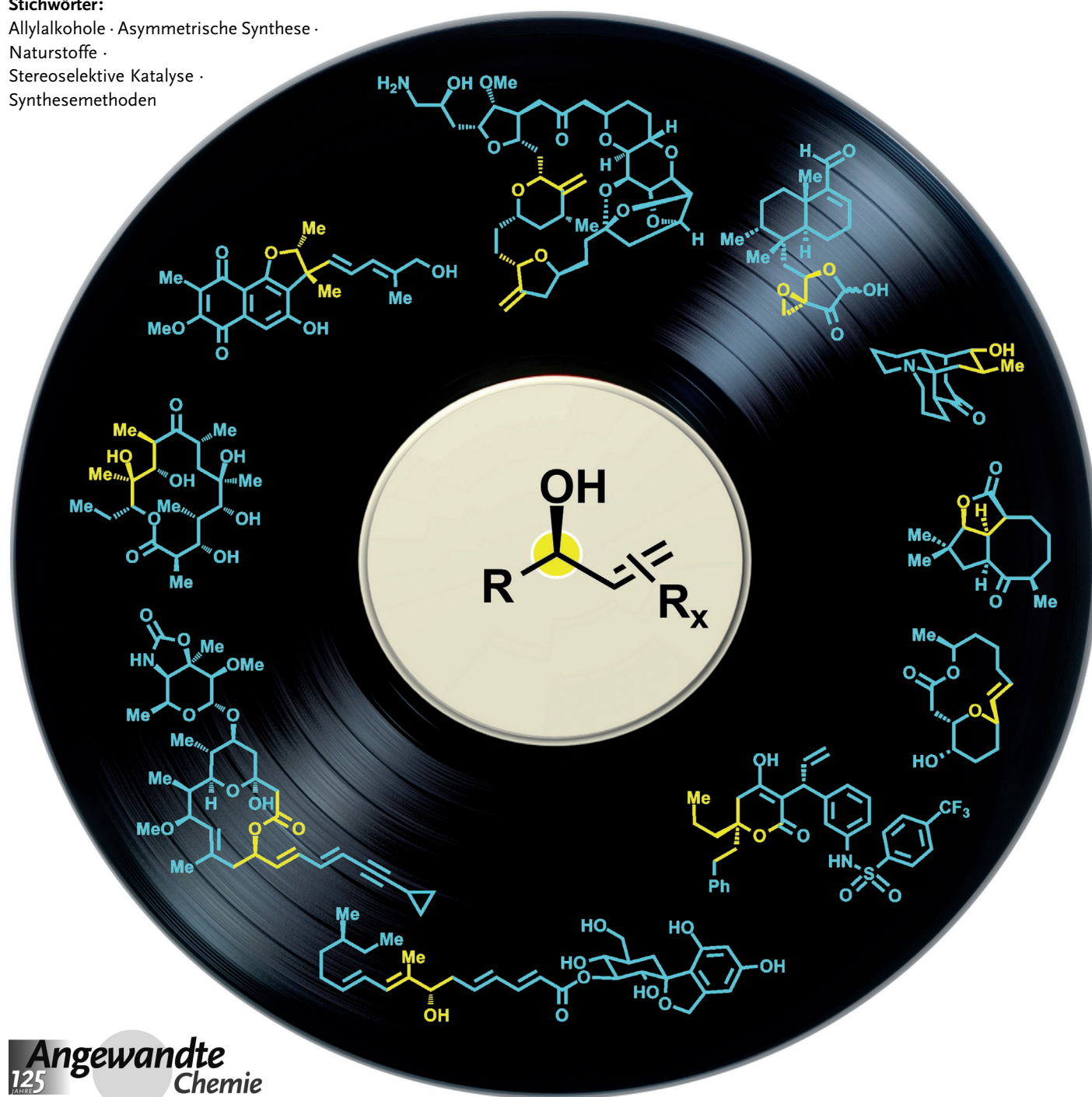


Katalytische asymmetrische Synthese von Allylalkoholen und Allylalkohol-Derivaten und deren Anwendung in der organischen Synthese

Alexandre Lumbroso, Michael L. Cooke und Bernhard Breit*

Stichwörter:

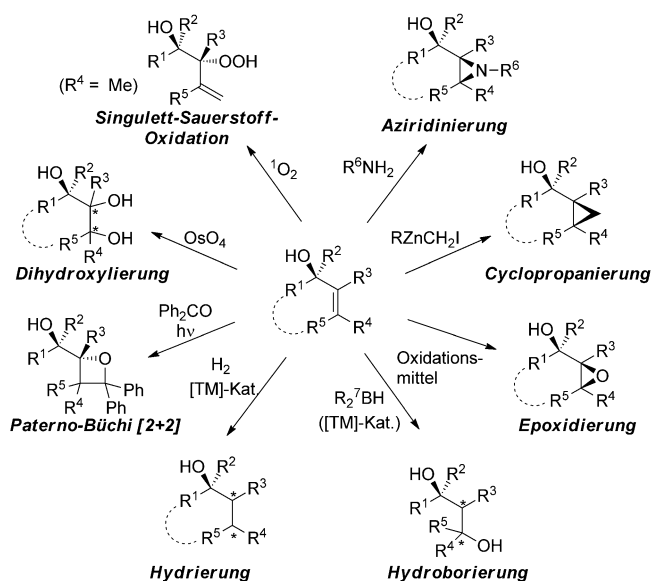
Allylalkohole · Asymmetrische Synthese ·
Naturstoffe · Stereoselektive Katalyse ·
Synthesemethoden



Allylalkohole sind eine wichtige und überaus nützliche Klasse chiraler Bausteine für die organische Synthese. Dieser Aufsatz fasst die Vielzahl an Methoden zur katalytischen asymmetrischen Synthese von enantiomerenangereicherten Allylalkoholen zusammen. Diese umfassen die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR/DYKAT), 1,2-Additionen von Nucleophilen an Carbonylgruppen, allylische Substitutionen, Oxidationen von C-H-Bindungen, die Addition von O-Nucleophilen an π -Systeme, die Reduktion von ungesättigten Carbonylverbindungen und eine alternative Syntheseroute ausgehend von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen. Darüber hinaus wird der präparative Nutzen dieser katalytischen asymmetrischen Transformationen jeweils am Beispiel ihrer Anwendung in der Synthese komplexer Moleküle wie z. B. Naturstoffen oder potenzieller Therapeutika gezeigt.

1. Einleitung

Allylalkohole sind eine wichtige Klasse nützlicher Bausteine für die organische Synthese. Sie bieten ein breites Spektrum an Folgetransformationen, einschließlich Reaktionen der C-C-Bindungsknüpfung, sowie zahlreiche Möglichkeiten der Derivatisierung und der Einführung funktioneller Gruppen. Mit enantiomerenreinen Allylalkoholen ergibt sich ein breites Spektrum an hoch diastereoselektiven Reaktionen zum Aufbau von Bausteinen mit bis zu drei zusammenhängenden Stereozentren (Schema 1). In vielen dieser Transformationen dient der Alkohol (oder das Alkoxid) als eine dirigierende Gruppe und stellt so den hohen Grad an Selektivität dieser Reaktionen sicher.^[1] Beispiele sind die Aziridinylation,^[2,3] die Simmons-Smith-Cyclopropanierung,^[4,5] die Epoxidierung,^[6] die Hydrierung,^[7,8] die Paterno-Büchi-Re-



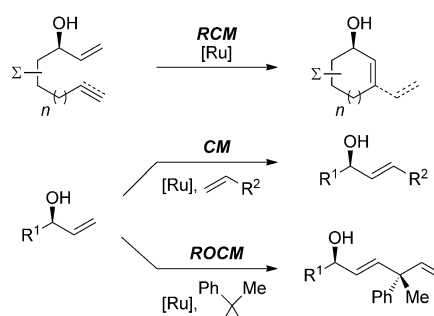
Schema 1. Diastereoselektive Umsetzungen von sekundären und tertiären Allylalkoholen.

Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einleitung | 1943 |
| 2. Dynamische kinetische Racematspaltung von racemischen Allylalkoholen und deren Derivaten | 1946 |
| 3. Zugang über stereoselektive C-C-Bindungsknüpfung | 1951 |
| 4. Zugang über stereoselektive C-O-Bindungsknüpfung | 1968 |
| 5. Zugang über stereoselektive C-H-Bindungsknüpfung | 1974 |
| 6. Zugang über enantiomerenangereicherte Propargylalkohole | 1975 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick | 1979 |

aktion,^[9] die Dihydroxylierung^[10] und die Singulett-Sauerstoff-vermittelte Oxidation (Schema 1).^[11]

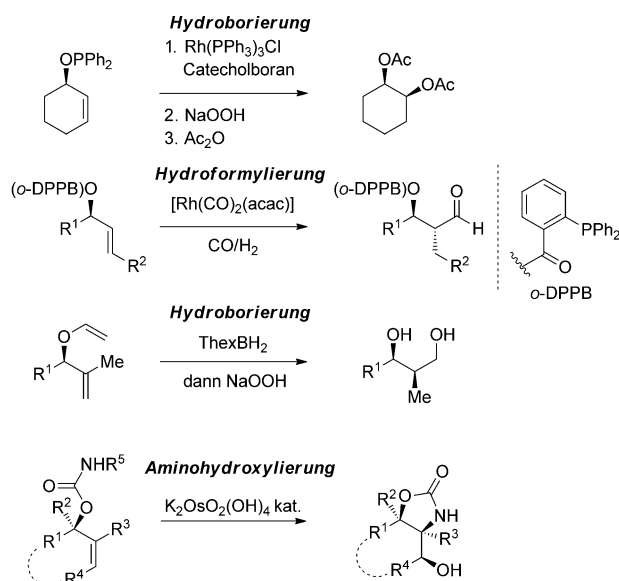
Darüber hinaus ist die allylische Hydroxygruppe in der Lage, eine ganze Reihe von Olefinmetathesen, wie z. B. die Ringschlussmetathese (RCM), die Kreuzmetathese (CM) und die Ringöffnungskreuzmetathese (ROCM), zu dirigieren und dabei sowohl Selektivität als auch Reaktionsgeschwindigkeit zu steigern (Schema 2).^[12,13] Man nimmt an, dass dieser Effekt auf der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Alkohol und dem Chloridatom des Rutheniumkatalysators beruht.



