn das enantiomerenangereicherte Aldolprodukt als Additiv zugesetzt wurde. Diese Beobachtungen führten zu weiteren Verbesserungen des Protokolls für die In-situ-Erzeugung des Katalysators, wodurch reproduzierbar hohe Enantioselektivitäten bei der Addition der von Dioxanon abgeleiteten Dienolate **19** und **25** an eine große Vielfalt von Aldehyden erzielt wurden. In einer Umkehrung des Trends, der bei der Anwendung des von Sato eingesetzten Titan(IV)-Binol-Katalysatorsystems beobachtet wurde, ist das Dienolat **19** hier bei aliphatischen Aldehyden effizienter,

wogegen sich das Dienolat **25** besser für aromatische und olefinische Aldehyde eignet.

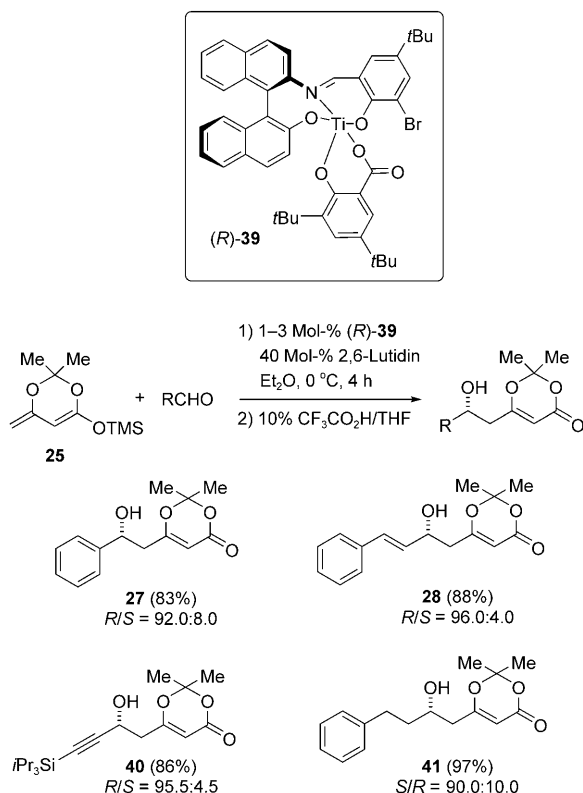
Scettri et al. berichteten, dass das von ihnen entwickelte Protokoll zur In-situ-Erzeugung des Titan(IV)-Binol-Katalysators auch bei der Addition von Chans Dien (**21**) an eine Vielzahl von Aldehyden erfolgreich ist (Schema 11).^[25] Dieses extrem reaktive Dienolat benötigt nur 2 Mol-% Katalysator für die Synthese von Aldolprodukten in hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Selektivitäten. Um das Aldolprodukt mit hoher Selektivität zu isolieren, muss die Silylschutzgruppe nach dem Verfahren von Carreira und Mitarbeitern von der Aldolat-Zwischenstufe abgespalten werden, da das neu geschaffene Stereozentrum bei der Anwendung anderer Methoden racemisiert.



Schema 11. Die von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/(R)$ -Binol katalysierte vinyloge Aldolreaktion von Dienolat **21**.^[25] MS = Molekularsieb.

Obwohl dieses Titansystem bei einer großen Vielfalt von Substraten sehr hohe Enantioselektivitäten gewährleistet, eignet es sich kaum für die Synthesepaltung; zum einen wegen der wenig definierten Struktur des Katalysators, zum anderen, weil die für einige Substrate beobachtete Selbstinduktion nicht allgemeingültig ist. 1995 berichteten Carreira und Singer über ein gut definiertes Katalysatorsystem, mit dem durchgehend hohe Enantioselektivitäten und Ausbeuten erzielt werden können (Schema 12).^[16] Der Titan(IV)-Schiff-Base-Komplex (*R*)-**39**, der sich schon bei Aldolreaktionen einfacher Silylketenacetale als erfolgreich erwiesen hatte, bietet für Synthesen einige praktische Vorteile gegenüber den oben beschriebenen Katalysatoren. Anders als die meisten Katalysatoren für Aldolreaktionen, ergibt dieses Katalysatorsystem mit Alkynylaldehyden ebenso wie mit aromatischen, olefinischen und aliphatischen Aldehyden bemerkenswert hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten.

Die hohe Selektivität und die große Substratbreite dieser Methode sind nützlich für die Totalsynthese komplexer Verbindungen, wie an den Synthesen von Macrolactin A^[26] und Dihydroxy-Vitamin D₃ gut zu erkennen ist.^[27] Bei der Synthese von Macrolactin A wurden beide Enantiomere des

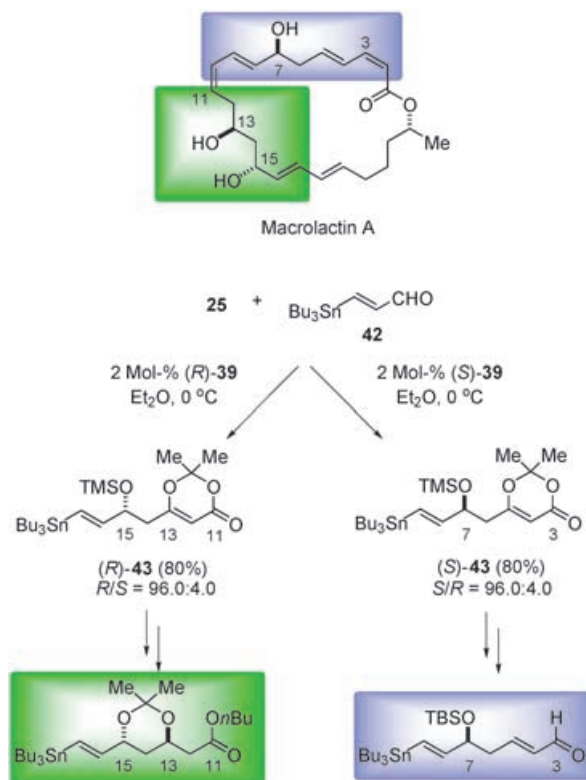


Schema 12. Die Titan(IV)/Schiff-Base-katalysierte vinyloge Aldolreaktion von Dienolat **25**.^[16]

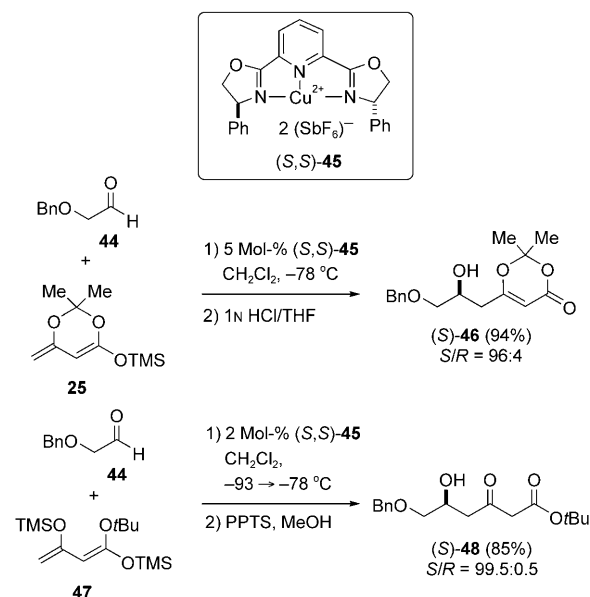
Titan(IV)-Schiff-Base-Komplexes eingesetzt, um hydroxysubstituierte Stereozentren in zwei wichtigen Untereinheiten des Moleküls zu erzeugen (Schema 13). Die geschützten Acetoacetat-Addukte (*R*)-**43** und (*S*)-**43** wurden anschließend in Vorstufen für C3–C9 bzw. C11–C17 umgewandelt. Dabei wurde die 1,3-*anti*-Diol-Einheit mit den Stereozentren C13 und C15 durch eine hoch selektive substratgesteuerte Reduktion erhalten.

Evans und Mitarbeiter haben den gut definierten und vielseitigen Kupfer-Bis(oxazolin)-Katalysator (*S,S*)-**45** bei den vinylogen Aldolreaktionen der von Dioxanon oder Acetoacetat abgeleiteten Silyldienolether **25** bzw. **47** mit dem α -Heteroatom-substituierten Aldehyd **44** verwendet (Schema 14).^[28] Da dieser Katalysator für eine hohe Selektivität ein potenziell chelatierendes Substrat benötigt, ist die Auswahl an verwendbaren Aldehyden eingeschränkt. Nichtsdestotrotz liefert die Methode hohe Ausbeuten und Selektivitäten, und sie wurde bei den Synthesen von Phorboxazol B^[29] und Bryostat 2 erfolgreich angewendet.^[30] Um die Vielseitigkeit des Acetoacetat-Aldoladdukts **48** unter Beweis zu stellen, konstruierten Evans und Mitarbeiter aus diesem vinylogen Aldolprodukt zwei unterschiedliche Pyranringe in Phorboxazol B (Schema 15).

