

## Bifunktionelle Katalyse

Kontaktionenpaar-gesteuerte Lewis-Säurekatalyse zur asymmetrischen Synthese von *trans*-konfigurierten  $\beta$ -Lactonen\*\*

Thomas Kull und René Peters\*

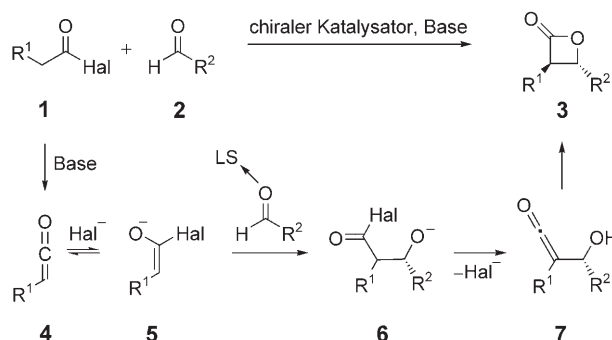
Professor Sir Jack Baldwin gewidmet

$\beta$ -Lactone gehen wegen ihrer Ringspannung leicht nucleophile Ringöffnungen ein und verhalten sich deshalb wie aktivierte Aldoläquivalente.<sup>[1]</sup> Mit harten Nucleophilen wie Metallalkoholaten, Aminen oder C-Nucleophilen kann die Acyl-Sauerstoff-Bindung regioselektiv geöffnet werden, was zu den entsprechenden Aldoladdukten führt.<sup>[1,2]</sup> Somit eröffnet die Entwicklung von katalytischen asymmetrischen [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen<sup>[3]</sup> und Aldehyden<sup>[4-7]</sup> eine Alternative zu katalytischen asymmetrischen Ester- und Amid-Aldolreaktionen, bei denen zumeist vorher Enolatäquivalente synthetisiert und isoliert werden müssen.<sup>[8]</sup>

$\beta$ -Lactone sind nicht nur vielseitige Synthesebausteine, sondern auch ein verbreitetes Strukturmotiv in Naturstoffen oder bioaktiven synthetischen Verbindungen wie Tetrahydroliptatin (Xenical, F. Hoffmann-La Roche), einem Medikament gegen Fettleibigkeit. Die meisten dieser bioaktiven Verbindungen weisen einen *trans*-konfigurierten Heterocyclus auf,<sup>[9]</sup> nahezu alle katalytischen asymmetrischen [2+2]-Cycloadditionen von substituierten Ketenen führen aber bevorzugt zu *cis*-Isomeren. Unseres Wissens ist bisher nur eine einzige katalytische [2+2]-Cycloaddition bekannt, die enantioselektiv *trans*-konfigurierte  $\beta$ -Lactone ergibt. Dieses Verfahren ist zudem auf aromatische Aldehyde beschränkt,<sup>[7b]</sup> während die meisten bioaktiven Systeme (auch Xenical) eine aliphatische Kette in der 4-Position des 3,4-disubstituierten Oxetanons aufweisen.<sup>[10-13]</sup>

Unser Ziel war daher die Entwicklung einer *trans*-selektiven katalytischen asymmetrischen [2+2]-Cycloaddition von Acylhalogeniden **1** und aliphatischen Aldehyden **2** als Ersatz für die katalytische enantioselektive *anti*-Aldoladdition.<sup>[14]</sup> Die Entwicklung dieses Prozesses beruhte auf der ursprünglichen Idee, dass das *trans*-konfigurierte Produkt be-

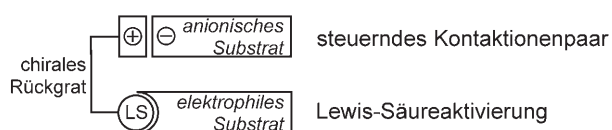
vorzugt gebildet werden sollte, wenn nicht ein Keten **4** als reaktives nucleophiles Intermediat agiert (Schema 1): Das



**Schema 1.** Ursprüngliche Hypothese zur *trans*-selektiven katalytischen asymmetrischen Bildung von  $\beta$ -Lactonen. LS = Lewis-Säure.