Schema 2. Dirigierte Olefinmetathese.

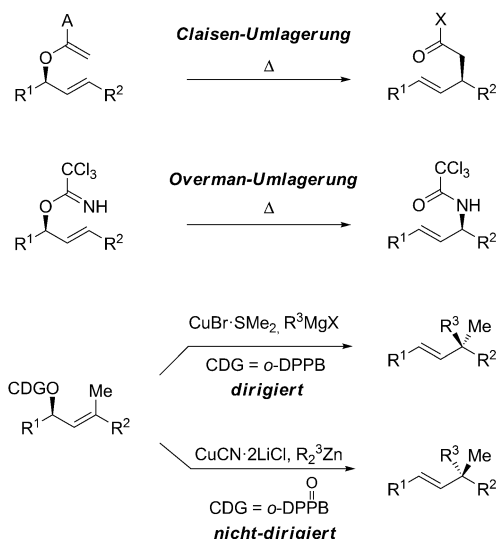
[*] Dr. A. Lumbroso, Dr. M. L. Cooke, Prof. Dr. B. Breit
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg i. Brsg. (Deutschland)
E-Mail: bernhard.breit@chemie.uni-freiburg.de

Falls der dirigierende Effekt des Alkohols sich als zu gering erweist, um einen ausreichenden Grad an Selektivität zu erzielen, können dirigierende Gruppen installiert werden, um so eine zusätzliche Selektivitätssteigerung zu bewirken.^[14] Solche dirigierenden Gruppen können z.B. die Diphenylphosphanyl- oder die entfernbare *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoyl(*o*-DPPB)-Gruppe sein. Diese wurden in der Hydroborierung^[15] und der Hydroformylierung^[16,17] eingesetzt und führten dort jeweils mit exzellenten Selektivitäten zum Aufbau von *syn*-1,2-Diolen und zum anderen zu *anti*-Aldolaten. Allylvinylder oder allylische Carbamate wurden in der dirigierten intramolekularen Hydroborierung^[18] und der Aminohydroxylierung^[19] verwendet (Schema 3).



Schema 3. Dirigierte Reaktionen von Allylalkohol-Derivaten.

[3,3]-Sigmatrope Umlagerungen von enantiomerenangereicherten Allylalkoholen und ihren Derivaten wurden intensiv untersucht und fanden weite Verwendung in der organischen Synthese, z.B. die Claisen-^[20] und die Overman-Umlagerung,^[21] die beide mit hohen Graden an Chiralitätstransfer ablaufen (Schema 4).^[22] Perfekter 1,3-Chiralitätstransfer konnte auch mit der Kupfer-vermittelten dirigierten allylischen Substitution^[23] mithilfe von *o*-DPPB-Estern erzielt



Schema 4. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen und verwandte Umsetzungen mit [1,3]-Chiralitätstransfer.

werden (Schema 4).^[14,24] Diese Umsetzung ermöglicht den stereospezifischen Aufbau von tertiären und quartären Stereozentren. Die dirigierende Fähigkeit der *o*-DPPB-Gruppe kann mithilfe eines „oxidativen An-/Ausschalters“ in der Weise kontrolliert werden, dass beide optischen Antipoden eines Substitutionsprodukts von ein und demselben Edukt-Enantiomer zugänglich sind.

Wie bereits erwähnt, haben enantiomerenangereicherte Allylalkohole eine wichtige Anwendung in der Olefinmetathese. Die Ringschlussmetathese von enantiomerenangereicherten Allylethern und -ethern ermöglicht die Bildung von wertvollen cyclischen Ethern und (Makro)lactonen (Schema 5).^[25] Andere Transformationen sind die enantiospezifische allylische Substitution von terminalen Allylalkoholen^[26] und die oxidative Spaltung zu α -Hydrosäuren oder α -Hydroxyaldehyden.^[27] Letztere können noch weiter umgesetzt werden, z.B. mit der Wittig-Olefinierung oder durch stereoselektive Addition von Nucleophilen. Es verdient besondere Beachtung, dass chirale Allylalkohole und ihre Derivate als Struktur motive in den unterschiedlichsten Naturstoffen und/oder in potenziellen Therapeutika vertreten sind.

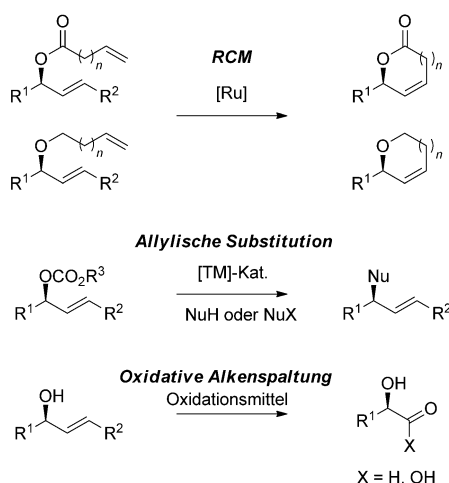
Die große Nützlichkeit von Allylalkoholen in einem breiten Spektrum an Umsetzungen und ihre Rolle als Strukturmotiv in vielen komplexen Molekülen hat die Entwicklung



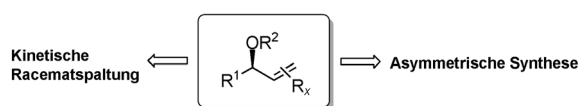
Alexandre Lumbroso studierte Chemie an der Universität Nantes, Frankreich, und promovierte dort 2009 bei Prof. Jean-Paul Quintard über die Verwendung von Organostannanen in der stereoselektiven Synthese von Iminozuckerderivaten. Zurzeit ist er Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Bernhard Breit an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Seine Forschung beschäftigt sich mit der Entwicklung atomökonomischer katalytischer regio- und stereoselektiver Reaktionen.



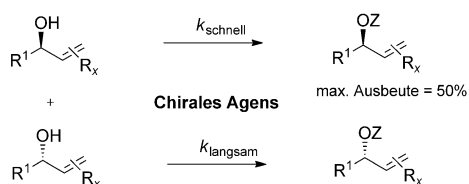
Michael Cooke studierte Chemie an der University of Southampton und promovierte bei Dr. Matthew J. Gaunt an der University of Cambridge über Kupfer-katalysierte C-H-Bindungsfunktionalisierungen. Im Jahr 2011 schloss er sich als Postdoktorand der Gruppe von Prof. Bernhard Breit an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg an, um hier an der Entwicklung von atomökonomischen katalytischen asymmetrischen Reaktionen zu arbeiten.


Schema 5. Verschiedene Reaktionen.

von schnellen und effizienten Methoden zum Aufbau enantiomerenangereicherter Allylalkohole zu einem Forschungsgebiet großen Interesses gemacht. Die Methoden können in zwei Hauptbereiche eingeteilt werden (Schema 6).


Schema 6. Zugangswege zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen.

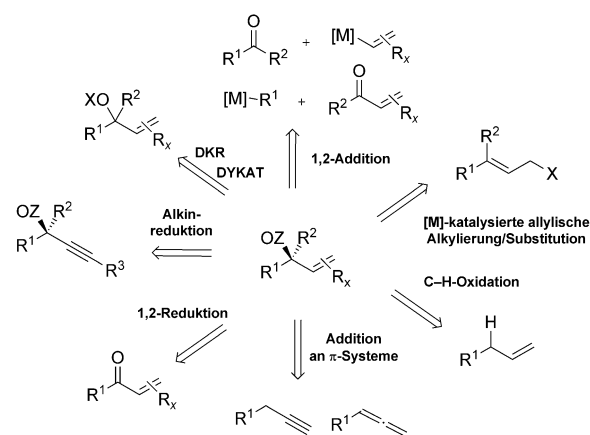
Ein vielgenutzter Zugang ist die kinetische Racematspaltung von racemischen Allylalkoholen mithilfe chiraler Hilfsstoffe (Schema 7). Für diese Umsetzung wurde eine große


Schema 7. Kinetische Racematspaltung als Zugang zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen.


Bernhard Breit studierte Chemie an der Universität Kaiserslautern und promovierte dort 1993 bei Prof. Regitz. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Trost an der Stanford University habilitierte er 1998 in Marburg im Umfeld von Prof. R. W. Hoffmann. Im darauffolgenden Jahr folgte er dem Ruf auf eine C3-Professur an die Universität Heidelberg. Seit 2001 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität Freiburg. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer Konzepte und Methoden für die organische Synthese.

Anzahl an Protokollen entwickelt, einschließlich der enzymatischen^[28] und der nicht-enzymatischen Racematspaltung.^[29] Obwohl praktikable Methoden existieren, sind sie alle auf eine maximale theoretische Ausbeute von 50 % limitiert. Mit Blick auf das Konzept der Atomökonomie sind diese Zugänge unattraktiv und werden daher in diesem Aufsatz nicht weiter behandelt. Die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR/DYKAT) wurde entwickelt, um genau diese Limitierung zu umgehen, was sie wiederum attraktiv zur Herstellung enantiomerenangereicherter Allylalkohole und derer Derivate macht.