Katsuki und Mitarbeiter zeigten, dass der chirale kationische Chrom-Salen-Komplex (*R,R*)-**49** die vinyloge Aldolreaktion des von Dioxanon abgeleiteten Silyldienolethers **25** effektiv katalysiert (Schema 16).^[31] Die Enantioselektivität dieser Reaktionen hängt stark von der Geschwindigkeit der Silyldienolether-Zugabe sowie der Art des Lösungsmittels ab.

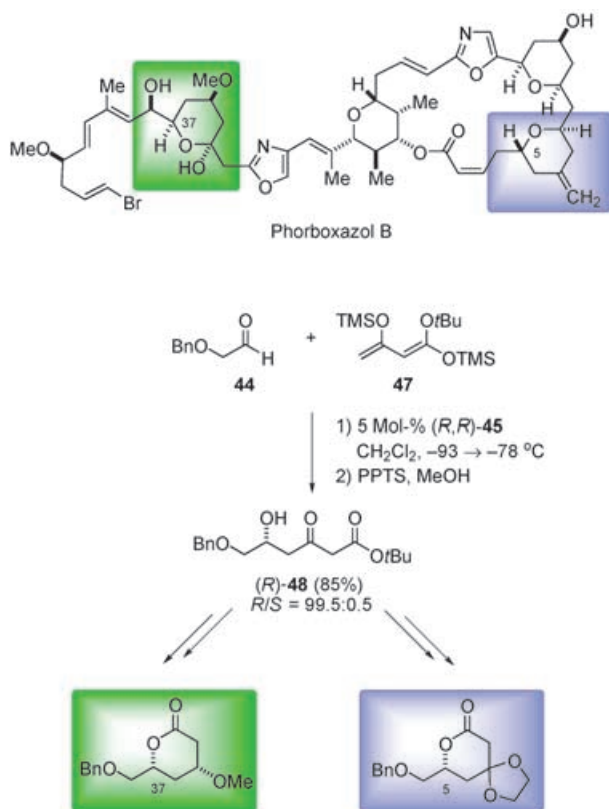


Schema 13. Anwendung der Titan(IV)/Schiff-Base-katalysierten vinylogen Aldolreaktion bei der Totalsynthese von Macrolactin A.^[26]



Schema 14. Die vinyloge Aldolreaktion der Dienolate **25** und **47** an Aldehyd **44** mit einem Kupfer(I)-Pybox-Katalysator.^[28] PPTS = Pyridinium-*para*-toluolsulfonat.

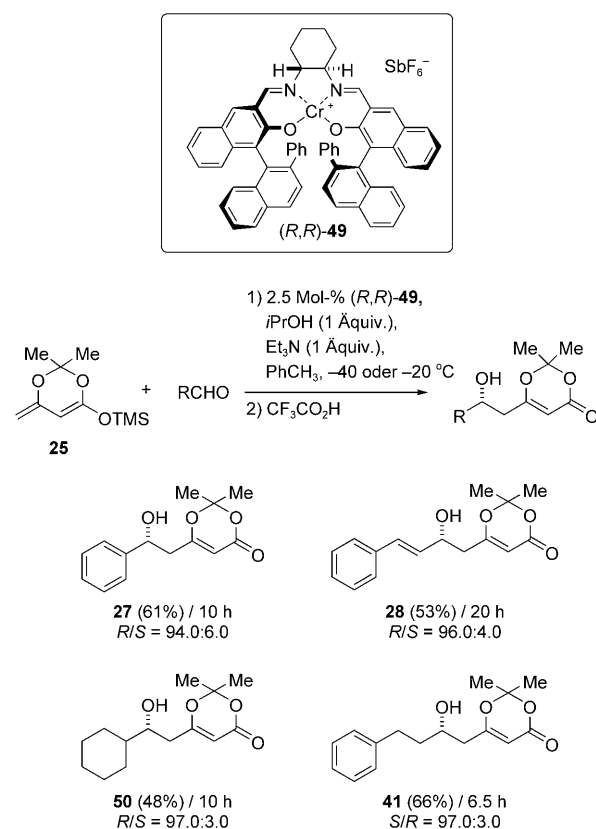
Die geringen Enantioselektivitäten lassen sich mit einer Silylkation-katalysierten Konkurrenzreaktion erklären. Die langsame Zugabe des Dienolats **25** mithilfe einer Spritzenpumpe sowie die Gegenwart protischer Cosolventien erhöh-



Schema 15. Anwendung der vinylogenen Aldolreaktion mit dem Kupfer(II)-Pybox-Katalysator (*R,R*)-**45** in der Totalsynthese von Phorbaxazol B.^[29]

ten die Geschwindigkeit der Chrom-Aldolat-katalysierten Reaktion erheblich gegenüber der Freisetzung von Silylkationen und verbesserten somit die Enantioselektivität. Ein protisches Cosolvens, etwa ein Alkohol, ist für hervorragende Enantioselektivitäten unabdingbar; es hat aber auch einen nachteiligen Effekt, denn es führt zu einer geringeren Ausbeute an Aldoladdukt. Werden die Reaktionen jedoch in Gegenwart eines Alkohols und einer Aminbase durchgeführt, so resultieren bessere Ausbeuten bei gleichbleibend hohen Enantioselektivitäten. Die Autoren vermuten, dass durch Koordination des Alkohols an das Chromion eine Brønsted-Säure entsteht, die die protolytische Desilylierung des Dienolats **25** bewirken kann, wenn sie nicht von der Aminbase neutralisiert wird. Unter optimierten Bedingungen, z. B. 2-Propanol als Cosolvens und Zugabe von Et_3N , genügen daher 2.5 Mol-% des Katalysators, um mit einer Reihe von Aldehyden moderate bis gute Ausbeuten und ausgezeichnete Enantioselektivitäten zu erzielen.

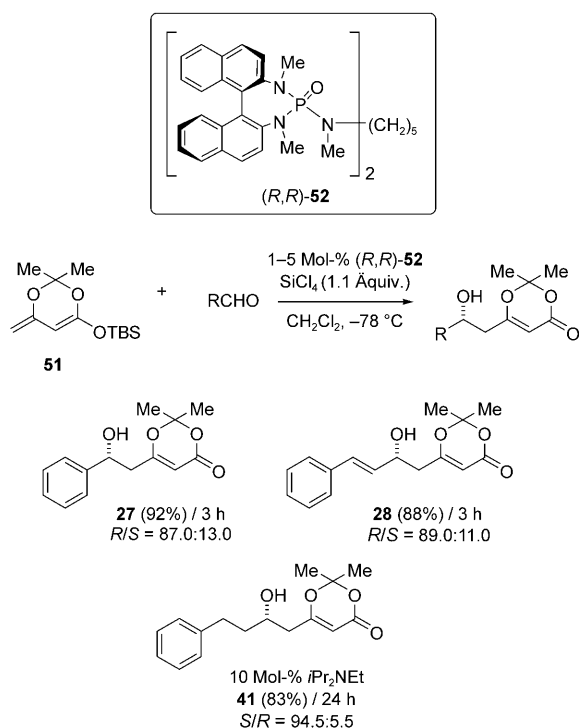
Wie in den vorangehenden Beispielen für enantioselective Lewis-Säure-Katalyse klar geworden ist, führen Entwicklungen bei Aldolreaktionen einfacher Silylenolether meist zu Fortschritten bei vinylogenen Aldolreaktionen. So wurde die „Lewis-Base-Aktivierung bei der Lewis-Säure-Katalyse“ der Aldolreaktion von Silylketenacetalen ebenfalls auf die vinyloge Aldolreaktion übertragen.^[32] In diesem Fall führt die Verwendung des chiralen Bis(phosphoramid)-Katalysators (*R,R*)-**52** in Verbindung mit SiCl_4 vermutlich zur In-



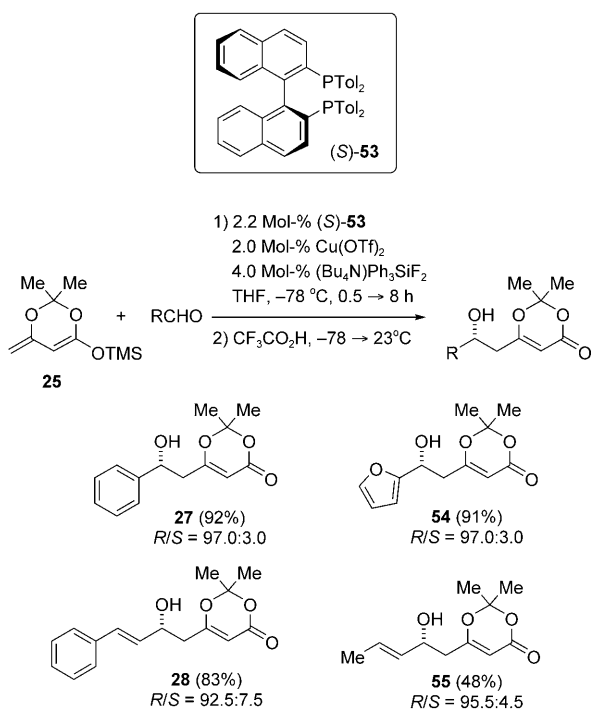
Schema 16. Die vinyloge Aldolreaktion von Dienolat **25** mit dem kationischen Chrom-Salen-Komplex (*R,R*)-**49** als Katalysator.^[31]

situ-Bildung eines chiralen Siliconiumions, das die Addition des von Dioxinon abgeleiteten Dienolethers **51** an eine Reihe von Aldehyden in hohen Ausbeuten ermöglicht (Schema 17). Obgleich aromatische und olefinische Aldehyde in diesem Fall nur mit moderaten Enantioselektivitäten reagieren, ergeben aliphatische Aldehyde die Aldoladdukte mit hoher Enantioselektivität.

