

Organokatalytische, hochenantioselektive vinyloge Mukaiyama-Michael-Reaktion acyclischer Dienolsilylether**

Vaishali Gupta, Sai Sudhir V., Tanmay Mandal und Christoph Schneider*

Professor Herbert Mayr zum 65. Geburtstag gewidmet

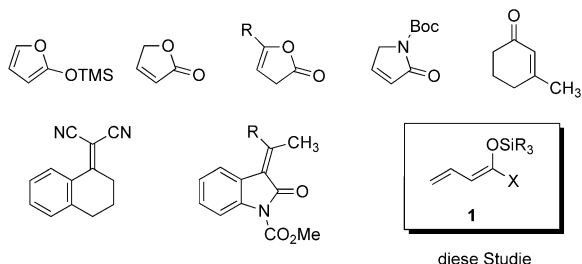
Vinyloge C-C-Verknüpfungsreaktionen von Dienolderivaten, die idealerweise unter Verwendung chiraler Katalysatoren mit hoher Regio- und Enantioselektivität ablaufen, gehören dank ihres Kohlenstoffgerüst-aufbauenden Charakters sowie der Etablierung neuer stereogener Zentren und funktioneller Gruppen zu besonders nützlichen Transformationen in der organischen Synthesechemie. Für den Prototyp dieser Reaktionsklasse, die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion,^[1] kennt man seit den wegweisenden Arbeiten von Carreira, Evans, Denmark, Campagne, Kiyooka, Kalesse und List eine ganze Palette sehr effektiver und hochselektiver katalytischer Verfahren. Auch für die verwandte vinyloge Mannich-Reaktion ist in den letzten Jahren eine Reihe sehr effektiver Prozesse entwickelt worden, die durch chirale Lewis- wie auch Brønsted-Säuren katalysiert werden und die entsprechenden Mannich-Basen in guten Ausbeuten und mit hoher Enantiomerenreinheit zugänglich machen.^[2]

Regio- und enantioselektiv verlaufende vinyloge Michael-Reaktionen von Dienolderivaten sind dagegen bisher viel seltener beschrieben worden (Schema 1).^[3] Ursächlich dafür mag die Tatsache sein, dass hier beide Reaktionspartner über jeweils zwei reaktive Zentren verfügen und deshalb prinzipiell vier regioisomere Produkte möglich sind, die zudem in

verschiedenen stereoisomeren Formen gebildet werden können. Die meisten bisher bekannten Verfahren beschränken sich deshalb auf Substrate, die a priori eine eindeutige Präferenz zugunsten der γ -Position im Nucleophil aufweisen, z. B. Silyloxyfurane,^[4] die verwandten ungesättigten Butyrolactone^[5] und -lactame^[6] sowie α,α -Dicyanalkene.^[7] Bei Reaktionen mit Nitroalkenen wurden darüber hinaus kürzlich zwei organokatalytische Prozesse entwickelt, die erstmals auch für andere Substrate geeignet sind: So konnten Melchiorre und Mitarbeiter zeigen, dass β -Alkyl-substituierte Cyclohexenone mit β -Nitrostyrolen und Alkylidencyanestern selektiv an der γ -Position im Sinn einer Dienamin-Katalyse reagieren und Produkte mit hoher Enantioselektivität liefern.^[8] Weiterhin wurden von Curti et al. durch difunktionelle, Cinchona-Alkaloid-basierte Thioharnstoffe katalysierte Reaktionen von 3-Alkylidenoxindolen beschrieben, die mit Nitroalkenen mit ausgezeichneter Regio- wie auch Enantioselektivität verlaufen.^[9] Einen konzeptionell alternativen, diastereoselektiven Zugang zu vinylogen Michael-Produkten aus Nitroalkenen haben Johnson und Mitarbeiter auf der Basis der von ihnen entwickelten sequenziellen Vinylierung-[1.2]-Brook-Umlagerung von Silylglyoxylaten gefunden.^[10]