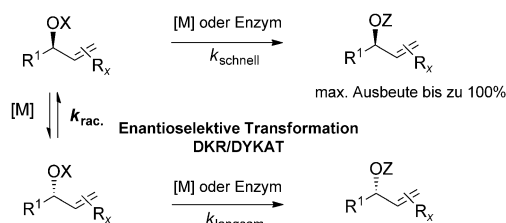
Einen alternativen Synthesezugang zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen bietet die asymmetrische Synthese. In der Literatur wurden zahllose hoch stereoselektive Methoden zur Synthese strukturell unterschiedlicher enantiomerenangereicherter Allylalkohole beschrieben. Die effizientesten enantioselektiven katalytischen Methoden sowie deren Anwendung in der organischen Synthese werden in diesem Aufsatz vorgestellt (Schema 8). Diese umfassen:


Schema 8. Katalytische asymmetrische Zugangswege zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen.

1) die stereoselektiven C-C-Bindungsknüpfungen, wie z. B. die 1,2-Addition von Nucleophilen an Carbonylverbindungen und die allylische Alkylierung, 2) die stereoselektiven C-O-Bindungsknüpfungen, wie z. B. die allylischen Substitutionen, 3) die Oxidation von C-H-Bindungen und die Addition von O-Nucleophilen an π -Systeme. Behandelt werden auch die stereoselektiven C-H-Bindungsbildungen, d. h. die Reduktion von ungesättigten Carbonylverbindungen und ein alternativer Synthesezugang ausgehend von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen. Mit der Ausnahme einiger Spezialfälle werden nur Methoden aufgeführt, die mit katalytischen Mengen chiraler Auxiliare auskommen. Da seit dem detaillierten Übersichtsartikel von Hodgson und Humphreys 2007^[30] keine grundlegenden Verbesserungen erzielt werden konnten, werden die Reduktion von α -Halogenepoxiden, die Additionen von Nucleophilen an enantiomerenangereicherte Epoxide, die Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden, die Oxidation von chiralen Allylseleniden, die asymmetrische Dihydroxylierung von Dienen und die Eliminierungsreaktionen von Iodketalen und cyclischen Allylcarbonaten hier nicht diskutiert.

2. Dynamische kinetische Racematspaltung von racemischen Allylalkoholen und deren Derivaten

Die Haupteinschränkung kinetischer Racematspaltungen, die maximal erzielbare theoretische Ausbeute von 50 %, kann mit der In-situ-Racemisierung der Edukte umgangen werden (Schema 9). Da so, zumindest theoretisch, eine

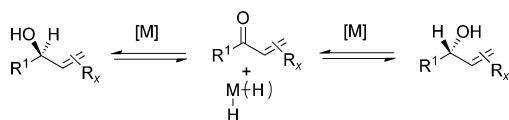


Schema 9. Dynamische kinetische Racematspaltung (DKR).

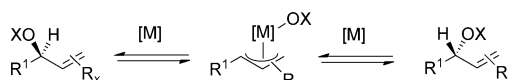
quantitative Ausbeute des gewünschten Enantiomers erhalten werden kann, sind die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) oder die dynamische kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT) leistungsfähige Methoden zur Herstellung optisch aktiver Allylalkohole.^[31] Unter den verschiedenen Racemisierungsmethoden, klassifiziert von Zwanenburg (enzymkatalysiert, säurekatalysiert, basenkatalysiert usw.),^[32] ist die übergangsmetallkatalysierte Racemisierung die Methode der Wahl zur Herstellung enantiomerenangereicherter Allylalkohole.^[31a,b,d,g]

Die beiden prinzipiellen übergangsmetallkatalysierten Racemisierungsprozesse sind in Schema 10 gezeigt. Der erste

Racemisierung durch Wasserstofftransfer



Racemisierung durch π -Allylmetallkomplex



Schema 10. Racemisierungsprozesse bei der DKR.

verläuft über den Wasserstofftransfer eines Metall(di)hydrids mit Ketonen als Intermediaten^[33] und wurde erstmals 1997 von Williams^[34] und Bäckvall^[35] mit Rhodium- bzw. Rutheniumkomplexen beschrieben. Der zweite verläuft über π -Allylmetallkomplexe, wie in der wegweisenden Arbeit von Williams gezeigt,^[36] mit Palladium als das am häufigsten verwendete Metall für diesen Zweck.

Die Art der enantioselektiven Transformation (DKR/DYKAT) fällt unter eine der beiden folgenden Kategorien: 1) chemoenzymatische DKR-Prozesse, eingeführt durch Williams (siehe Abschnitt 2.1.1),^[36,37] basierend auf dem Wechselspiel eines achiralen Übergangsmetallkomplexes für die Racemisierung^[38] mit einem Enzym, das als enantio-

selektiver Katalysator fungiert (1–8, Abbildung 1),^[31a–i] 2) chemische DKR- oder DYKAT-Prozesse, bei denen die Racemisierung und die enantioselective Umsetzung von ein und demselben chiralen Übergangsmetallkomplex katalysiert werden (9–13, Abbildung 2).^[31a,39] In diesem Aufsatz werden chemoenzymatische DKR- und chemische DKR-Prozesse separat beschrieben.

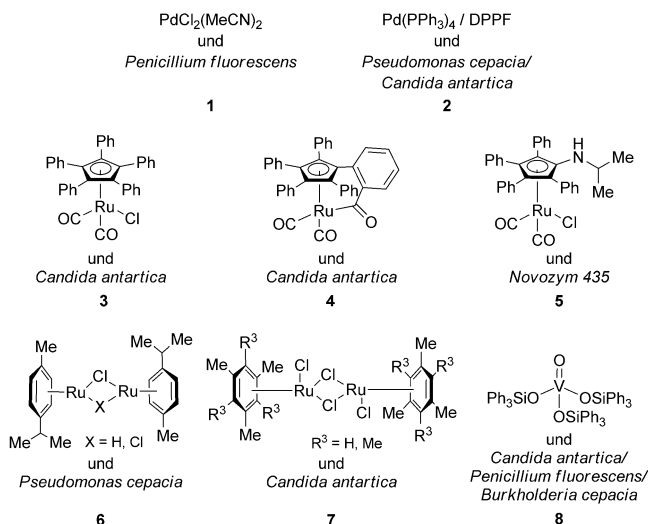


Abbildung 1. Achirale Übergangsmetallkomplexe und Enzyme für die chemoenzymatische DKR von Allylalkoholen.

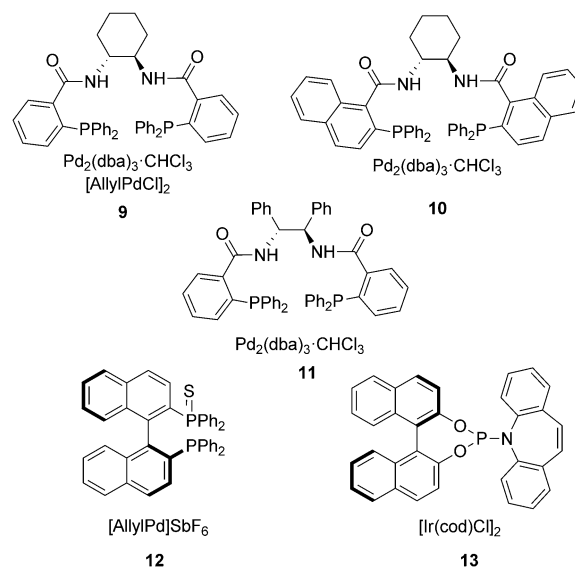


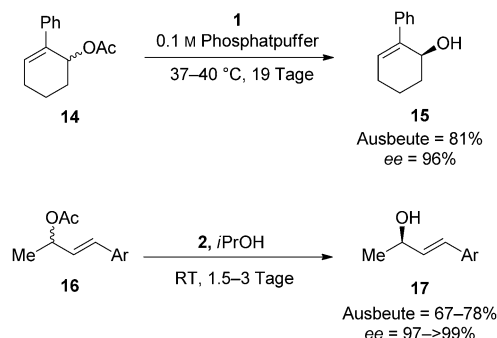
Abbildung 2. Chirale Übergangsmetallkomplexe für die chemische DKR von Allylalkoholen.

2.1. Chemoenzymatische dynamische kinetische Racematspaltung

2.1.1. Palladium-katalysierte Reaktionen

In Jahr 1996 konnte die Arbeitsgruppe von Williams erstmals ein Enzym und einen Übergangsmetallkomplex co-

existent im gleichen Reaktionsgefäß im Sinne einer chemo-enzymatischen DKR einsetzen. Die Reaktion des cyclischen Allylacetats **14**, in Gegenwart des Katalysatorsystems **1**, lieferte den cyclischen Allylalkohol **15** nach 19 Tagen in guter Ausbeute (81 %) und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (96 %).^[36] Das langsamer reagierende Enantiomer wird durch eine Palladium-katalysierte Umlagerung in situ racemisiert und dann enantioselektiv, enzymkatalysiert hydrolysiert (Schema 11). Später gelang es Kim et al., diese



Schema 11. Palladium-katalysierte DKR von Allylacetaten.