In den bisher diskutierten Katalysatorsystemen wurden asymmetrische Methoden für einfache Aldolreaktionen auf vinyloge Aldolreaktionen übertragen. Der aktive Katalysator, eine chirale Lewis-Säure, bindet an den Aldehyd und trägt durch elektrophile Aktivierung zum Katalysezyklus bei. Das erste Katalysatorsystem, das speziell für die vinyloge Aldolreaktion konzipiert wurde, ist ein 1998 von Carreira und Mitarbeiter beschriebene Kupfer(II)-fluorid/Tol-binap-Katalysator (Schema 18).^[33] Die Reaktionen mit diesem Katalysator unterscheiden sich bezüglich des Mechanismus von den bisher diskutierten Umsetzungen (Schema 19). Erste Untersuchungen sprechen dafür, dass der Kupfer(II)-fluorid-Katalysator mit dem Silyldienolether das chirale Kupferdienolat **56** bildet, das die anschließende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung als aktive Spezies vermittelt. Diese Hypothese wird durch In-situ-IR-Untersuchungen bestätigt, in denen sowohl das Kupferdienolat **56**, als auch das Kupferaldolat **57** nachgewiesen wurde. Das System führt in den Additionen aromatischer, heteroaromatischer und olefinischer Aldehyde an den von Dioxinon abgeleiteten Dienolether **25** zu hohen

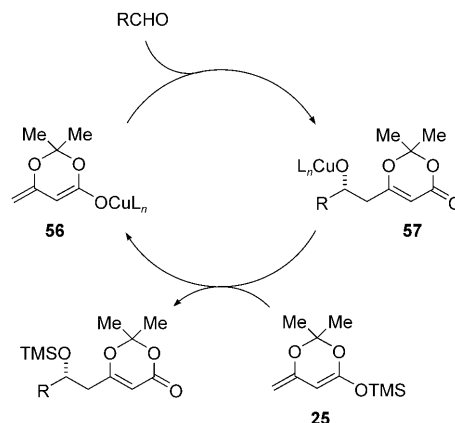


Schema 17. Die durch SiCl₄ und das Bis(phosphoramidat) (R,R)-52 katalysierte vinyloge Aldolreaktion von Dienolat 51.^[32]



Schema 18. Die vinyloge Aldolreaktion von Dienolat 25 mit (S)-Tol-binap-CuF₂ als Katalysator.^[33]

Ausbeuten und Enantioselektivitäten; aliphatische Aldehyde ergaben bei ebenso hoher Selektivität geringere Ausbeuten. Diese Reaktion erwies sich als Schlüsselschritt in den Syn-

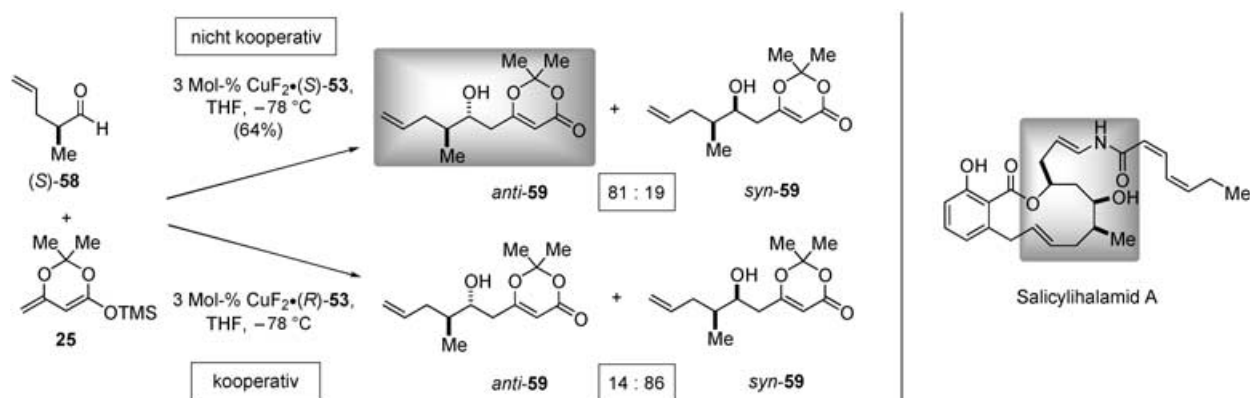


Schema 19. Katalysezyklus der vinylogen Aldolreaktion mit dem Katalysator Tol-binap-CuF₂.

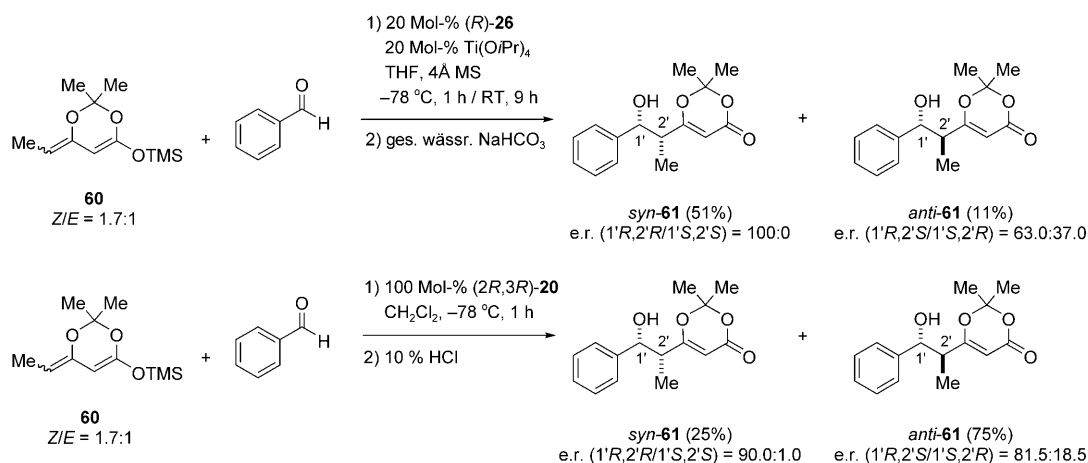
thesen von Leucascandrolid A,^[34] von Salicylihalamid A,^[35] einer Untereinheit der Gruppe-A-Streptogramin-Antibiotika,^[36] sowie in der Synthese der Polyol-Einheit von Amphotericin B.^[37]

In einer Totalsynthese von Salicylihalamid A zeigte sich, dass die inhärente Cram-Selektivität des chiralen Aldehyds (S)-58 in einer katalytischen asymmetrischen vinylogen Aldoladdition umgangen werden kann.^[35] Obwohl die Felkin-Heathcock-Analyse vorhersagt, dass der Angriff auf die Si-Seite der Carbonylgruppe in (S)-58 bevorzugt ist, erhält man bei der Kupplung des Aldehyds (S)-58 an das Dienolat 25 in Gegenwart von Cu(OTf)₂, (S)-Tol-binap und (Bu₄N)Ph₃SiF₂ ein 81:19-Diastereomergemisch zugunsten des Aldoladdukts *anti*-59, das aus der Addition an die *Re*-Seite resultiert (Schema 20). Demgegenüber liefert der Ligand (R)-Tol-binap unter insgesamt kooperativer doppelter Diastereoselektion („overall matched“) ein 86:14-Diastereomergemisch, in dem das Addukt *syn*-59 überwiegt. Obwohl der Katalysator mit (S)-Tol-binap als Ligand die intrinsische Seitenselektivität des Aldehyds in der nichtkooperativen („mismatched“) Kombination umgehen kann und moderate *anti*-Selektivität gewährt, ist die inhärente Cram-Selektivität, die das *syn*-Aldoladdukt bevorzugt, für den Aldehyd (S)-58 niedrig.

Während mehrere hoch selektive Katalysatorsysteme für die enantioselektive vinyloge Aldoladdition des von 6-Methyldioxanon abgeleiteten Dienolats 25 entwickelt wurden, gibt es bislang keinen generell anwendbaren und hoch selektiven Katalysator für das von 6-Ethyldioxinon abgeleitete Analogon 60.^[38] 1995 beschrieben Sato et al. die einzigen katalytischen enantioselektiven vinylogen Aldoladditionen mit dem Dienolat 60 (Schema 21).^[22] Unter Katalyse mit dem Titan(IV)-Binol-Komplex addiert 60 an Benzaldehyd mit mäßiger Ausbeute und *syn*-Diastereoselektivität; bemerkenswerterweise wird das *syn*-Diastereomer enantiomerenrein erhalten. Der CAB-Komplex 20 wird für die Addition derselben Substrate eingesetzt, wobei eine geringe *anti*-Diastereoselektivität bei moderaten bis guten Enantioselektivitäten für beide Diastereomere resultiert.