Enolat sollte eine enantioselektive Aldol-Addition mit dem durch eine Lewis-Säure aktivierten Aldehyd eingehen. Das resultierende Acylhalogenid-Alkoholat **6** könnte in der Folge über eine Dehydrohalogenierung zu einem Hydroxyalkyl-substituierten Keten **7** reagieren, das schließlich zum thermodynamisch stabileren *trans*-konfigurierten Produkt cyclisieren würde. Hierfür müsste das Enolat, das zumindest in kleinen Mengen im Gleichgewicht mit dem Keten **4** vorliegen sollte,<sup>[15]</sup> schneller als dieses reagieren. Da ein solcher Verlauf normalerweise nicht beobachtet wird, müsste das Enolat durch den Katalysator gebildet und/oder weiter aktiviert werden.

Für die Umsetzung dieser Idee könnte das anionische Nucleophil gezielt mit einer positiv geladenen aprotischen Funktion des Katalysators, z.B. mit einem quartären Ammoniumion, in Form eines Kontaktionenpaares gebunden werden (Abbildung 1). Dagegen könnten protische Kationen entweder das anionische Nucleophil protonieren oder – nach vorhergehender Deprotonierung durch eine Base (die zur Bildung der Enolatzwischenstufe benötigt wird) – die Lewis-Säure desaktivieren.<sup>[16]</sup> Gegenüber der bifunktionellen Lewis-



**Abbildung 1.** Das Konzept der Kontaktionenpaar-gesteuerten Lewis-Säurekatalyse.

[\*] T. Kull, Prof. Dr. R. Peters  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, Hönggerberg HCI E 111, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 446-331-226  
E-Mail: [peters@org.chem.ethz.ch](mailto:peters@org.chem.ethz.ch)  
Homepage: <http://www.peters.ethz.ch>

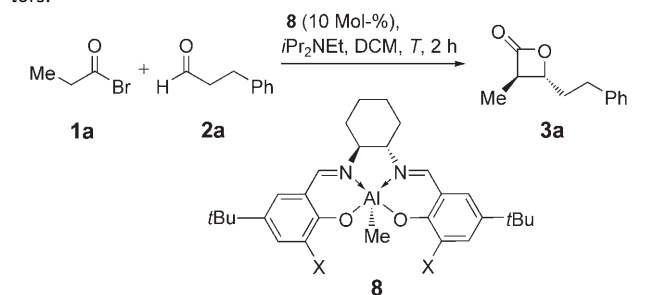
[\*\*] Diese Arbeit wurde durch F. Hoffmann-La Roche und die ETH Zürich (TH-Forschungsprojekt TH-30/04-2) finanziell unterstützt. Wir danken Priv.-Doz. Dr. Martin Karpf und Dr. Paul Spurr (beide F. Hoffmann-La Roche, Synthesis and Process Research) für das sorgfältige Lesen dieses Manuskripts und Reuter Chemische Apparatebau KG, Freiburg, für enantiomerenreines 1,2-Diaminocyclohexan.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801143>.

Säure-/Lewis-Base-Katalyse<sup>[17]</sup> hat das neue Konzept somit den prinzipiellen Vorteil, dass die kationische Funktion die Lewis-Säure nicht durch Komplexbildung deaktivieren kann. Die Strategie kombiniert folglich die Konzepte der Phasentransferkatalyse<sup>[18]</sup> und der Lewis-Säurekatalyse.

Zur Überprüfung des Konzepts wurden leicht zugängliche enantiomerenreine Aluminium-Salen-Komplexe<sup>[19,20]</sup> **8** gewählt, die sich durch die Substituenten X in den 6-Positionen der Phenolringe unterscheiden (Tabelle 1).<sup>[21]</sup> Als Modellreaktion wurde die Umsetzung von Propionylbromid mit Dihydrozimtaldehyd untersucht.