Methode auf die Herstellung von acyclischen, 1,3-disubstituierten Allylalkoholen **17** zu übertragen. Unter Verwendung der Kombination Pd/Lipase **2** als Katalysator konnten gute Ausbeuten mit exzellenter Enantiokontrolle erzielt werden (Schema 11).^[40]

2.1.2. Ruthenium-katalysierte Reaktionen

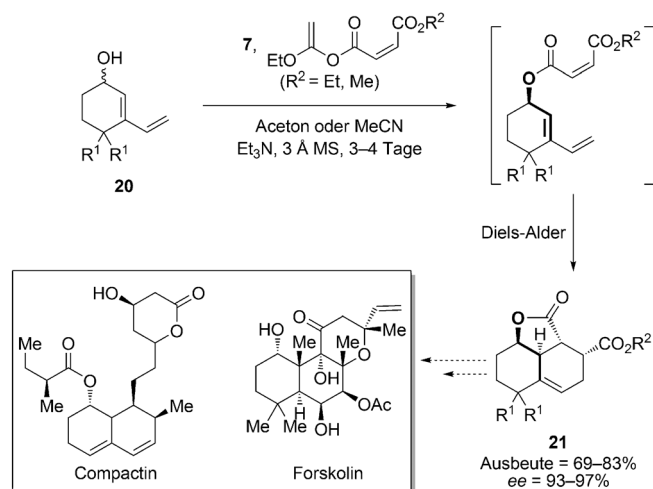
Bäckvall et al.^[41] und andere^[42] machten sich die Williams-Bäckvall-Methode zur Racemisierung von Alkoholen durch Wasserstofftransfer zu Nutze. Für die Racematspaltung des Allylalkohols **18** zum Allylacetat **19** kamen verschiedene Rutheniumkatalysatoren und Acylierungsmittel (AcX) zum Einsatz (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ruthenium-katalysierte DKR von Allylalkoholen.

| Lit. | Kat. | AcX | Base | Ausb. [%] | ee [%] |
|-------|----------|-----|---|-----------|---------|
| [41a] | 3 | | <i>t</i> BuOK Na ₂ CO ₃ ^[a] | 89 | > 99 |
| [41b] | 3 | | <i>t</i> BuOK Na ₂ CO ₃ ^[a] | 71–> 99 | 97–> 99 |
| [42a] | 4 | | K ₃ PO ₄ | 92 | 92 |
| [42b] | 5 | | <i>t</i> BuOK Na ₂ CO ₃ ^[a] | 62–94 | 81–> 99 |
| [42c] | 6 | | Et ₃ N | 81–88 | 95–> 99 |

[a] 5 Mol-% *t*BuOK, 1 Äquiv. Na₂CO₃.

In Jahr 2004 wurde von Kita über eine Lipase-katalysierte Domino-DKR/Diels-Alder-Reaktion mit cyclischen Allylalkoholen berichtet (Schema 12).^[43] Der Prozess liefert optisch aktive polysubstituierte Decaline, die nützliche Inter-



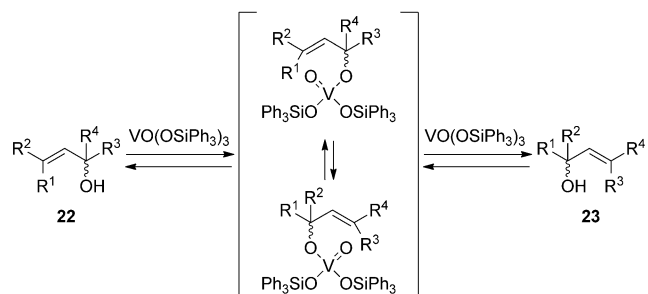
Schema 12. Domino-DKR/Diels-Alder-Reaktion.

mediate in der Synthese von Naturstoffen sind, z.B. von Compactin,^[44] einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, und von Forskolin,^[45] einem Proteinkinase-A-Aktivator (Schema 12).

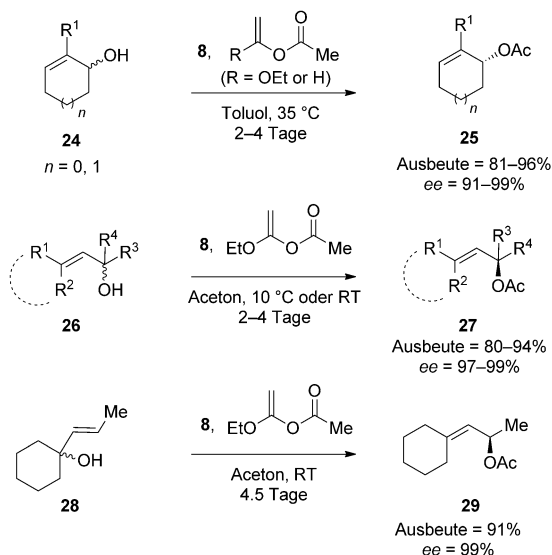
2.1.3. Vanadium-katalysierte Reaktionen

Akai, Kita und Mitarbeiter konnten die Fähigkeit von Oxovanadium-Verbindungen, die Allylalkohole **22** und **23** ineinander umzuwandeln,^[46] erfolgreich mit der Lipase-katalysierten kinetischen Racematspaltung verknüpfen.^[47] Diese Isomerisierungsreaktion verläuft über einen 1,3-Platzwechsel der Allylvanadate (Schema 13), und dieser Racemisierungsprozess ist daher vergleichbar denen mit π -Allylmetallkomplexen als Intermediaten.

Es resultiert eine hoch effiziente DKR, anwendbar sowohl auf cyclische also auch acyclische Allylalkohole, einschließlich tertiärer Alkohole. Diese werden durch die Verwendung der Kombination aus [VO(OSiPh₃)₃]/Lipasen **8** und Vinylacetat-Derivaten als Acylierungsmittel zu den entsprechenden Allylacetaten in exzellenten Ausbeuten und Enan-



Schema 13. Vanadium-katalysierter 1,3-Platzwechsel von Allylalkoholen.



Scheme 14. Vanadium-katalysierte DKR von Allylalkoholen.

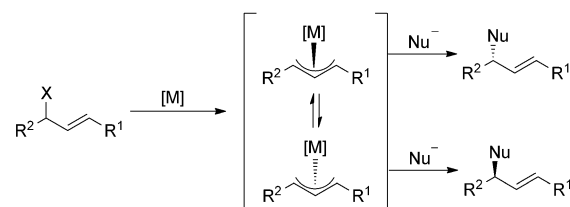
tiomerenüberschüssen umgesetzt (Schema 14). Die Nützlichkeit dieser Methode ist am Beispiel der Umsetzung des tertiären Allylalkohols **28**, einfach zugänglich ausgehend von Cyclohexanon, in das enantiomerenreine sekundäre Allylacetat **29** gezeigt (Schema 14).

2.2. Chemische dynamische kinetische Racematspaltung

Seit der erstmaligen Beschreibung einer nicht-enzymatischen dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR) durch Tai und Mitarbeiter im Jahr 1979^[48] wurde diesem Forschungsgebiet reges Interesse zu Teil. Eine großes Spektrum an DKRs basierend auf chiralen Metallkomplexen oder chiralen Auxiliaren wurde publiziert.^[49] Die Verfahren zur Herstellung von Allylalkoholen und deren Derivaten durch DKR werden häufig dynamische kinetische asymmetrische Transformationen (DYKATs) genannt. Die Mehrzahl dieser Umsetzungen basieren auf der Eigenschaft von Übergangsmetallen, allylische Verbindungen durch die Bildung von π -Allylmetallintermediaten zu racemisieren. Selektiver Zugang zu den gewünschten allylischen Produkten ist nur dann möglich, wenn sich die diastereomeren π -Allylmetallkomplexe in ihrer Reaktivität gegenüber einem Nucleophil unterscheiden, eine schnelle Umwandlung der beiden Komplexe ineinander möglich ist, durch den chiralen Liganden ein hoher Grad an Stereoselektivität induziert wird (für Ligan­denbeispiele siehe Abbildung 2) und schließlich eine gute Regioselektivität in Bezug auf R^1 und R^2 vorhanden ist (Schema 15).

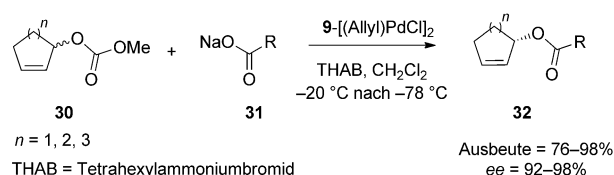
2.2.1. Palladium-katalysierte Reaktionen

Verfahren mit chiralen Palladiumkomplexen^[50] sind wahrscheinlich die effizientesten und am besten untersuchten Systeme (Abbildung 2). Trost im Besonderen hat viele bahnbrechende Entdeckungen auf diesem Gebiet ge-



Scheme 15. DKR (oder DYKAT) katalysiert von Übergangsmetallkomplexen.

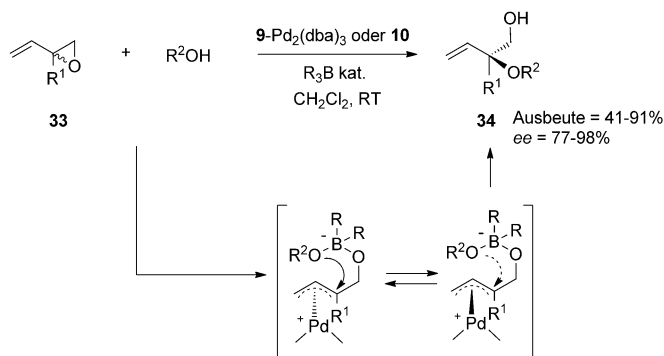
macht.^[39,51] Im Jahr 1994 berichtete er von der ersten Deracemisierung von Allylestern mit **9**-[(Allyl)PdCl]₂ als chiralem Palladiumkomplex.^[52] Der katalytische Prozess verläuft unter sehr milden Bedingungen und kann auf eine Vielzahl von cyclischen Allylcarbonaten (fünf- bis siebengliedrige Ringe) angewendet werden, welche ihrerseits mit verschiedenen Natriumcarboxylaten (in situ erzeugt) als Nucleophilen in die entsprechenden cyclischen Allylester umgesetzt werden können (Schema 16).



Scheme 16. Palladium-katalysierte Deracemisierung von Allylcarbonaten.