Schema 20. Addition des Dienolats **25** an den chiralen Aldehyd **(S)-58**, katalysiert durch Tol-binap-CuF₂.^[35]



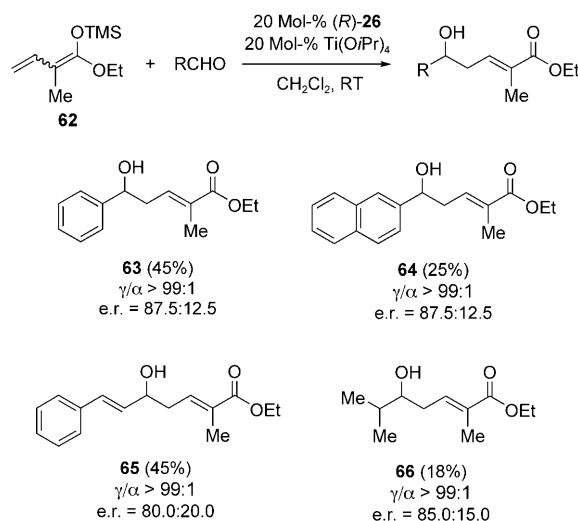
Schema 21. Durch CAB und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ /(R)-Binol katalysierte vinyloge Aldoladditionen von Dienolat **60** an Benzaldehyd.^[22]

4. Einfache von Estern abgeleitete Silyldienolether

Die Dienolether **1** und **14** sind Syntheseäquivalente der Ketoester-Dianionen, die wegen ihrer hohen Nucleophilie an C4 vollständig γ -regioselektiv reagieren. Wie in Abbildung 1 beispielhaft dargestellt, sind jedoch elektronische Effekte in von α,β -ungesättigten Estern abgeleiteten Silyldienolether (wie **(E)-12**) weniger stark ausgeprägt, und tatsächlich wurden in vinylogenen Aldolreaktionen mit von Estern abgeleiteten Dienolethern α - und γ -Additionsprodukte erhalten. Daher müssen auch sterische Effekte berücksichtigt werden. Mit diesen Dienolethern ist es schwieriger, eine hohe Regio-selektivität zu erzielen, als mit von Acetoacetat abgeleiteten Dienolethern, doch die Mühe wird belohnt: Als Produkte erhält man die α,β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonyladdukte **4**; diese chiralen Homoallylalkohole können durch konjugierte Addition, Oxidation oder Reduktion der Doppelbindung weiter funktionalisiert werden (Schema 3).

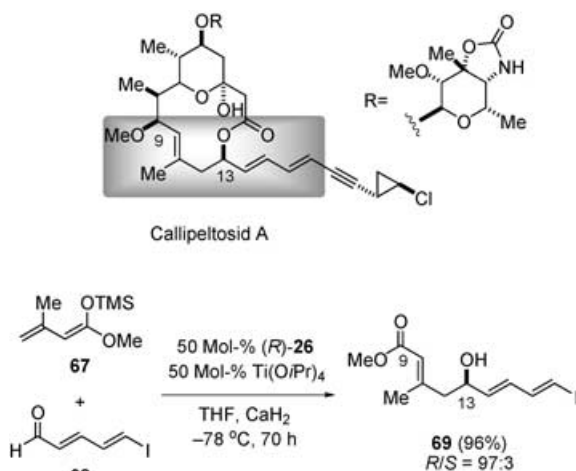
Im Jahr 1999 erweiterten Campaigne und Mitarbeiter die Bandbreite der katalytischen enantioselektiven vinylogenen Aldolreaktion auf die einfachen, von Estern abgeleiteten Silyldienolether **3**, indem sie den Titan(IV)-Binol-Katalysator einsetzten (Schema 22).^[39] In dieser ersten Studie wurde nur der von Ethyltiglat abgeleitete Silyldienolether **62** untersucht.

Obwohl ausschließlich γ -Aldoladdukte erhalten wurden, ergab diese weniger nucleophile Spezies geringere Ausbeuten



Schema 22. Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Ester abgeleiteten Dienolats **62** mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ /(R)-Binol als Katalysator (die absoluten Konfigurationen wurden von den Autoren nicht ermittelt).^[39]

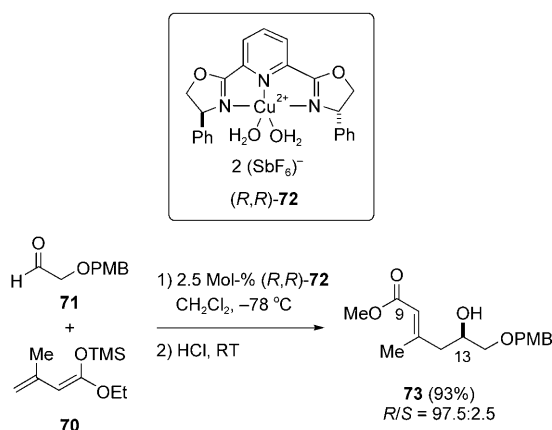
und Enantioselektivitäten als höher oxidierte Silyldienolether wie **25**. Dennoch fand die vinyloge Aldoladdition einfacher, von Estern abgeleiteter Silyldienolether in der Synthese komplexer Naturstoffe wie Callipeltosid A Anwendung (Schema 23).^[40] In einer asymmetrischen vinylogen Aldolre-



Schema 23. Die $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ /(*R*)-Binol-katalysierte vinyloge Aldolreaktion in der Totalsynthese von Callipeltosid A.^[40]

aktion wird dabei der vom Methylsenecioat abgeleitete Silyldienolether **67** mit dem Dienal **68** kombiniert, wobei das C13-Stereozentrum und die *E*-konfigurierte trisubstituierte C10-C11-Doppelbindung mit ausgezeichneter Selektivität entstehen. Die geringe Reaktivität des Dienolats setzte jedoch große Katalysatormengen und lange Reaktionszeiten voraus, um eine hohe Ausbeute zu erzielen.

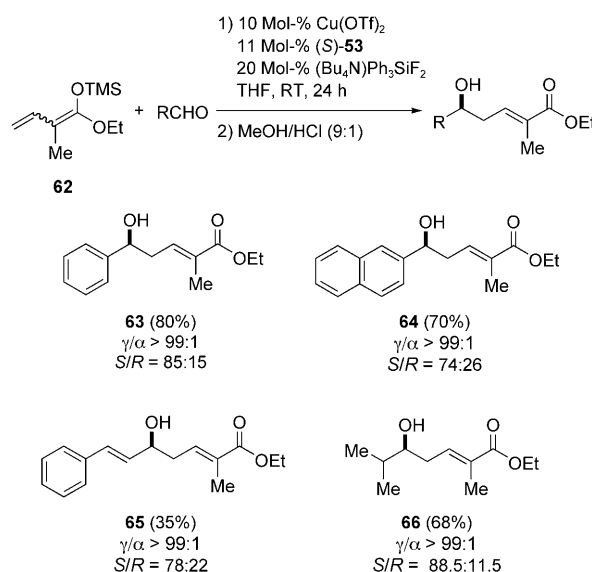
Bei einem früheren Versuch der Callipeltosid-A-Synthese entwickelten Evans und Mitarbeiter eine katalytische asymmetrische vinyloge Aldolreaktion, in der zur Bildung desselben hydroxysubstituierten Stereozentrums sowie der *E*-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindung der vom Ethylsenecioat abgeleitete Silyldienolether **70** eingesetzt wurde (Schema 24).^[41] Die Addition des Dienolats **70** an 2-(4-



Schema 24. Die vinyloge Aldolreaktion mit dem Kupfer(II)-Pybox-Katalysator (*R,R*)-**72** in der Totalsynthese von Callipeltosid A.^[41]
PMB = *para*-Methoxybenzyl.

Methoxybenzyloxy)acetaldehyd (**71**) lieferte unter Katalyse durch den luftstabilen Komplex (*R,R*)-**72** das vinyloge Aldoladdukt **73** in hoher Ausbeute, vollständig *E*-selektiv und mit hervorragender Enantioselektivität.