**Tabelle 1:** Entwicklung eines Kontaktionenpaar-/Lewis-Säure-Katalysators.<sup>[a]</sup>



Nr.	<b>8</b>	X	T [°C]	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>	trans/cis <sup>[d]</sup>
1	<b>8a</b>	H	–20	42	56:44	21:79
2	<b>8b</b>	iBu	–20	28	38.5:61.5	25:75
3	<b>8c</b>	tBu	–20	0	–	–
4	<b>8d</b>		–20	59	79.5:20.5	91:9
5	<b>8e</b>		–20	68	70:30	85:15
6	<b>8f</b>		–20	69	75:25	92:8
7	<b>8g</b>		–20	65	83:17	90:10
8	<b>8h</b>		–20	51	80:20	86:14
9	<b>8g</b>		–50	72 <sup>[f]</sup>	90:10	92:8
10 <sup>[e]</sup>	<b>8g</b>		–70	82 <sup>[g]</sup>	94:6	97:3

[a] Der Katalysator wurde, falls nicht anders angegeben, in situ hergestellt; Reaktionszeit 2 h. [b] Ausbeute wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit Acetophenon als internem Standard bestimmt. [c] Enantiomerenverhältnis wurde durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [d] Verhältnis wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [e] Der vorab gebildete, zuvor isolierte Katalysator wurde verwendet. [f] Reaktionszeit 5 h. [g] Reaktionszeit 24 h.

Das einfachste Katalysatorsystem **8a** (X = H) ergab das Lacton **3a** mit moderater *cis*-Selektivität in beinahe racemischer Form (Nr. 1). Das Salen **8b** mit den sperrigeren Isobutylsubstituenten war weniger reaktiv und *cis*-selektiv, während die *tert*-Butylsubstituenten in **8c** die Produktbildung – vermutlich aus sterischen Gründen – vollkommen verhierten.

Alle Katalysatoren **8d–h** mit positiv geladenen Substituenten in den 6-Positionen der Phenolringe erhöhten dagegen die Reaktivität. Darüber hinaus wurde die Enantioselektivität signifikant verbessert, und das Enantiomer mit der umgekehrten absoluten Konfiguration wurde als Hauptprodukt erhalten. Beachtenswert sind die hohen *trans*-Selektivitäten mit den Ammoniumgruppen oder kationischen heterocyclischen Funktionen (Nr. 4–8). Generell sank die Enantioselektivität mit zunehmendem Raumbedarf der kationischen Einheit leicht. Das planare Pyridiniumsystem **8g** mit einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten N-Atom erwies sich als der selektivste Katalysator. Möglicherweise liegt dies an einer effizienteren Bildung des Kontaktionenpaars als bei den Ammoniumkationen. Das Imidazoliumderivat **8h** führte zu deutlich schlechteren Enantio- und Diastereoselektivitäten, weil die positive Ladung über zwei N-Atome delokalisiert ist und ein weniger stabiles Kontaktionenpaar gebildet wird.

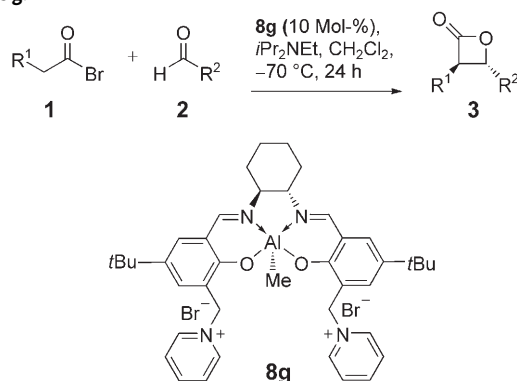
Um die Enantioselektivität zu erhöhen, musste die Temperatur weiter gesenkt werden. Während die mit dem Trimethylammonium-System **8d** katalysierte Reaktion wegen der geringen Löslichkeit des Katalysators bei –50 °C äußerst langsam ablief, war der Pyridiniumkatalysator **8g**, der in vier Schritten ausgehend von 2-Hydroxy-5-*tert*-butylbenzaldehyd mit einer Gesamtausbeute von 87 % hergestellt werden kann (siehe die Hintergrundinformationen), deutlich reaktiver (Nr. 10) und lieferte bei –70 °C hohe Enantioselektivitäten und *trans*-Selektivitäten sowie gute Ausbeuten.