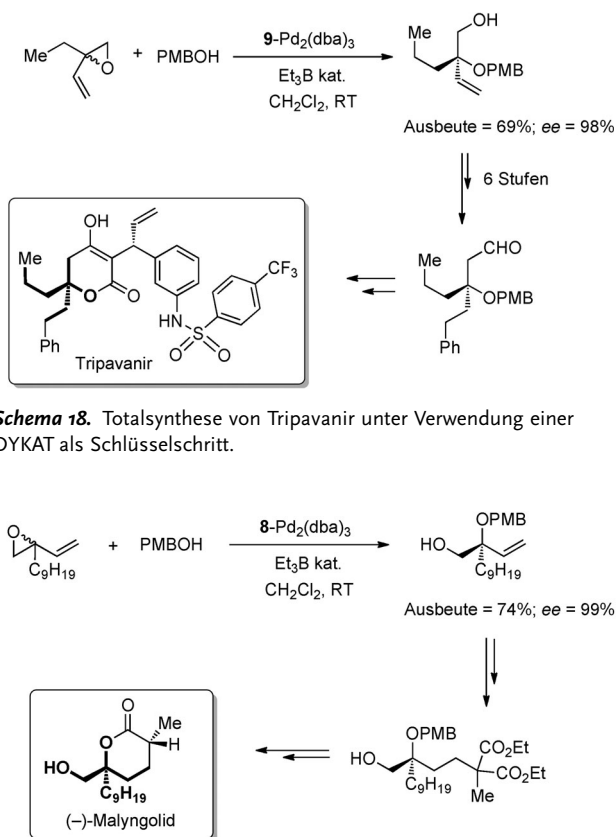
Im Jahr 1998 konnte Trost die Effizienz dieses Verfahrens mit der Umwandlung racemischer Vinylepoxide in äußerst wertvolle nicht-racemische Vinylglycidole mittels **9**-Pd₂(dba)₃ oder **10** als Katalysator zeigen (Schema 17).^[53] Hierbei begünstigt die Addition eines Trialkylborans (1 Mol-%) die Addition des Alkohols chemo-, regio- und enantio­selektiv an Isoprenmonoepoxid ($R = \text{Me}$) bzw. Butadienmonoepoxid ($R = \text{H}$) durch die In-situ-Bildung eines Dialkylalkoxyborans, welches dann einen „at“-Komplex mit dem Substrat bildet (Schema 17).

Diese Methode wurde erfolgreich in der Totalsynthese verschiedener komplexer Naturstoffe und potentieller Therapeutika eingesetzt, z.B. von Tripavanir (Aptivus,

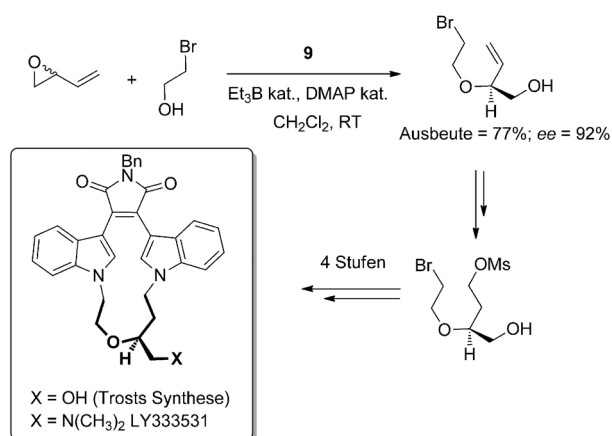


Scheme 17. Zugang zu nicht-racemischen Vinylglycidolen durch Palladium-katalysierte DYKAT.

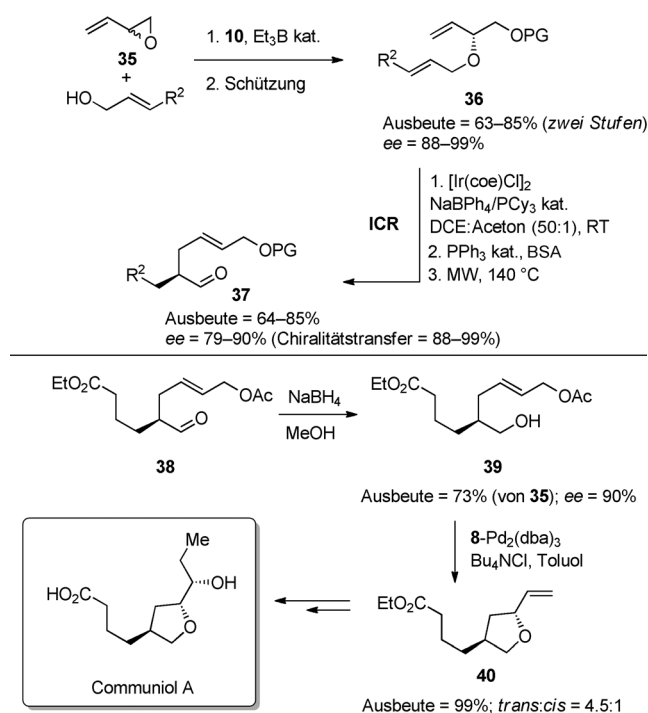
Schema 18),^[54] einem nicht-peptidischen Proteaseinhibitor zur Behandlung von HIV/AIDS, dem Antibiotikum (–)-Malyngolid^[55] (Schema 19) und einem Vorläufer von LY333531 (Ruboxistaurin), einem selektiven Inhibitor der Proteinkinase C (PKC) (Schema 20).^[56]



Schema 19. Totalsynthese von (–)-Malyngolid unter Verwendung einer DYKAT als Schlüsselschritt.



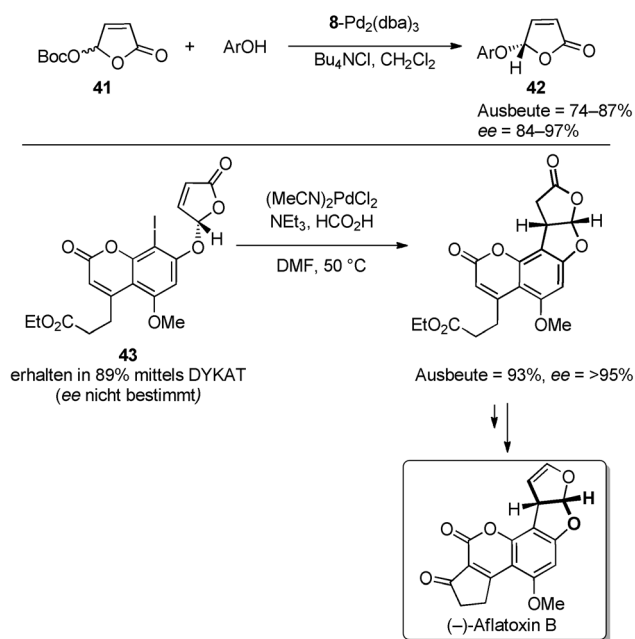
Im Jahr 2006 verknüpften Trost et al. diese Methode mit einer hoch effizienten Iridium-katalysierten Isomerisierung-Claisen-Umlagerung (ICR),^[57] welche ihrerseits unter exzellenter Chemo- und Stereoselektivität abläuft (Schema 21).^[58]



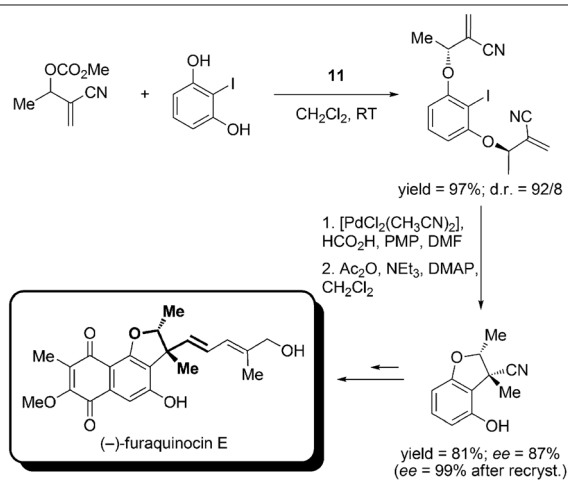
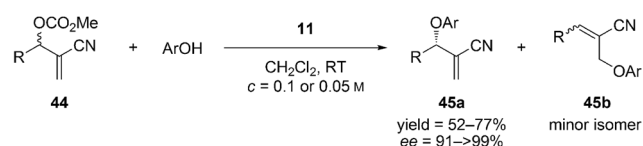
Allerdings musste die freie Alkoholfunktion des Bisallyl-ethers **36** vor der ICR geschützt werden, um zufriedenstellende Ausbeuten an Aldehyd **37** zu erhalten. Die Verwendung einer Acetylenschutzgruppe ermöglicht die Bildung des Allyl-esters **38**, welcher wiederum, nach Reduktion zu **39**, in einer intramolekularen allylischen Substitution zum Tetrahydrofuran-derivat **40** umgesetzt werden kann. Bei diesem handelt es sich um ein Intermediat in der Totalsynthese von Communiol A, einem Polyketidmetaboliten, welcher interessante antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* aufweist (Schema 21).

Das von Trost entwickelte Palladium-Katalysatorsystem ermöglichte die Entwicklung einer effizienten Synthesemethode für nicht-racemische γ -Alkoxybutenolide **42** ausgehend von unsymmetrischen, racemischen 5-Acyloxy-2-(5*H*)-furanonen **41** (Schema 22).^[59] Dies sind wichtige Synthone für die asymmetrische Synthese von Naturstoffen, wie z. B. mit der Totalsynthese von (–)-Aflatoxin B, einem hoch carcinogenen und toxischen Humus-Metaboliten, unter der Verwendung von Cumarinderivat **43**, gezeigt werden konnte (Schema 22). Die Anwesenheit einer katalytischen Menge von Bu₄NCl (30 Mol-%) ist nötig, um die Racemisierung zu beschleunigen und somit Enantiomerenüberschuss zu erhalten.

Diese Methode erwies sich in der Deracemisierung von Carbonatderivaten der Addukte **44** mit Phenolen als Nucleophilen auch als gute Alternative zur enantioselektiven Baylis-Hillman-Reaktion (Schema 23).^[60] Für diese Methode gab der Palladiumkatalysator **11** (Abbildung 2) mit einem flexibleren Liganden eine bessere Übereinstimmung von *ee* und Regioselektivität (**45a** versus **45b**) als die früher eingesetzten Katalysatoren **9** und **10**. Wiederum wurde diese Methode in der Totalsynthese angewendet, hier des Antibioti-



Scheme 22. Zugang zu γ -Alkoxybutenoliden durch DYKAT und Anwendung in der Totalsynthese von (-)-Aflatoxin B.