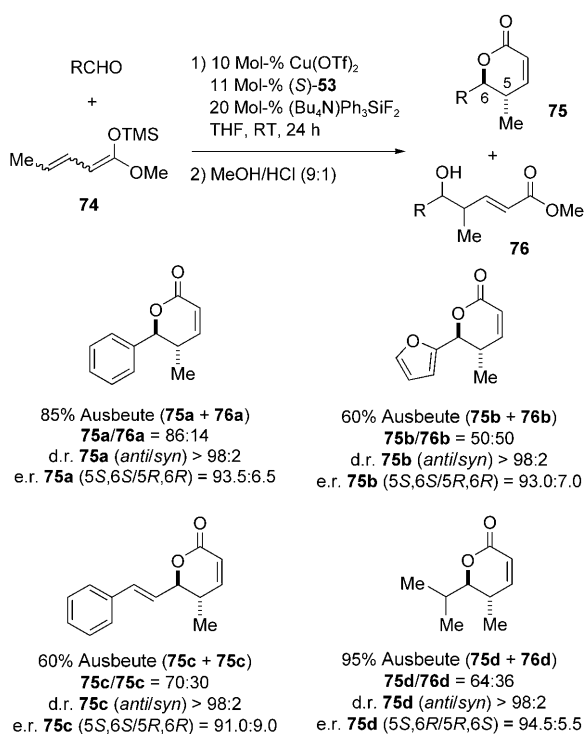
Im Unterschied zu dem zuletzt genannten System, in dem der Kupferkatalysator als Lewis-Säure den Aldehyd vor der Addition aktiviert, erforschten Campagne und Mitarbeiter die Aktivierung der von Estern abgeleiteten Silyldienolether durch Bildung chiraler Kupfer-Metalldienolate. Mit Carreiras Katalysator (*S*)-Tol-binap- CuF_2 entsteht ein Metalldienolat, das bei der vinylogen Aldoladdition des Dienolethers **62** an aromatische und aliphatische Aldehyde vollständig γ -regio-selektiv reagiert und hohe Ausbeuten bei moderaten Enantioselektivitäten liefert (Schema 25).^[42] Bei der Addition an



Schema 25. Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Ester abgeleiteten Dienolats **62** mit (*S*)-Tol-binap- CuF_2 als Katalysator.^[42]

Zimtaldehyd wird jedoch ein 1:1-Gemisch aus dem vinylogen Aldoladdukt und dem 1,4-Additionsprodukt erhalten. Der chemische Abbau von **63** zu einer bekannten enantiomerenreinen Verbindung und der Vergleich des optischen Drehwerts ergab, dass das Aldoladdukt aus dem Angriff auf die *Si*-Seite des Aldehyds als Hauptenantiomer entstanden war. Bemerkenswerterweise ist die asymmetrische Induktion bei dieser Reaktion mit (*S*)-Tol-binap als Ligand entgegengesetzt zu derjenigen, die Carreira et al. bei der Addition des von Dioxanon abgeleiteten Silyldienolethers **25** an Aldehyde unter Katalyse durch (*S*)-Tol-binap- CuF_2 beobachteten.^[33]

Campagne und Mitarbeiter untersuchten auch den Effekt der γ -Substitution am Dienolat auf die Addition an Aldehyde in Gegenwart von (*S*)-Tol-binap- CuF_2 als Katalysator (Schema 26).^[43] Die Addition des von Methylpentenoat abgeleiteten Silyldienolethers **74** an Aldehyde führte zu Gemischen aus den Lactonen **75** und den vinylogen Aldolprodukten **76**. Dabei wurden die Lactone **75** in allen Fällen mit hervorragender *anti*-Selektivität (> 98:2) und hoher Enantioselektivität gebildet. Die linearen Produkte **76** werden hin-



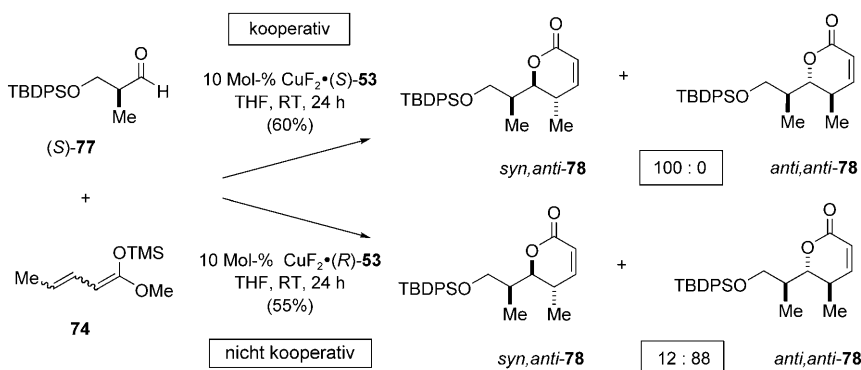
Schema 26. Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Ester abgeleiteten Dienolats **74** mit Tol-binap- CuF_2 als Katalysator.^[43] (a R=Phenyl, b R=2-Furyl, c R=Cinnamyl, d R=Isopropyl)

gegen als 1:1-Gemische racemischer *syn*- und *anti*-Diastereomere isoliert. In der Reaktion mit aromatischen, heteroaromatischen, olefinischen und aliphatischen Aldehyden werden die Lactone mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität gebildet. Das Verhältnis zwischen Lacton und linearem Produkt, ein Maß für die *E/Z*-Selektivität beim Aufbau der Doppelbindung, ist jedoch stark substratabhängig. Aromatische Aldehyde liefern die höchsten Lacton-Produktanteile. Aliphatische und olefinische Aldehyde sind weniger selektiv, und bei der Reaktion mit 2-Furaldehyd resultiert ein 1:1-Verhältnis zwischen linearen und Lacton-Produkten.

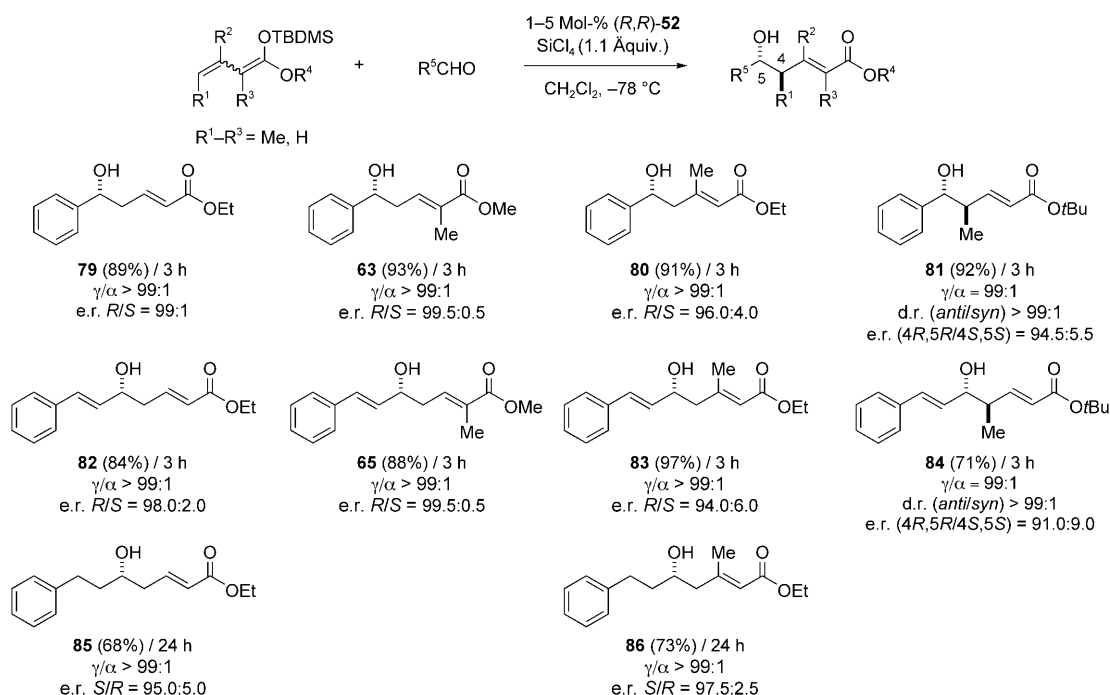
In einer Erweiterung dieser Methode wurde die Addition von Dienolether **74** an den chiralen Aldehyd (*S*)-**77** unter-

sucht (Schema 27).^[43] Laut der Felkin-Heathcock-Analyse des *S*-konfigurierten Aldehyds (*S*)-**77** sollte die Annäherung an die *Si*-Seite der Carbonylgruppe bevorzugt sein, aus der das *syn*-Diastereomer resultieren würde. Darüber hinaus erleichtert der Ligand (*S*)-Tol-binap tendenziell ebenfalls den Angriff auf die *Si*-Seite des Aldehyds. Bei Verwendung des Katalysatorsystems (*S*)-Tol-binap- CuF_2 wird *syn,anti*-**78** als einziges Lacton-Diastereomer gebildet, und weniger als 10 % des linearen Produkts sind im Rohprodukt enthalten. Der Ligand (*R*)-Tol-binap führt zur entgegengesetzten Diastereoselektivität: Es entsteht ein 88:12-Gemisch der Lactone, in dem das *anti,anti*-Lacton **78** bevorzugt ist. Auch in diesem Fall liegt der Anteil des linearen Produkts in der Reaktionsmischung unter 10 %. Während die Selektivitäten sowohl im kooperativen („matched“) als auch im nichtkooperativen („mismatched“) Fall hoch sind, ergeben beide Additionen niedrige Ausbeuten an isoliertem Produkt (60 bzw. 55 %).