Wir berichten nun über die unseres Wissens ersten katalytischen, enantioselektiven, vinylogen Mukaiyama-Michael-Reaktionen einfacher acyclischer Dienolsilylether **1** mit α,β -ungesättigten Aldehyden, die präparativ nützliche, chirale 1,7-Dioxoverbindungen als Reaktionsprodukte liefern. Sowohl Regio- als auch Enantioselektivität der Reaktionen sind durchgehend hervorragend, und bei Einsatz γ -substituierter Dienolsilylether werden darüber hinaus Produkte, die zwei neue stereogene Zentren enthalten, mit guter Diastereoselektivität gebildet. Als katalytisches Prinzip nutzen wir dabei die von MacMillan begründete und mittlerweile allgemein etablierte enantioselektive Iminiumionen-Katalyse, die konjugierte Aldehyde reversibel in reaktive, chirale, α,β -ungesättigte Iminiumsalze überführt.^[11]

In orientierenden Vorarbeiten haben wir gefunden, dass insbesondere Silyldienolate aus α,β -ungesättigten Ketonen und Thioestern geeignete Nucleophile für diese Reaktion sind. So katalysierte das chirale Imidazolidinon **3a**^[12] mit 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure als Kokatalysator die vinyloge, γ -1,4-regioselektive Michael-Reaktion der Dienolsilylether **1a** und **1b** jeweils mit Crotonaldehyd in Dichlormethan/Wasser (10:1) in 76 bzw. 45 % Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Die Enantioselektivität war jedoch mit lediglich 40 bzw. 37 % *ee* unbefriedigend. Ebenso wurden die Vinylketen-S,O-silylacetale **1c** und **1d** in nur moderaten Ausbeuten und Selektivitäten zu den Produkten **4c** und **4d** umgesetzt, wobei als



Schema 1. Bisher verwendete Substrate bei vinylogenen Michael-Reaktionen im Vergleich zum Dienolsilylether **1**.

[*] V. Gupta, Dr. S. Sudhir V., Dr. T. Mandal, Prof. Dr. C. Schneider
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

[**] Wir danken der DFG für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit (SCHN 441/10-1), dem DAAD für ein Promotionsstipendium (V.G.), der Alexander von Humboldt-Stiftung für Forschungsstipendien (S.S. und T.M.) sowie Evonik und Chemetall für Chemikalien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201207058> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der vinylogenen Michael-Reaktion.^[a]

Nr.	Dienolat 1 (R ² , SiR ₃)	R ¹	Kat.	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	1a (Ph, TBS)	Me	3a	4a	76	40
2	1b (<i>t</i> Bu, TBS)	Me	3a	4b	45	37
3	1c ^[d] (<i>t</i> Bu, TBS)	Me	3a	4c	55 ^[e]	54
4	1d ^[d] (SPh, TBS)	Me	3a	4d	56 ^[e]	50
5 ^[f]	1e (Ph, TMS)	Ph	3b	4e	40 ^[g]	95
6 ^[f]	1f ^[d] (<i>t</i> Bu, TMS)	Ph	3b	4f	40 ^[g]	98
7 ^[h]	1g ^[i] (Ms, TMS)	Ph	3b	5a	74	99

[a] Standardbedingungen: 0.50 mmol (2.0 Äquiv.) Dienolsilylether **1**, 0.25 mmol (1.0 Äquiv.) Aldehyd **2**, jeweils 20 Mol-% **3** und 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure (DNBSA), 1 mL CH₂Cl₂/H₂O (10:1), 0°C, 12–36 h. [b] Ausbeute rein isolierten Produktes. [c] Durch HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. [d] 1E/1Z = 3:1. [e] Zusätzlich 10% des γ-1,2-Produktes. [f] *para*-Nitrobenzoesäure (PNBA) als Kokatalysator in CH₂Cl₂/H₂O (10:1), RT. [g] Zusätzlich jeweils 35% des α-1,4-Produktes. [h] PNBA als Kokatalysator in Toluol/H₂O (10:1), RT. [i] 1E/1Z = 99:1. TMS = Trimethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ms = Mesityl.

Nebenprodukte zusätzlich die γ-1,2-verknüpften Regioisomere als vinyloge Mannich-Produkte gebildet wurden, die das Imidazolidinon im Produkt enthielten (Tabelle 1, Einträge 3 und 4).