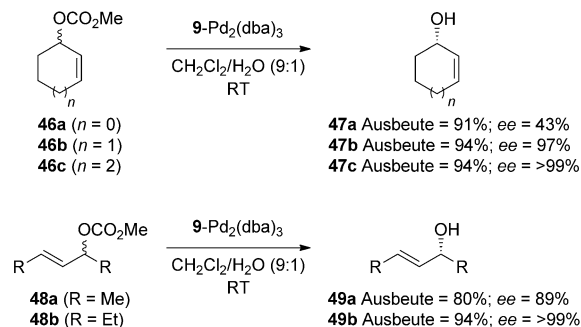


Scheme 23. Deracemisierung von Baylis-Hillman-Addukten durch DYKAT und Anwendung in der Totalsynthese von (-)-Furaquinocin E. PMP = Pentamethylpiperidin.

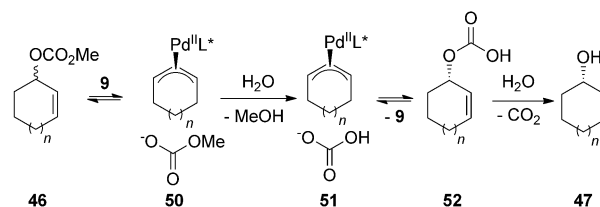
kums Furaquinocin E (Schema 23), in welchem der chirale Cyanallylalkohol durch eine intramolekulare reduktive Heck-Cyclisierung, wie in der Synthese von (-)-Aflatoxin B (siehe oben), aufgebaut wurde.^[61]

Im Jahr 2003 verwendeten Gais und Mitarbeiter auf elegante Weise den Trost-Komplex $9\text{-Pd}_2(\text{dba})_3$ für die Deracemisierung von symmetrischen cyclischen und acyclischen Allylcarbonaten in der Gegenwart von Wasser und konnten auf diese Weise enantiomerenangereicherte Allylalkohole

ohne ein externes Nucleophil direkt in hohen Ausbeuten und meist exzellenten Enantiomerenüberschüssen herstellen (Schema 24).^[62,63] Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 25) beginnt mit der Bildung des π -Allylpalladium-

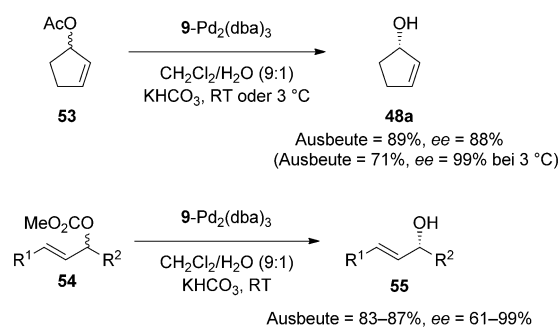


Scheme 24. Deracemisierung von symmetrischen Allylcarbonaten in Gegenwart von Wasser.



Scheme 25. Vorgeschlagener Mechanismus für die Deracemisierung von symmetrischen Allylcarbonaten in der Gegenwart von Wasser.

komplexes **50** mit einem Methylcarbonat-Gegenion, welches in Gegenwart von Wasser das Hydrogencarbonat **51** bildet. Substitution und Decarboxylierung führen zur Bildung des Allylalkoholprodukts. Überraschenderweise führt die Verwendung von Cyclopentenylcarbonat **46a** zu einem sehr niedrigen *ee* des erhaltenen Allylalkohols (43% *ee*, Schema 24). In Anwesenheit einer stöchiometrischen Menge an KHCO_3 (1.4 Äquiv.) reagiert Cyclopentenylacetat **53** allerdings glatt zu **47a** in 89% Ausbeute und 88% *ee* (dies kann auf 99% *ee* gesteigert werden bei 3 °C) (Schema 26).^[63] Die Autoren schreiben dies dem starken Memory-Effekt von **46a** in der Pd-katalysierten allylischen Substitution zu.^[64] Die für **53** entwickelten Bedingungen, d.h. die Verwendung von KHCO_3 , wurden dann in der Deracemisierung von nicht-

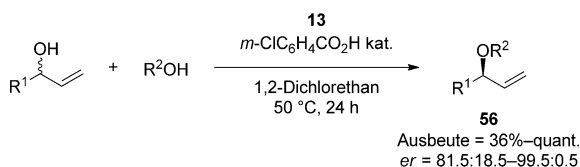


Scheme 26. Deracemisierung von Cyclopentenylacetat und nicht-symmetrischen Allylcarbonaten in Gegenwart von Wasser und KHCO_3 .

symmetrischen acyclischen Allylcarbonaten angewendet. Die entsprechenden Allylalkohole konnten mit moderatem bis exzellentem Enantiomerenüberschuss und perfekter Regioselektivität erhalten werden (die Abwesenheit von KHCO_3 für die Deracemisierung von **54** führte zu deutlich verringertem *ee*, Schema 26).^[63] Im Jahr 2004 wurde **12** (Abbildung 2) von Faller et al. unter Verwendung von Natriumcarboxylaten als Nucleophilen für die Racematspaltung von nicht-symmetrischen Allylcarbonaten verwendet. Die verzweigten Allylester konnten zwar mit hohen Regioselektivitäten (bis zu 100:0) erhalten werden, allerdings leidet das System an einer sehr begrenzten Substratbreite und/oder mäßigem *ee* (43–87%).^[65]

2.2.2. Iridium-katalysierte Reaktionen

Obwohl chirale Iridiumkatalysatoren breite Verwendung in der allylischen Substitution von achiralen Ausgangsmaterialien^[66] oder in der kinetischen Racematspaltung^[67] zur Bildung von Allylethern und deren Derivaten gefunden haben, existiert nur ein einziges Beispiel zur Iridium-katalysierten DKR zum Aufbau von Allylethern. Kürzlich beschrieben Carreira und Mitarbeiter eine hoch effiziente Iridium-katalysierte DKR von Allylalkoholen (Schema 27).^[68]

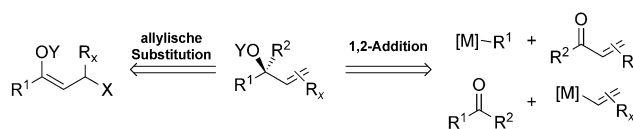


Schema 27. Iridium-katalysierte DKR von unaktivierten Allylalkoholen.

Dieser Bericht ist beachtenswert, da keine „Voraktivierung“ sowohl des Allylalkohols (als Carbonat oder Ester) als auch des Alkoholnucleophils (durch Alkoxidbildung) nötig ist. Allerdings muss letzteres in großem Überschuss (5 Äquiv.) eingesetzt werden. Diese neue Methode toleriert viele verschiedene Allylalkohole (aromatische, heteroaromatische, aliphatische) und Alkohole einschließlich *p*-Methoxybenzylalkohol und verläuft unter relativ milden Bedingungen (50 °C). Die entsprechenden Allylether **56** wurden mit sehr hohen Selektivitäten erhalten.

3. Zugang über stereoselektive C-C-Bindungsknüpfung

Die stereoselektive C-C-Bindungsknüpfung ist eine der leistungsfähigsten Transformationen in der organischen Synthese und hat beträchtliches Interesse in den verschiedensten Forschungsbereichen geweckt.^[69] Innerhalb der großen Bandbreite an Reaktionen, die entwickelt wurden, haben sich einige als effiziente stereoselektive Methoden zur Herstellung von Allylalkoholen erwiesen. Sie lassen sich in zwei Klassen einteilen: 1) 1,2-Additionen von Nucleophilen an Aldehyde und Ketone; 2) allylische Substitutionsreaktionen mit C-Nucleophilen (Schema 28).



Schema 28. Zugang zu Allylalkoholen durch C-C-Bindungsknüpfung.

3.1. Stereoselektive 1,2-Additionen von Nucleophilen an Aldehyde und Ketone

3.1.1. 1,2-Additionen an α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone

3.1.1.1. Addition von Organozink-Reagentien

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Oguni und Omi im Jahr 1984,^[70] in denen katalytische Mengen von (*S*)-Leucinol **57** als chiralem Liganden für die enantioselective Addition von Organozink-Reagentien an Aldehyde Verwendung fanden, wurde eine Fülle von Liganden entwickelt,^[71] wie z. B. das wohlbekannte (–)-DAIB **58**^[72a] (Noyori et al.) und (–)-MIB **59**^[72b] (Nugent et al.). Trotz dieser Tatsache wurde das erste Beispiel einer asymmetrischen Addition von Organozink-Reagentien an Ketone erst im Jahr 1998 von den Gruppen von Fu^[73] und Yus^[74] unter Zuhilfenahme von **58** bzw. **60** beschrieben (Abbildung 3). Da nur die Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen Allylalkohole mit dieser Methode liefert, enthalten die meisten Veröffentlichungen nur ein oder zwei Beispiele an Allylalkoholen, welche sich häufig von einfachen Carbonylverbindungen, wie z. B. Zimtaldehyd, und unfunktionalisierten Organozink-Reagentien ableiten. Eine große Anzahl an Übersichtsartikeln^[71,75] und Büchern^[76] wurde zu diesem Thema veröffentlicht. Deswegen sind in Tabelle 2 und Abbildung 3 (**61–69**) zur Illustration der verschiedenen Liganden nur die Katalysatorsysteme neueren Datums zusammengefasst.