Reaktionen mit aliphatischen Aldehyden ergaben generell hohe *trans*-Selektivitäten (Tabelle 2). Die Enantioselektivität variiert nur leicht bei Verwendung unterschiedlicher Aldehyde. Fast identische Resultate wurden für Substrate mit langen aliphatischen Ketten (Nr. 2–4, 10), mit oder ohne C=C-Bindung,  $\beta$ -verzweigte Aldehyde wie Isovaleraldehyd (Nr. 8, 14)<sup>[22]</sup> oder einfache Aldehyde wie Propanal, Butanal oder Pentanal erzielt (Nr. 5–7, 11–13). Besonders die zuletzt genannten Resultate sind bemerkenswert, wurden doch nie zuvor hohe Enantioselektivitäten für sehr kleine aliphatische Aldehyde in katalytischen asymmetrischen Cycloadditionen mit Acylhalogeniden oder Ketenen erzielt.

Der Wechsel von Propionylbromid zu Valeroylbromid erhöhte sowohl die Enantioselektivitäten als auch die Ausbeuten (Nr. 9–14). Das entsprechende Keten dürfte aufgrund des größeren Substituenten weniger reaktiv sein, und eine mögliche Hintergrundreaktion ohne Beteiligung der Pyridiniumeinheit sollte folglich mit dem größeren Acylbromid in geringerem Maße ablaufen.

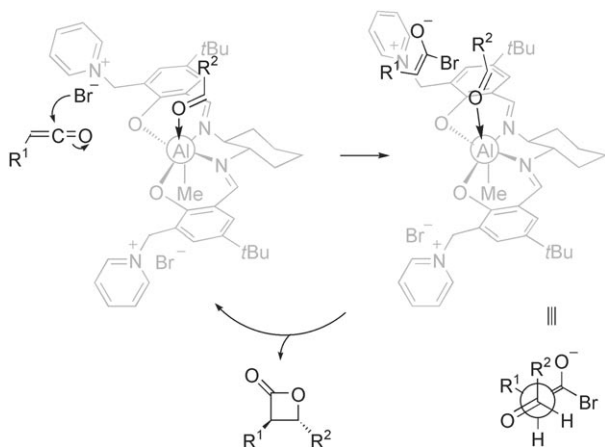
Der vorgeschlagene Reaktionsverlauf ist in Schema 2 dargestellt. Es wird angenommen, dass der Aldehyd mit dem besser zugänglichen freien Elektronenpaar an die einzige freie Koordinationsstelle am Aluminiumzentrum bindet und ein oktaedrisch koordinierter Komplex entsteht. Da das instabile Acylbromid-Enolat wahrscheinlich nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegt, wird es vermutlich direkt in der Katalysatorsphäre durch den Angriff des Bromid-Gegenions auf das Keten gebildet. Dieser Angriff sollte erwartungsgemäß in *trans*-Position zum Rest R<sup>1</sup> erfolgen, um die Abstoßung zu minimieren, sodass selektiv das *E*-konfigurierte Enolat resultiert. Der nucleophile Angriff dieser Spezies auf den Aldehyd sollte über einen offenen Übergangszustand mit

**Tabelle 2:** Anwendung des optimierten bifunktionellen Katalysatorsystems **8g**.



Nr.	3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>	trans/cis <sup>[c]</sup>
1	<b>3a</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	82 <sup>[d]</sup>	88	97:3
2	<b>3b</b>	Me	nHept	77	87	96:4
3	<b>3c</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	74 <sup>[d]</sup>	88	96:4
4	<b>3d</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH=CH <sub>2</sub>	62	87	94:6
5	<b>3e</b>	Me	Et	76 <sup>[d]</sup>	87	95:5
6	<b>3f</b>	Me	nPr	67	93	97:3
7	<b>3g</b>	Me	nBu	64	89	97:3
8	<b>3h</b>	Me	iBu	76 <sup>[d]</sup>	87	94:6
9	<b>3i</b>	nPr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	91	94	98:2
10	<b>3j</b>	nPr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	96	95	98:2
11	<b>3k</b>	nPr	Et	63	94	97:3
12	<b>3l</b>	nPr	nPr	93	95	98:2
13	<b>3m</b>	nPr	nBu	92	93	96:4
14	<b>3n</b>	nPr	iBu	76	94	96:4

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt, falls nicht anders erwähnt. [b] Bestimmt mit HPLC oder GC an chiraler Phase (siehe die Hintergrundinformationen). [c] Verhältnis wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.