Ein Durchbruch zu einem hochenantioselektiven Reaktionsverlauf gelang uns schließlich durch Wechsel zum Jørgensen-Hayashi-Katalysator **3b**.^[13] So verlief die Reaktion des Dienolsilylethers **1e** mit Zimtaldehyd (**2a**) mit jeweils 20 Mol-% **3b** und *para*-Nitrobenzoesäure als Kokatalysator in 40% Ausbeute und mit 95% *ee* unter Bildung des gewünschten γ-1,4-verknüpften Produktes **4e**, wobei allerdings zusätzlich in 35% Ausbeute auch das α-1,4-verknüpfte Regioisomer gebildet wurde (Tabelle 1, Eintrag 5). Ein ähnliches Resultat erhielten wir bei der Reaktion des Thioesterbasierten Silyldienolats **1f**, das zwar wiederum erhebliche Mengen des α-1,4-Regioisomers ergab, das gewünschte vinyloge Michael-Produkt **4f** aber in exzellenter Enantioselektivität lieferte (Tabelle 1, Eintrag 6). Die Bildung des α-1,4-Regioisomers konnte schließlich durch Austausch der Phenylgruppe gegen eine Mesitylgruppe, die die α-Position sterisch zusätzlich abschirmte, vollständig unterdrückt werden. So wurde ausgehend vom Dienolsilylether **1g** und Zimtaldehyd (**2a**) das vinyloge Michael-Produkt **5a** als al-

leiniertes Regioisomer in 74% Ausbeute und mit 99% *ee* gebildet (Tabelle 1, Eintrag 7).^[14] Die absolute Konfiguration des Reaktionsproduktes **5a** wurde nach Derivatisierung (siehe Hintergrundinformationen) durch Vergleich mit Literaturangaben belegt und ist konsistent mit dem für diese Reaktionen etablierten Übergangszustandsmodell.

Das so optimierte Verfahren konnten wir anschließend auf eine breite Palette unterschiedlich substituierter, α,β-ungesättigter Aldehyde **2a–k** anwenden, und die entsprechenden vinylogenen Michael-Produkte wurden jeweils in typischerweise 70–80% Ausbeute und mit 99% *ee* erhalten (Tabelle 2). Besonders bemerkenswert in diesem Zusammenhang war die Reaktion mit dem β-Silyl-substituierten konju-

Tabelle 2: Organokatalytische, vinyloge Michael-Reaktionen.^[a]

Nr.	Aldehyd 2 (R)	<i>t</i> [h]	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	2a (Ph)	48	5a	74	99
2	2b (4-ClC ₆ H ₄)	33	5b	77	99
3	2c (4-BrC ₆ H ₄)	38	5c	76	98
4	2d (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	36	5d	73	99
5	2e (4-MeOC ₆ H ₄)	36	5e	70	99
6	2f (2-MeC ₆ H ₄)	48	5f	72	99
7	2g (2-NO ₂ C ₆ H ₄)	36	5g	72	99
8	2h (3-MeOC ₆ H ₄)	38	5h	76	99
9	2i (2-Thienyl)	34	5i	72	99
10	2j (PhMe ₂ Si)	28	5j	90	> 99
11 ^[d]	2k (Me)	48	5k	50	71

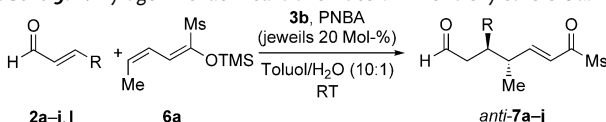
[a] Reaktionsbedingungen: 0.50 mmol (2.0 Äquiv.) Dienolsilylether **1g**, 0.25 mmol (1.0 Äquiv.) Aldehyd **2**, jeweils 20 Mol-% **3b** und PNBA, 1 mL Toluol/H₂O (10:1), RT, 24–48 h. [b] Ausbeute rein isolierten Produktes. [c] Durch HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [d] Reaktion wurde mit 20 Mol-% Benzoessäure als Kokatalysator in EtOH durchgeführt.

gierten Aldehyd **2j**, der in 90% Ausbeute und > 99% *ee* zum vinylogenen Michael-Produkt **5j** umgesetzt wurde (Tabelle 2, Eintrag 10). Ansonsten erwiesen sich vor allem aromatische und heteroaromatische Aldehyde als geeignete Reaktionspartner. Lediglich aliphatische und damit enolisierbare, konjugierte Aldehyde, wie Crotonaldehyd (**2k**), lieferten Produkte mit verminderter Ausbeute und Enantioselektivität (Tabelle 2, Eintrag 11).