Einige wenige Katalysatorsysteme konnten für die Synthese einer großen Bandbreite von Allylalkoholen verwendet werden. Knochel et al. verwendeten das chirale Triflamid **70**^[91] mit einem Überschuss an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ oder $\text{Ti}(\text{O}t\text{Bu})_4$, um die Addition von funktionalisierten Alkylzink-Reagentien an α,β -ungesättigte Aldehyde zu katalysieren (Schema 29).^[92,93] Die Herstellung dieser Organozink-Reagentien erfolgte mithilfe der von Knochel beschriebenen Iod-Zink-^[92] oder Bor-Zink-Austauschreaktionen.^[93] Die Effizienz dieser Methode konnte mit den Additionen an β -stannylierte, β -silylierte und α -halogenierte α,β -ungesättigte Aldehyde gezeigt werden (Schema 29).^[94–96]

Die Gruppe von Walsh konnte mit **68** in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ die unterschiedlichsten funktionalisierten Dialkylzink-Reagentien **86** an cyclische und acyclische Enone **92/93** addieren und so eine große Bandbreite an tertiären Allylalkoholen in bescheidenen bis exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen zugänglich machen (Schema 30).^[89] Die Organozink-Reagentien wurden wie bereits vorher beschrieben hergestellt.

Yus et al. verwendeten **68**, um die enantioselective Addition von Dimethylzink an funktionalisierte Enone **94** zu katalysieren, und konnten so die tertiären Allylalkohole **95** in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (81%, 89% *ee*) erhalten (Schema 31).^[97] Nachfolgende reduktive

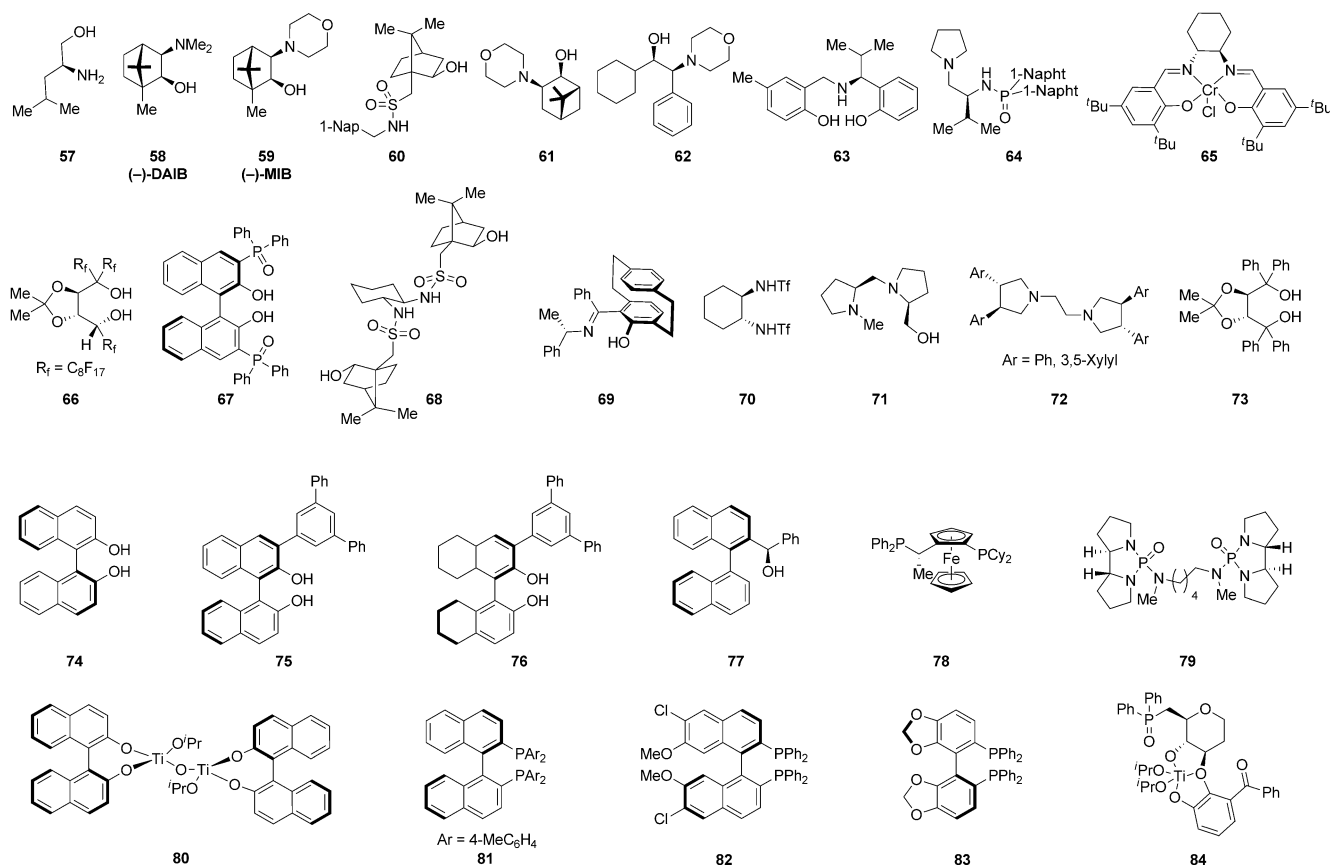
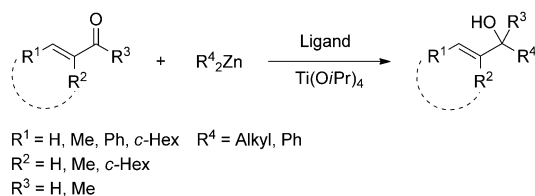


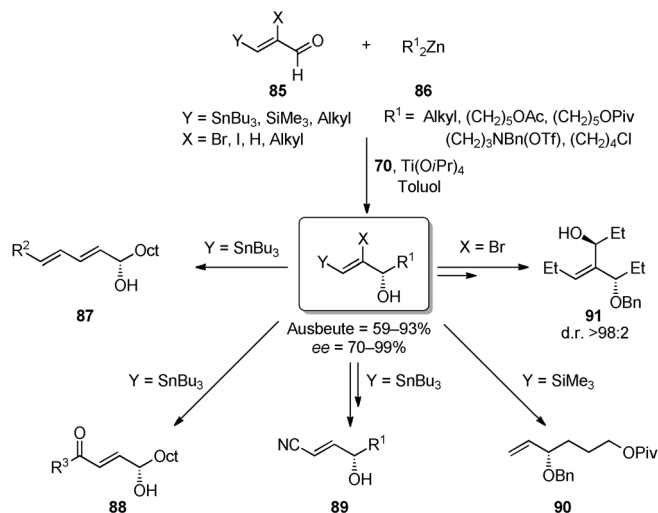
Abbildung 3. Chirale Liganden für 1,2-Additionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Tabelle 2: Addition von Organozink-Reagentien an Aldehyde und Ketone.



| Lit. | R^1, R^2, R^3 | R^4 | Ligand | Ausb. [%] | ee [%] |
|----------|---------------------------------|---------------|--------------------------|-----------|--------|
| [77] | Ph, H, H | Et | 61 | 99 | 95 |
| [78] | H, Me, H | Et | 62 | 95 | 94 |
| [79] | Ph, H, H | Et | 63 | 98 | 94 |
| [80] | Ph, H, Me | Ph | 64 | 81 | 98 |
| [81] | <i>c</i> -Hex, <i>c</i> -Hex, H | <i>n</i> Pr | 64 | 97 | 91 |
| [82] | Me, Me, H | <i>i</i> Pr | 64 | 97 | 97 |
| [82] | Me, Me, H | <i>c</i> -Hex | 64 | 85 | 99 |
| [83] | Ph, H, H | Me | 65 | 81 | 89 |
| [84] | Ph, H, H | Me | 66 ^[a] | 93 | 92 |
| [85] | Ph, H, H | Et | 67 | 82 | 75 |
| [85] | Me, Me, H | Et | 67 | 63 | 81 |
| [86, 87] | Ph, H, Me | Et | 68 ^[a] | 90 | > 99 |
| [88] | Ph, H, Me | Ph | 68 ^[a] | 58 | 91 |
| [88] | <i>c</i> -Hex, <i>c</i> -Hex, H | Ph | 68 ^[a] | 94 | 93 |
| [89] | <i>c</i> -Hex, <i>c</i> -Hex, H | Et | 68 ^[a] | 56 | 96 |
| [90] | Ph, Me, H | Et | 69 | 100 | 86 |

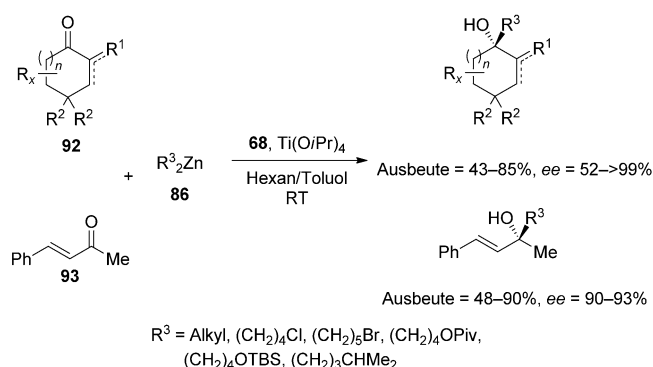
[a] Erfordert eine (über)-stöchiometrische Menge an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.



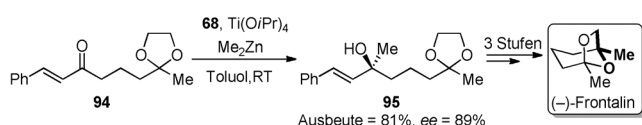
Schema 29. Addition von funktionalisierten Dialkylzink-Reagentien an substituierte α,β -ungesättigte Aldehyde.

Ozonolyse und saure Hydrolyse lieferte (–)-Frontalin, ein Aggregationspheromon des südlichen Borkenkäfers *Dendroctonus frontalis*.