**Scheme 2.** Arbeitsmodell für die Wirkungsweise des Katalysators.

gestaffelter Konformation verlaufen, was bereits die *trans*-Selektivitäten erklären würde, ohne dass das zuvor postulierte Ketenintermediat **7** (Schema 1) gebildet werden müsste. Unser Modell ist in Übereinstimmung mit der *R,R*-Konfiguration der Produkte.<sup>[23]</sup> Zudem wird der vorgeschlagene Mechanismus dadurch gestützt, dass mit Säurechloriden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  keine Umsetzung stattfindet, was vermutlich auf

die geringere Nucleophilie von Chlorid (gegenüber Bromid) zurückzuführen ist.

Wir haben ein neues Konzept für die bifunktionelle Katalyse vorgestellt, das die aprotische Kontaktionenpaar- und Lewis-Säurekatalyse kombiniert. Mit diesem Konzept gelang die erste *trans*-selektive katalytische asymmetrische [2+2]-Cyclokondensation von Acylbromiden mit aliphatischen Aldehyden zu 3,4-disubstituierten  $\beta$ -Lactonen, die eine Alternative zu *anti*-Aldoladditionen repräsentiert. Derartige Katalysatorsysteme sollten auch für weitere Reaktionen geeignet sein, die unter Kontaktionenpaarkatalyse ablaufen. Die weitere Entwicklung unserer Katalysatoren in diese Richtung wird derzeit untersucht.

## Experimentelles

Siehe die Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 9. März 2008

Online veröffentlicht am 9. Juni 2008

**Stichwörter:** Aluminium · Bifunktionelle Katalyse · Kontaktionenpaare · Lactone · Salenliganden

- [1] Übersicht zu  $\beta$ -Lactonen: H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6403.
- [2] a) S. G. Nelson, Z. Wan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1883; b) G. G. Zipp, M. A. Hilfiker, S. G. Nelson, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1823; c) S. G. Nelson, W. S. Cheung, A. J. Kassick, M. A. Hilfiker, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13654. Weiche Nucleophile öffnen bevorzugt die Alkyl-O-Bindung.  $\beta$ -Lactone können deshalb auch als maskierte  $\beta$ -substituierte Carbonsäuren angesehen werden, siehe Lit. [1].
- [3] Eine umfassende Übersicht zur Chemie der Ketene: a) T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, Hoboken, NJ, **2006**; b) T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563; c) zur Geschichte der Ketene: T. T. Tidwell, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5778.
- [4] Durch Lewis-Basen katalysierte asymmetrische Prozesse: a) D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1575; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166; c) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1977; d) G. S. Cortez, R. L. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7945; e) J. E. Wilson, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6358; f) S. H. Oh, G. S. Cortez, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2835; g) H. Henry-Riyad, C. Lee, V. C. Purohit, D. Romo, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4363.
- [5] Bahnbrechende Arbeiten von Nelson zu Aluminium-katalysierten enantioselektiven Cyclokondensationen von Acylhalogeniden mit Aldehyden: a) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9742; b) S. G. Nelson, Z. Wan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1883; c) S. G. Nelson, C. Zhu, X. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14.
- [6] Lewis-Säurekatalyse: a) Y. Tamai, H. Yoshiwara, M. Someya, J. Fukumoto, S. Miyano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2281; b) B. W. Dymock, P. J. Kocienski, J.-M. Pons, *Chem. Commun.* **1996**, 1053; c) H. W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2877; d) D. A. Evans, J. M. Janey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2125; e) R. E. Forslund, J. Cain, J. Colyer, M. P. Doyle, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 87; f) T. Kull, R. Peters, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1647; g) Highlight: C. Schneider, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 744.