Eine systematische Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Substitutionsmuster am Dienolether auf die Addition an Aldehyde erweitert die Bandbreite der vinylogenen Aldolreaktion mit von Estern abgeleiteten Dienolethern (Schema 28).^[32] Der SiCl_4 -Phosphoramid-Katalysator, der auch für die Addition des von Acetoacetat abgeleiteten Dienolethers **51** eingesetzt wurde, vermittelt die Addition des nichtsubstituierten, von Ethylcrotonat abgeleiteten Dienolethers ebenso wie Umsetzungen mit α -, β - und γ -substituierten Dienolethern. Bemerkenswerterweise verlaufen die Additionen an aromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde bei allen Substitutionsmustern am Dienolat mit ausgezeichneter γ -Regioselektivität und *E*-Selektivität bezüglich der Doppelbindung. Mit diesem Katalysatorsystem bleibt überdies die hohe *anti*-Diastereoselektivität (> 99:1) erhalten, die bei Additionen der von Propanoat abgeleiteten Silylketenacetale beobachtet wurde.^[44] Mit aromatischen und olefinischen Aldehyden genügt 1 Mol-% Katalysator, um mit allen vier Dienolaten vinyloge Aldoladdukte in hohen Ausbeuten und Selektivitäten zu erhalten. Um in den Additionen der unsubstituierten, von Crotonat abgeleiteten, und der β -substituierten, von Senecioat abgeleiteten Dienolether an aliphatische Aldehyde akzeptable Ausbeuten zu erhalten, werden jedoch größere Katalysatormengen und längere Reaktionszeiten benötigt. Dienolether mit Methylgruppen in α - und γ -Position reagierten nicht mit aliphatischen Aldehyden. Anzumerken ist, dass die Aldoladdukte unabhängig vom Substitutionsmuster des Dienolethers mit hervorragender *E*-Selektivität gebildet werden, sogar bei γ -Substitution. Dieses Ergebnis widerspricht Beobachtungen bei Reaktionen unter Katalyse durch Tol-binap- CuF_2 . Die Addition α -substituierter, von Methylglutrat abgeleiteter Dienolether verläuft mit diesem Katalysator ausschließlich *E*-selektiv, wogegen die γ -substituierten, von Methylpentenoat abgeleiteten Dienolether Aldoladdukte mit mäßiger *Z*-Selektivität liefern.



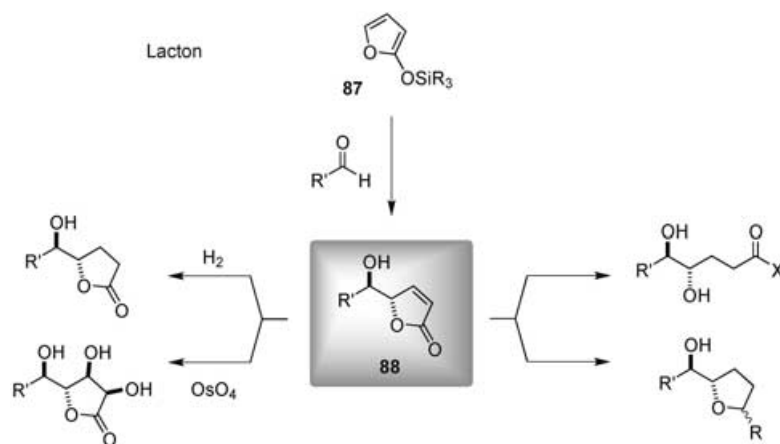
Schema 27. Die vinyloge Aldoladdition des von einem Ester abgeleiteten Dienolats **74** an den chiralen Aldehyd (*S*)-**77**, katalysiert durch Tol-binap- CuF_2 .^[43] TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.



Schema 28. Die durch SiCl_4 und das Bis(phosphoramid) (R,R) -52 katalysierten vinylogenen Aldolreaktionen unterschiedlicher, von Estern abgeleiteter Dienolate.^[32]

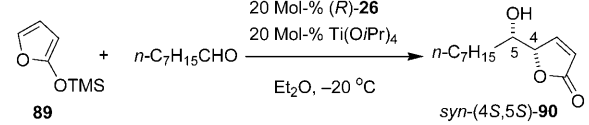
5. Von Lactonen abgeleitete Dienolether

Die Lewis-Säure-katalysierte vinyloge Aldoladdition der von Lactonen abgeleiteten Dienolether **87** an Aldehyde führt zur Bildung der γ -substituierten Butenolide **88**, die als Strukturmotiv in biologisch aktiven Verbindungen und Naturstoffen auftreten (Schema 29). Weiterhin sind diese Addukte nützliche chirale Bausteine, die durch Manipulation der Doppelbindung funktionalisierte γ -Lactone zugänglich machen. Die Butenolide **88** wurden auch für die Synthese von Verbindungen mit 1,2-Diol-Funktionen sowie für den Aufbau optisch aktiver Pyrane eingesetzt.^[12a]



Schema 29. Die vinyloge Aldoladdition der von Lactonen abgeleiteten Dienolether **87** und Synthese der Butenolid-Produkte.

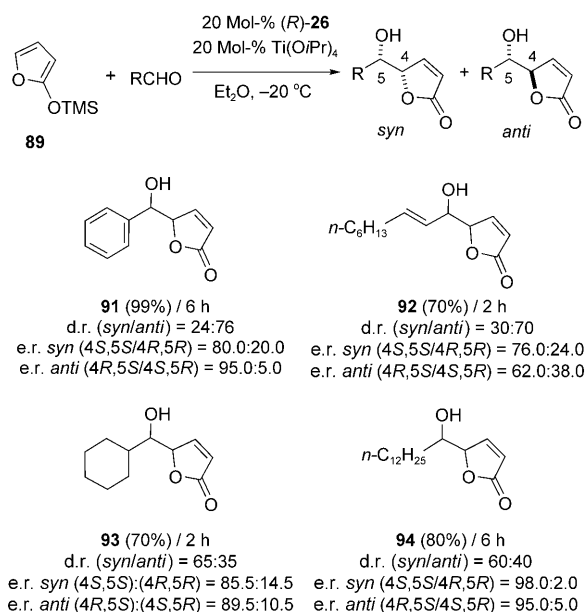
Figadère und Mitarbeiter beschrieben 1998 die erste katalytische enantioselektive Addition eines von einem Lacton abgeleiteten Dienolats.^[45] Der chirale Titankatalysator, der von Sato entwickelt und von Scettri für von Acetoacetat abgeleitete Dienolether verbessert wurde, vermittelt sehr ortsspezifische Additionen des Silyldienolethers **89** an Aldehyde. Interessanterweise ergeben die Reaktionen mit einer 1:1:1-Mischung von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, binol und einem zweiten chiralen Alkohol die Aldoladditionsprodukte in höheren Ausbeuten und Enantioselektivitäten als Reaktionen, die nur in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und binol durchgeführt wurden. Die Autoren vermuten, dass das Aldolprodukt an den Katalysator bindet und so eine neue Katalysatorstruktur aufbaut. Daher untersuchten sie die Möglichkeit einer autoinduktiven Aldolreaktion (Tabelle 2). Das erste Experiment zeigte, dass die Aldoladditionsprodukte in Gegenwart von 5 Mol-% des enantiomerenangereicherten Aldolats *syn*-($4S,5S$)-**90** mit höherer Enantioselektivität entstanden als in Reaktionen, die ohne Additiv durchgeführt wurden (Tabelle 2, Einträge 1 und 2). Dagegen verursachte die Zugabe des in geringerem Maße produzierten Enantiomers, *syn*-($4R,5R$)-**90**, unter denselben Reaktionsbedingungen eine verminderte Enantioselektivität (Tabelle 2, Eintrag 3). Ein generelles Protokoll, in dem das Dienolat **89** schrittweise zugegeben wird, ermöglichte die Aufnahme des bei der Reaktion gebildeten *syn*-Butenolids in die Katalysatorstruktur und führte zu einer Steigerung der Enantioselektivität (Tabelle 2,

Tabelle 2: Modifizierte $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ /Binol-katalysierte vinyloge Aldolreaktion.^[45]


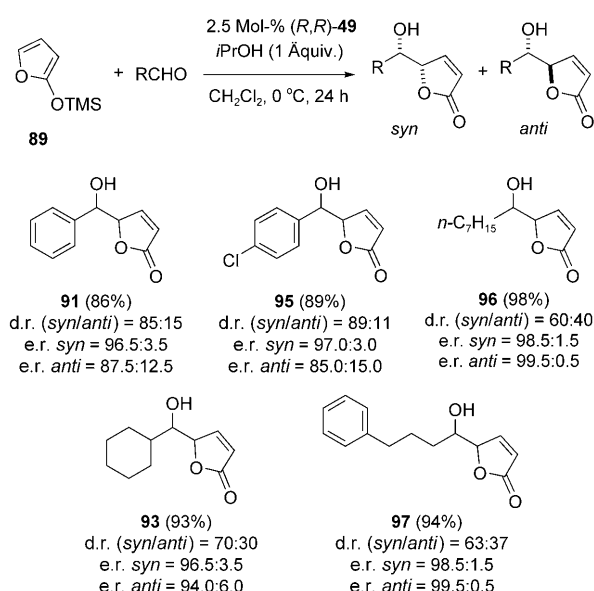
Nr.	Additiv	Ausbeute [%]	syn/anti	e.r. (syn)
1 ^[a]	–	99	70:30	85:15
2	5 % (4S,5S)-90	99	70:30	> 98:2
3	5 % (4R,5R)-90	99	70:30	70:30
4 ^[b]	–	90	60:40	> 98:2

[a] Zugabe des Dienolats **89** in einem Schritt. [b] Zugabe des Dienolats **89** in vier Portionen.