Weiterhin war von großem Interesse, ob auch γ-substituierte Dienolsilylether bei diesem Prozess eingesetzt werden könnten, da sie Michael-Produkte mit zwei neuen stereogenen Zentren liefern würden. Es erschien zunächst fraglich, ob die ausgezeichnete Regioselektivität durch die zusätzliche γ-Substitution verringert würde und mit welcher Diastereoselektivität die Produkte gebildet würden. Um den Einfluss der Doppelbindungskonfiguration zu studieren, wurden die γ-Methyl-substituierten Dienolsilylether **6a** und **6b** als stereochemisch einheitliche 3Z- und 3E-Isomere^[15] hergestellt und unter den zuvor optimierten Bedingungen mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt.

Das 3Z-Diastereomer **6a** reagierte mit Zimtaldehyd (**2a**) in 77 % Gesamtausbeute zu einem 92:8-*anti/syn*-Diastereomengemisch des vinylogenen Michael-Produktes, aus dem chromatographisch das reine *anti*-Diastereomer *anti*-**7a** in 70 % Ausbeute mit 99 % *ee* isoliert werden konnte (Tabelle 3, Eintrag 1).^[16] Trotz der durch die zusätzliche Methylgruppe verursachten sterischen Hinderung an der γ -Position des Nucleophils blieb die Reaktion vollständig regioselektiv, und es wurde kein α -Produkt erhalten.

Tabelle 3: Vinyloge Michael-Reaktionen des 3Z-Dienolsilyl ethers **6a**.^[a]



Nr.	Aldehyd 2 (R)	<i>t</i> [h]	Prod.	Ausb. [%] ^[b,c]	<i>anti/syn</i> ^[d]	<i>ee</i> [%] ^[e]
1	2a (Ph)	48	7a	77 (70)	92:8	99
2	2b (4-ClC ₆ H ₄)	40	7b	73 (63)	86:14	99
3	2c (4-BrC ₆ H ₄)	40	7c	74 (66)	89:11	99
4	2d (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	38	7d	80 (66)	82:18	96
5	2e (4-OMeC ₆ H ₄)	38	7e	69 (61)	88:12	99
6	2f (2-MeC ₆ H ₄)	48	7f	73 (64)	88:12	99
7	2g (2-NO ₂ C ₆ H ₄)	40	7g	78 (64)	82:18	97
8	2h (3-OMeC ₆ H ₄)	42	7h	74 (61)	84:16	98
9	2i (2-Thienyl)	40	7i	70 (62)	89:11	99
10	2l (3-MeC ₆ H ₄)	48	7j	75 (64)	87:13	99

[a] Reaktionsbedingungen: 0.50 mmol (2.0 Äquiv.) Dienolsilyl ether **6a** (1E/1Z = 6:1), 0.25 mmol (1.0 Äquiv.) Aldehyd **2**, jeweils 20 Mol-% **3b** und PNBA, 1 mL Toluol/H₂O (10:1), RT, 24–48 h. [b] Gesamtausbeute beider Diastereomere. [c] Ausbeute chromatographisch rein isolierten *anti*-Diastereomers in Klammern. [d] *anti/syn*-Verhältnis durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [e] Durch HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).

Auch weitere α,β -ungesättigte Aldehyde ließen sich problemlos mit **6a** umsetzen und ergaben die gewünschten vinylogenen Michael-Produkte *anti*-**7b–j** in jeweils guten Ausbeuten und mit exzellenter Enantioselektivität (Tabelle 3). Die Diastereoselektivität zugunsten des *anti*-Diastereomers variierte zwischen 82:18 und 92:8, in allen Fällen konnte das Hauptdiastereoisomer jedoch durch chromatographische Aufreinigung isomerenrein in 60–70 % Ausbeute und praktisch vollständiger Enantiomerenreinheit isoliert werden.