- [7] Lewis-Säure-/Lewis-Base-katalysierte asymmetrische Prozesse: a) C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352; b) M. A. Calter, O. A. Tretyak, C. Flaschenriem, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809; c) V. Gnanadesikan, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4943; d) Y.-M. Lin, J. Boucau, Z. Li, V. Casarotto, J. Lin, A. N. Nguyen, J. Ehrmantraut, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 567.
- [8] Neuere Übersichten: a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65; b) E. M. Carreira, A. Fettes, C. Marti, *Org. React.* **2006**, *67*, 1.
- [9] Übersicht: A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1995**, 729.
- [10] Eine *trans*-diastereoselektive Lewis-Säure-/Lewis-Base-katalysierte Prozedur unter Verwendung von enantiomerenreinen Aldehyden: X. Shen, A. S. Wasmuth, J. Zhao, C. Zhu, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7438.
- [11] Die *trans*-diastereoselektive katalytische nichtenantioselektive Bildung von  $\beta$ -Lactamen über Ketene: A. Weatherwax, C. J. Abraham, T. Lectka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3461, zit. Lit.
- [12] Ausgewählte theoretische Studien zur *cis/trans*-Diastereoselektivität bei der Bildung von 1,2-disubstituierten  $\beta$ -Lactonen über Ketene: a) B. Lecea, A. Arrieta, X. Lopez, J. M. Ugalde, F. P. Cossio, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12314; b) J.-M. Pons, M. Oblin, A. Pommier, M. Rajzmann, D. Liotard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3333; c) D. A. Singleton, Y. Wang, H. W. Yang, D. Romo, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1572.
- [13] Beispiele für *trans*-selektive Alkylierungen von  $\beta$ -Lactonen: a) J. Mulzer, T. Kerkmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3620; b) J. Mulzer, A. Chucholowski, O. Lammer, I. Ibrill, G. Huttner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 869; c) A. Griesbeck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1320.
- [14] S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405.
- [15] a) W. T. Brady, G. A. Scherubel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7447; b) W. T. Brady, G. A. Scherubel, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3790; c) S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6541.
- [16] Kooperative Lewis-Säure-/Brønsted-Säure-Katalyse: a) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; die kooperative Katalyse mit einer Lewis-Säure und chiralen Gegenionen: b) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496; c) J. Lacour, D. Linder, *Science* **2007**, *317*, 462.
- [17] a) Eine Übersicht zu Katalysen mit doppelter Aktivierung: J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. b) Eine grundlegende Arbeit zur Aluminium-/Lewis-Basekatalyse: M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989.
- [18] Neuere Übersichten: a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
- [19] Eine aktuelle Übersicht zur Anwendung von Salen- und ähnlichen Liganden in der Katalyse: K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, *Chem. Commun.* **2007**, 3619.
- [20] Anwendungen von Aluminium-Salen-Komplexen in der enantioselektiven Katalyse: a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315; b) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959; c) G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442; d) S.-X. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Wang, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615.
- [21] Bifunktionelle Lewis-Säure-/Lewis-Base-Katalysatoren vom Salen-Zink- oder Salen-Titan-Typ: M. W. Fennie, E. F. DiMauro, E. M. O'Brien, V. Annamalai, M. C. Kozlowski, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6249.
- [22]  $\alpha$ -verzweigte aliphatische Aldehyde wie Cyclohexylcarboxaldehyd reagieren dagegen unter den Standardreaktionsbedingungen sehr langsam.
- [23] Die absolute Konfiguration für **3f** wurde durch Vergleich der spezifischen optischen Rotation mit Literaturwerten bestimmt (N. Sakai, S. Ageishi, H. Isobe, Y. Hayashi, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 71). Da ein einheitlicher Reaktionsmechanismus angenommen werden kann, wurde allen  $\beta$ -Lactonen **3** diese Konfiguration zugeordnet.