Eintrag 4). Diese Methode lieferte in vinylogen Aldolreaktionen des Silyldienolethers **89** die Addukte mit mäßiger bis sehr guter Enantioselektivität bei geringer Diastereoselektivität (Schema 30). Interessanterweise bestimmt das Substrat, welches Produkt in der Addition als Hauptdiastereomer entsteht: Aliphatische Aldehyde führen zur Bildung des *syn*-Isomers, olefinische und aromatische Aldehyde liefern hingegen das *anti*-Isomer.

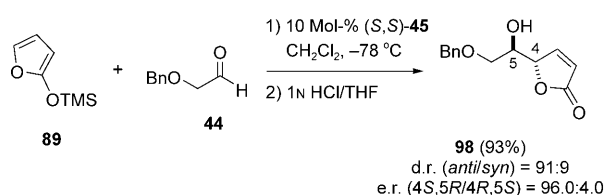
**Schema 30.** Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Lacton abgeleiteten Dienolats **89**, katalysiert durch $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ /(*R*)-Binol.^[45]

Der von Katsuki et al. in der Addition des von Dioxanon abgeleiteten Dienolethers **25** an Aldehyde eingesetzte Chrom-Salen-Katalysator (*R,R*)-**49** vermittelt auch die hoch enantioselektive Addition von **89** an Aldehyde (Schema 31).^[46] Wie bei den Reaktionen mit Dienolether **25** ist die Zugabe eines protischen Cosolvens erforderlich, um reproduzierbar hohe Selektivitäten zu erzielen. Die Autoren schlugen vor, dass das protische Cosolvens die unerwünschte Retroaddition durch schnellere Umwandlung des Aldolats in

**Schema 31.** Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Lacton abgeleiteten Dienolats **89** mit dem kationischen Chrom-Salen-Komplex (*R,R*)-**49** als Katalysator (die absoluten Konfigurationen wurden von den Autoren nicht ermittelt).^[46]

das Hydroxylacton unterbindet und somit eine Isolierung des Addukts ermöglicht, das unter kinetischer Kontrolle entsteht. Bei mäßigen bis guten *syn*-Diastereoselektivitäten mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden werden sowohl die *syn*- als auch die *anti*-Isomere mit guten bis ausgezeichneten Enantioselektivitäten gebildet.

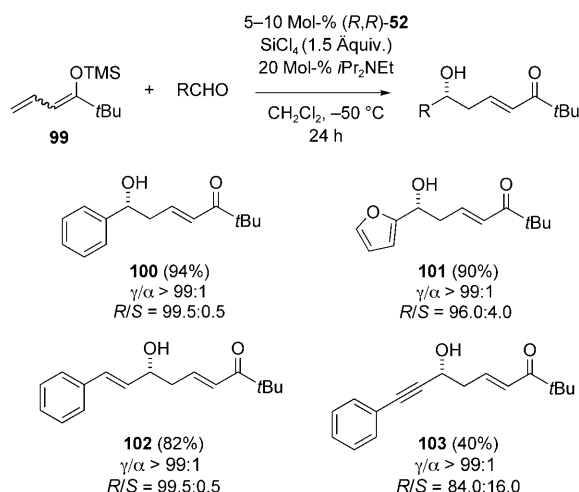
Während die beiden zuletzt beschriebenen Katalysatorsysteme nur bescheidene Diastereoselektivitäten liefern, erhält man mit dem von Evans und Mitarbeitern entwickelten Kupfer-Bis(oxazolin)-Katalysator (*S,S*)-**45** bei der Addition von **89** an Benzoyloxyacetaldehyd (**44**) das *anti*-vinyloge Aldolprodukt mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität (Schema 32);^[28] diese Addition wurde jedoch nur für den Aldehyd **44** demonstriert.

**Schema 32.** Die vinyloge Aldolreaktion des von einem Lacton abgeleiteten Dienolats **89** mit Aldehyd **44** in Gegenwart des Kupfer(II)-Pybox-Katalysators (*S,S*)-**45**.^[28]

6. Von Ketonen abgeleitete Dienolether

Obwohl katalytische enantioselektive vinyloge Aldoladditionen mit von α,β -ungesättigten Estern abgeleiteten Dienolethern erfolgreich durchgeführt wurden, sind andere acyclische α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als Nucleophile bislang noch relativ unerforscht. Kürzlich berichtete

unsere Arbeitsgruppe über die ersten katalytischen asymmetrischen vinylogenen Aldolreaktionen mit von Ketonen abgeleiteten Dienolethern.^[47] In Gegenwart katalytischer Mengen des chiralen Bis(phosphoramids) (*R,R*)-**52** und von SiCl_4 addieren von einfachen acyclischen α,β -ungesättigten Ketonen abgeleitete Silyldienolether an Aldehyde. Dieser ersten Untersuchung umfassen die vollständig γ -regioselektiven und hoch enantioselektiven Reaktionen von Dienolether **99** mit aromatischen, heteroaromatischen, olefinischen und propargylischen Aldehyden (Schema 33). Diese Methode wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Reaktion mit aliphatischen Aldehyden ausbleibt.

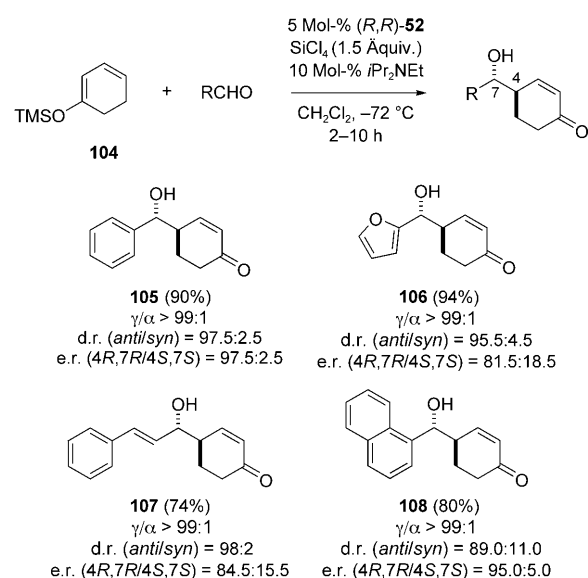


Schema 33. Die durch SiCl_4 und das Bis(phosphoramid) (*R,R*)-**52** katalysierte vinyloge Aldolreaktion des von einem acyclischen Keton abgeleiteten Dienolats **99**.^[47]

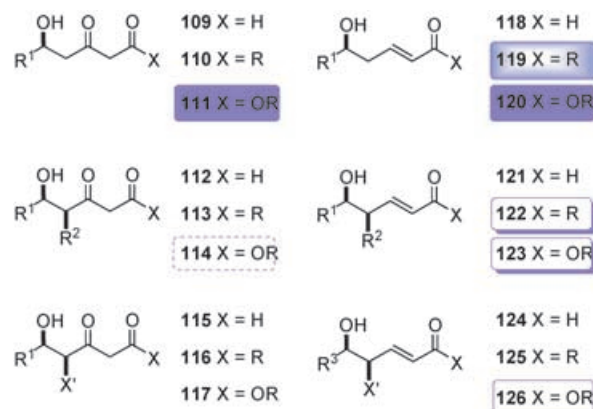
Anhand des cyclischen, von einem Keton abgeleiteten Dienolethers **104** wurde die Diastereoselektivität bei der Addition γ -substituierter Ketone untersucht (Schema 34).^[47] Aldoladdukte aus aromatischen, olefinischen und heteroaromatischen Aldehyden wurden vollständig γ -regioselektiv und mit guter bis ausgezeichneter *anti*-Diastereoselektivität erhalten. Wie acyclische, von Ketonen abgeleitete Dienolether reagierten **104** jedoch nicht mit aliphatischen Aldehyden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die katalytische enantioselektive vinyloge Aldolreaktion hat seit dem ersten Bericht im Jahr 1994 große Fortschritte gemacht. Durch die Erweiterung bekannter und die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme stehen heute generelle und hoch selektive Methoden für die Addition der von Acetoacetat abgeleiteten Silyldienolether **1** und **14** an eine Vielfalt von Aldehyden zur Verfügung (Abbildung 2, **111**). Darüber hinaus haben neue Untersuchungen mit von Estern abgeleiteten Dienolaten gezeigt, dass von Crotonat abgeleitete Silyldienolether sowie Dienolate mit α - und β -Substituenten mit einer großen Bandbreite von Aldehyden hoch selektiv reagieren (**120**). Diese Methode ergibt gleichfalls



Schema 34. Die durch SiCl_4 und das Bis(phosphoramid) (*R,R*)-**52** katalysierte vinyloge Aldolreaktion des von einem cyclischen Keton abgeleiteten Dienolats **104**.^[47]



Legend for selectivity:

- = hohe Enantioselektivität für aromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde
- = hohe Enantioselektivität für aromatische und olefinische Aldehyde
- = hohe Enantio- und Diastereoselektivität für aromatische und olefinische Aldehyde
- = hohe Enantioselektivität und moderate Diastereoselektivität für aromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde
- = hohe Enantioselektivität und moderate Diastereoselektivität für aromatische Aldehyde

Abbildung 2. Vinyloge Aldoladdukte, die durch Reaktion der von β -Dicarbonyl- oder von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen abgeleiteten Dienolderivate mit Aldehyden entstehen.

hohe Selektivitäten bei der Addition der von γ -substituierten Estern abgeleiteten Dienolate an aromatische und olefinische Aldehyde (**123**). Auch bei der vinylogenen Aldoladdition der von Lactonen abgeleiteten Dienolether an unterschiedliche Aldehyde werden hohe Enantioselektivitäten erzielt, eine allgemein anwendbare Methode, die hohe Diastereoselektivität gewährt, steht jedoch noch aus (**126**).