Dagegen verliefen Reaktionen des 3E-Diastereomers **6b** im Reaktionsmedium Toluol/Wasser generell deutlich langsamer und lieferten Produkte nur in moderater Ausbeute. So wurde bei der Reaktion von **6b** mit Zimtaldehyd (**2a**) das vinyloge Michael-Produkt **7a** binnen 96 h bei Raumtemperatur in lediglich 45 % Gesamtausbeute und mit 99 % *ee* als 86:14-Diastereomengemisch gebildet. Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde deshalb auf Ethanol als Lösungsmittel umgestellt, was ein guter Kompromiss zwischen erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit und leicht verminderter Stereoselektivität war.^[17] Unter diesen Bedingungen wurde **7a** in 65 % Gesamtausbeute gebildet, aus dem *syn*-**7a** durch Chromatographie in 50 % Ausbeute diastereomerenrein und mit 96 % *ee* isoliert werden konnte (Schema 2).^[18]



Schema 2. Vinyloge Michael-Reaktion des 3E-Dienolsilyl ethers **6b**.

Offensichtlich durchlaufen die γ -substituierten Dienolsilyl ether eine weitgehend stereokonservative Reaktion, bei der die Ausgangskonfiguration des Nucleophils auch die Produktkonfiguration des Hauptdiastereomers bestimmt. Wir gehen davon aus, dass dabei offene Übergangszustände durchlaufen werden, in denen unter Minimierung von *gauche*-Wechselwirkungen die Diastereoselektivität der Reaktion gesteuert wird.^[19]

Zusammenfassend haben wir die erste katalytische, enantioselektive, vinyloge Michael-Reaktion acyclischer Dienolsilyl ether beschrieben, die nützliche chirale 1,7-Dioxoverbindungen in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten zugänglich macht. Bei Verwendung γ -substituierter Nucleophile wird darüber hinaus ein zweites stereogenes Zentrum mit typischerweise guter Diastereoselektivität gebildet. Insbesondere Reaktionen des 3Z-konfigurierten Dienolsilyl ethers **6a** lieferten dabei nach chromatographischer Aufreinigung die vinylogenen Michael-Produkte als praktisch reine Diastereo- und Enantiomere in guten Ausbeuten. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der Reaktion sowie zur Steigerung der Anwendungsbreite dieses Verfahrens sind gegenwärtig im Gange.

Experimentelles

Allgemeine Synthesevorschrift am Beispiel der Synthese von **5a** (Tabelle 1, Eintrag 7): 16.3 mg (0.05 mmol) α,α -Diphenylprolinolsilyl ether **3b**, 8.4 mg (0.05 mmol) *para*-Nitrobenzoesäure sowie 31 μ L (0.25 mmol) Zimtaldehyd (**2a**) wurden in 1 mL Toluol/Wasser (10:1) gelöst. Anschließend wurde mit 130 mg (0.50 mmol) des Dienolsilyl ethers **1g** versetzt, und die Lösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die Reaktionsmischung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt, woraufhin man 118 mg (74 %) des vinylogenen Michael-Produktes **5a** erhielt, dessen Enantiomerenüberschuss durch HPLC an einer chiralen AD-H-Phase zu 99 % *ee* bestimmt wurde (siehe Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 31. August 2012

Online veröffentlicht am 6. November 2012

Stichwörter: Dienolsilyl ether · Enantioselektivität · Iminiumionen-Katalyse · Michael-Reaktion · Organokatalyse

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698; b) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43–76; c) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076–3154; d) S. V.

- Pansare, E. K. Paul, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8770–8779; e) V. Bisai, *Synthesis* **2012**, *44*, 1453–1463.
- [2] Ausgewählte Übersichten: a) S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221–3242; b) S. F. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895–904; c) C. Schneider, M. Sickert, *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 157–177; d) L. Battistini, F. Zanardi, C. Curti, G. Castraghi, *Chemtracts* **2010**, *23*, 141–152; e) siehe auch Lit. [1c].
- [3] a) Frühe Übersicht: J. Christoffers, *Synlett* **2001**, 723–732; b) siehe auch Lit. [1c].
- [4] a) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194; b) H. Suga, T. Kitamura, A. Kakehi, T. Baba, *Chem. Commun.* **2004**, 1414–1415; c) Q. Zhang, X. Xiao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5748–5754.
- [5] a) B. M. Trost, J. Hitce, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572–4573; b) J. Wang, C. Qi, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2124–2126; c) H. Huang, F. Yu, Z. Jin, W. Li, W. Wu, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5957–5959; d) A. Quintard, A. Lefranc, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540–1543; e) M. Terada, K. Ando, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2026–2029; f) M. Manna, S. Madhu, V. Kumar, S. Mukherjee, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5193–5195.
- [6] a) N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3666–3667; b) X. Feng, H.-L. Cui, S. Xu, L. Wu, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10309–10312; c) Y. Zhang, Y.-L. Shao, H.-S. Xu, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1472–1474; d) H. Huang, Z. Jin, K. Zhu, X. Liang, J. Ye, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3290–3293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3232–3235; e) L. Lin, J. Zhang, X. Ma, X. Fu, R. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6410–6413; f) Y. Yang, S. Dong, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5040–5042; g) A. R. Choudhury, S. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7313–7320.
- [7] a) J.-W. Xie, L. Yue, D. Xue, X.-L. Ma, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Chem. Commun.* **2006**, 1563–1565; b) J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 393–396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392; c) D. Xue, Y.-C. Chen, Q.-W. Wang, L.-F. Cun, J. Zhu, J.-G. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5293–5296; d) J. Lu, W.-J. Zhou, F. Liu, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1796–1800; e) J. Alemán, C. B. Jacobsen, K. Frisch, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2008**, 632–634.
- [8] G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20642–20647.
- [9] C. Curti, G. Rasu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Pelosi, A. Sartori, L. Battistini, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6304–6308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6200–6204.
- [10] a) G. R. Boyce, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9114–9117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8930–8933; b) G. R. Boyce, S. Liu, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 652–655.
- [11] Exzellente Übersichten: a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79–87; b) A. Erkkilä, I. Majander, P. Pihkö, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470; c) vinyloge Mukaiyama-Michael-Reaktion mit Silyloxyfuranen als Nucleophilen nach diesem Prinzip: Lit. [4a].
- [12] Weitere von MacMillan eingeführte Imidazolidinone wurden ebenfalls als chirale Organokatalysatoren getestet, lieferten jedoch keine besseren Resultate.
- [13] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; Übersichten: c) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; d) K. L. Jensen, G. Dickmeis, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [14] Der analoge 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-substituierte Prolinolsilylether lieferte eine identische Enantioselektivität bei der Reaktion mit Zimtaldehyd, die Reaktionsausbeute betrug jedoch wegen erheblicher Zersetzung des empfindlichen Dienolsilylethers **1g** lediglich 21 %.
- [15] Basierend auf der unterschiedlichen präparativen Zugänglichkeit wurde der 3Z-Dienolsilylether **6a** bevorzugt als 1E-Diastereomer erhalten (1E/1Z=6:1), während der 3E-Dienolsilylether **6b** bevorzugt als 1Z-Diastereomer (1Z/1E=3:1) gebildet wurde (siehe Hintergrundinformationen).
- [16] Bestimmung der relativen Konfiguration siehe die Hintergrundinformationen.
- [17] Generell verlaufen die hier beschriebenen Reaktionen in Ethanol als Lösungsmittel mit 2–3 % geringeren *ee*-Werten und auch geringerer Diastereoselektivität als im Toluol/Wasser-Gemisch.
- [18] Auch weitere Reaktionen des Dienolsilylethers **6b** mit α,β -ungesättigten Aldehyden verliefen in vergleichbaren Ausbeuten und Selektivitäten.
- [19] Diskussion ähnlicher offener Übergangszustände bei vinylogenen Aldolreaktionen: J. Hassfeld, M. Christmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3561–3564.