Wenn man die vielfältigen Strukturmotive bedenkt, die durch vinyloge Aldolreaktionen zugänglich sind, so wird man sich der eingeschränkten Auswahl an Dienolethern bewusst, die bislang untersucht wurden. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Aldoladdukte, die mit katalytischen asymmetrischen Methoden durch Kombination von β -Dicarbonyl- oder von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen abgeleiteten Dienolderivaten mit einfachen Aldehyden erhalten werden können.

Einige wichtige Schlussfolgerungen liegen auf der Hand: Erstens ist die Auswahl an Nucleophilen auf von Estern abgeleitete Reagentien beschränkt. Von α,β -ungesättigten Ketonen abgeleitete Dienolether (**119** und **122**) werden nur in einem einzigen Bericht besprochen, und für von α,β -Ketoaldehyden (**109**, **112** und **115**), β -Diketonen (**110**, **113** und **116**) oder α,β -ungesättigten Aldehyden abgeleitete Dienolethern (**118**, **121** und **124**) liegen keine Beispiele vor. Dies sind mögliche Gebiete für zukünftige Entwicklungen. Eine weitere ernsthafte Lücke, die es zu schließen gilt, sind Methoden zur Addition aller Arten von Nucleophilen an eine große Vielfalt von Aldehyden mit sehr guter Diastereoselektivität. Während in der Addition der von γ -substituierten Estern, Ketonen und Lactonen abgeleiteten Dienolether Fortschritte erzielt wurden, sind die analogen Reaktionen der von γ -substituierten Acetoacetaten oder von 1,3-Diketonen abgeleiteten Dienolate vielversprechende Forschungsgebiete.

Das Vorliegen der vinylogen Aldolstruktur in vielen Naturstoffen und die einfache Funktionalisierung der resultierenden vinylogen α,β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonyl- oder δ -Hydroxy- β -ketoester-Aldoladdukte machen die Reaktion bei der Synthese vieler Naturstoffe zu einer interessanten Alternative. Obwohl komplexe Enzyme bei der Synthese von Polyketiden sehr erfolgreich sind, inspiriert die asymmetrische Katalyse mit kleinen Molekülen mit ihren einzigartigen Stärken und Schwächen die Synthesechemiker, nach neuen Lösungen für diese Aufgabe zu suchen. Die Kombination etablierter substratgesteuerter asymmetrischer Umsetzungen mit hoch selektiven katalytischen vinylogen Aldolreaktionen wird in den kommenden Jahren zur Entwicklung neuer Synthesestrategien führen.

Wir danken der National Science Foundation (NSF CHE-0105205 und NSF CHE-0414440) für die großzügige finanzielle Unterstützung und Dr. Martin Eastgate für die DFT-Rechnungen.

Eingegangen am 18. Oktober 2004

Online veröffentlicht am 7. Juni 2005

Übersetzt von Dr. Thomas Fritzsche, Heidelberg

- [1] Überblick: J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- [2] a) E. M. Carreira in *Modern Carbonyl Chemistry*, (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 8; b) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 29; c) I. Paterson, C. J. Cowden, D. J. Wallace in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: I. Otera), Wiley-VCH, Weinheim,

- 2000**, Kap. 9; d) E. M. Carreira in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 8B2; e) M. Braun in *Stereoselective Synthesis, Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. 3, Edition E21 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 1603; f) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357; g) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041; h) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1.
- [3] W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- [4] S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9.
- [5] S. A. Burova, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495.
- [6] a) R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1; b) S. Krishnamurthy, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 543; c) P. Bruneau, P. J. Taylor, A. J. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2263.
- [7] A. M. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- [8] A. Soriente, M. De Rosa, R. Villano, A. Scettri, *Current Org. Chem.* **2004**, *8*, 993.
- [9] J. L. Herrmann, G. R. Kieczykowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2433.
- [10] M. W. Rathke, D. Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4249.
- [11] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 319.
- [12] a) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1299; b) J. Hassfeld, M. Kalesse, *Synlett* **2002**, 2007; c) M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269; d) X. Moreau, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4467; e) G. Rassu, P. Carta, L. Pinna, L. Battistini, F. Zanardi, D. Acquotti, G. Casiraghi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1395; f) B. Dudot, L. Micouin, I. Baussanne, J. Royer, *Synthesis* **1999**, 688; g) P. Spanu, G. Rassu, L. Pinna, L. Battistini, G. Casiraghi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3237; h) C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4037; i) H.-F. Chow, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 397.
- [13] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-Interscience, New York, **1996**, S. 45.
- [14] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1433.
- [15] Die Grundzustandskonformationen der Dienolate und Dienolether wurden mit der PC-GAMESS-Version des GAMESS-(USA)QC-Programmpakets auf dem STO-3G(p,d)**-Niveau ermittelt. Die Orbitalanalyse sowie HOMO-Koeffizienten (C.O.) und die E.S.-Werte wurden anschließend mit Dichtefunktionaltheorie auf dem B88-LYP-Niveau unter Zuhilfenahme des Programms CAChe aus diesen Strukturen errechnet; a) A. A. Granovsky, <http://classic.chem.msu.su/gran/game/ssi/index.html>; b) M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347; c) CAChe WorkSystem Pro, Version 6.1.10, **2004**, CAChe Group, Fujitsu America, Inc., Beaverton, OR.
- [16] R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360.
- [17] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041; b) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481.
- [18] M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 839.
- [19] S.-I. Kiyooka, M. A. Hena, T. Yabukami, K. Murai, F. Goto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7511.
- [20] S.-I. Kiyooka, M. A. Hena, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5511.
- [21] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039.
- [22] M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435.

- [23] a) M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2499; b) M. De Rosa, M. R. Acocella, R. Villano, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6087; c) R. Villano, M. De Rosa, C. Salerno, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1949; d) M. De Rosa, M. R. Acocella, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1529; e) M. De Rosa, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3187; f) A. Soriente, M. De Rosa, A. Apicella, A. Scettri, G. Sodano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4481; g) M. De Rosa, R. Dell'Aglia, A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3659; h) A. Soriente, M. De Rosa, P. Dovinola, G. Sodano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2197.
- [24] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2923.
- [25] a) R. Villano, M. R. Acocella, M. De Rosa, M. A. Soriente, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2421; b) A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959; c) A. Soriente, M. De Rosa, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2255.
- [26] Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1261.
- [27] S. Anne, W. Yong, M. Vandewalle, *Synlett*, **1999**, 1435.
- [28] a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; b) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
- [29] D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033.
- [30] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.
- [31] Y. Shimada, Y. Matsuoka, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **2004**, 57.
- [32] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800.
- [33] a) B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124; b) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.
- [34] A. Fettes, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4098.
- [35] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817.
- [36] C. J. Brennan, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195.
- [37] J. Krüger, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7013.
- [38] Während der Fertigstellung dieses Aufsatzes berichteten Scettri und Mitarbeiter über die diastereo- und enantioselektive Addition von Dienolat **60** an diverse Aldehyde. Die Addition von **60** an aromatische, heteroaromatische, olefinische und aliphatische Aldehyde in Gegenwart von 8 Mol-% Ti(OiPr)₄/(R)-binol liefert Ausbeuten von 26–98% bei d.r.(syn/anti) = 79:21–87:13 und e.r.(1'R,2'R/1'S,2'S) = 93.0:7.0–99.5:0.5; M. De Rosa, M. R. Acocella, M. F. Rega, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3029.
- [39] G. Bluet, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507.
- [40] I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heinmann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477.
- [41] D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654.
- [42] G. Bluet, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293.
- [43] G. Bluet, B. Bazan-Tejeda, J.-M. Campagne, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807.
- [44] S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405.
- [45] a) M. Szlosek, B. Figadère, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799; b) M. Szlosek, X. Franck, B. Figadère, A. Cavé, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5169.
- [46] a) S. Onitsuka, Y. Matsuoka, R. Irie, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 974; b) Y. Matsuoka, R. Irie, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 584.
- [47] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., *Synlett* **2004**, 2411.