Walsh und Mitarbeiter entwickelten asymmetrische Eintopfreaktionen für eine Vielzahl funktionalisierter α,β -unge-

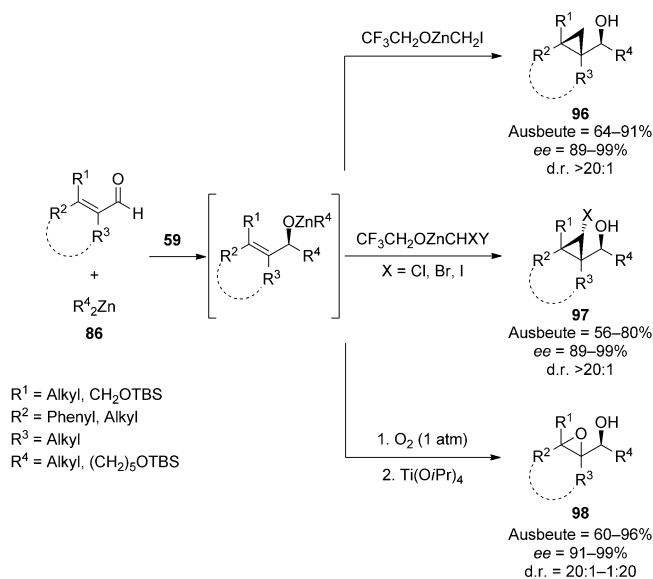


Schema 30. Addition von funktionalisierten Dialkylzink-Reagentien an Enone.



Schema 31. Synthese von (-)-Frontalin.

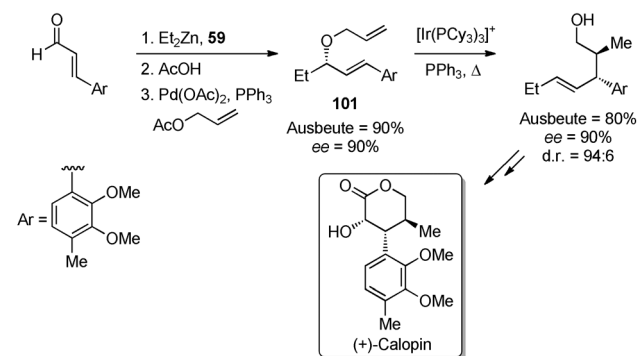
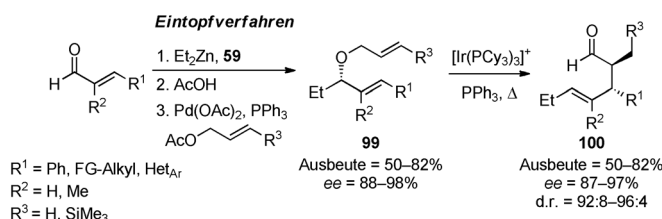
sättigter Aldehyde unter Verwendung von (-)-MIB **59**, wie die Alkylierung-Cyclopropanierung, die Alkylierung-Halogencyclopropanierung und die Alkylierung-Epoxidierung (Schema 32).^[98a-c] Nach enantioselektiver Alkylierung mit **86** wurden die Allylalkoxid-Intermediate in situ mittels Carbenoiden mit sehr hohen Selektivitäten zu den Cyclopropylalkoholen **96** oder den Halogencyclopropylalkoholen **97** umgesetzt.^[98a,b] Die Epoxyalkohole **98** konnten durch die Behandlung der Allylalkoxide mit Sauerstoff und katalytischen Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ mit hohem d.r. hergestellt werden (Schema 32).^[98c] Die Autoren schlagen vor, dass das Oxidationsmittel durch die Insertion von Sauerstoff in eine Zn-C-Bindung unter Bildung der Peroxospezies $\text{R}^4\text{-Zn-OOR}^4$ ent-



Schema 32. Asymmetrische Eintopfsequenz aus Alkylierung–Cyclopropanierung/Halogencyclopropanierung/Epoxidierung.

steht. Der nachfolgenden Transmetallierung dieser Spezies zum allylischen Titanalkoxid schließt sich eine dirigierte Epoxidierung an. In Abhängigkeit von der Art des Aldehyds ($R^1 = \text{H}$ oder Ph/Me) werden selektiv die *erythro*- oder die *threo*-Produkte gebildet. Über verwandte Eintopf-Alkylierungs-Epoxidierungs-Reaktionen von Enonen wurde ebenfalls von Walsh berichtet.^[98d,e]

Nelson et al. verwendeten (-)-MIB **59**, um über eine enantioselektive Eintopf-Alkylierung-*O*-Allylierung schnell und effizient die enantiomerenangereicherten Di(allyl)ether **99** herzustellen (Schema 33).^[57d] Die nachfolgende Isomeri-



Schema 33. Enantioselektiver Zugang zu Di(allyl)ethern/ICR-Reaktion.

sierung-Claisen-Umlagerung (ICR)^[57c] lieferte das enantiomerenangereicherte Claisen-Addukt **100** mit exzellenter Diastereoselektivität und zuverlässigem Chiralitätstransfer. Dieses nützliche zweistufige Protokoll tolerierte die verschiedensten funktionellen Gruppen. Die Nützlichkeit der Methode konnte am Beispiel der enantioselektiven Synthese von (+)-Calopin, ausgehend von **101** als Vorläufer, gezeigt werden (Schema 33).

3.1.1.2. Addition von Grignard-Reagentien

In diesem Abschnitt werden auch solche Methoden besprochen, die eine Transmetallierung von Grignard-Reagentien auf andere Metalle beinhalten.

Die Pionierarbeiten auf diesem Gebiet stammen von den Gruppen von Mukaiyama,^[99] Tomioka^[100] und Seebach,^[101–104] welche **71**, **72** und **73** für die asymmetrischen Additionen an Aldehyde^[99–103] und Ketone^[104] verwendeten. Um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen, benötigen diese Methoden üblicherweise stöchiometrische Mengen eines chiralen Modifikators^[99–102,104] und/oder strikten Ausschluss der Magnesiumsalze, welche bei der Transmetallierung der Grignard-Reagentien (RMgX) mit ZnCl_2 ^[101,102] oder $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ gebildet werden.^[103] In diesen Fällen sind R_2Zn und

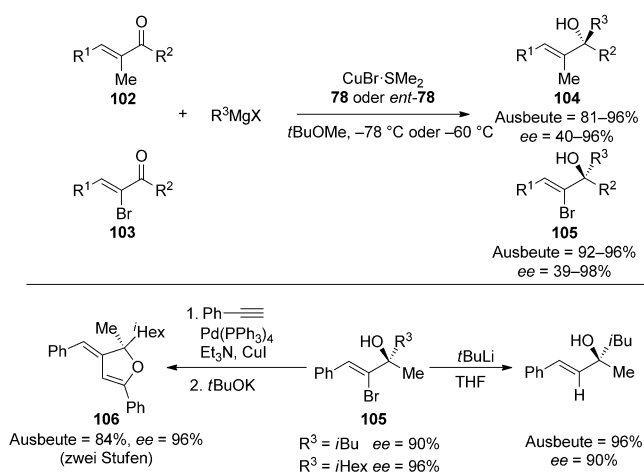
$\text{RTi}(\text{OiPr})_3$ die nucleophilen Spezies. Kürzlich berichteten Da^[105,106] Harada^[107,108] und Marciá und Yus^[109] von praktischen und effizienten „katalytischen“ Systemen für die asymmetrische Addition von Grignard-Reagentien an Aldehyde. Sie verwendeten eine katalytische Menge der BINOL-Derivate **74–77** (Abbildung 3) mit 0.89 bis 15 Äquivalenten an $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ohne jeglichen Salzausschlusschritt. Diese Methoden kamen auch für die Synthese von Allylalkoholen zum Einsatz. Allerdings, wie schon für die Addition der Organozink-Reagentien, wurde nur eine beschränkte Anzahl an Beispielen, ausgehend nur von einfachen α,β -ungesättigten Aldehyden und Grignard-Reagentien, beschrieben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Addition von Grignard-Reagentien in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

| Lit. | R ¹ , R ² | R ³ | [Ti] Äquiv. | Ligand | Ausb. [%] | ee [%] |
|-------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------|-----------|--------|
| [105] | Ph, H | <i>i</i> Bu | 0.89 ^[a] | 74 | 70 | 90 |
| [106] | Ph, H | Ph(CH ₂) ₂ | 1.35 ^[a] | 74 | 70 | 79 |
| [107] | Ph, H | <i>n</i> Bu | 5.8 | 75 | 60 | 91 |
| [107] | H, Me | <i>n</i> Bu | 5.8 | 75 | 49 | 84 |
| [108] | H, Me | Ph | 3.0 | 76 | 87 | 97 |
| [108] | Me, H | Ph | 3.0 | 76 | 78 | 86 |
| [109] | Ph, H | Me | 15.0 | 77 | 90 | 68 |

[a] 2.0–2.4 Äquiv. von Bis[2-(*N,N'*-dimethylamino)ethyl]ether (BDMAEE) wurden verwendet.

Jüngst berichteten Minnaard und Harutyunyan über die erste wirklich katalytische enantioselektive 1,2-Addition von Grignard-Reagentien an Ketone.^[110] Verschiedene Alkyl- und funktionalisierte Alkyl-Grignard-Reagentien wurden katalysiert mit $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ und dem Josiphos-Ligand **78** an α -Methyl-^[110a] und α -Brom-substituierte,^[110b] α,β -ungesättigte Ketone **102/103** addiert (Schema 34). Höchst wertvolle chirale tertiäre Allylalkohole konnten in guten Ausbeuten und

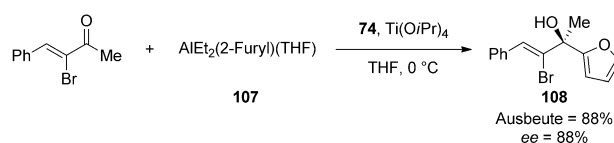


Schema 34. Cu^{I} -katalysierte direkte Addition von Grignard-Reagentien an Ketone.

mit moderaten bis exzellenten Enantioselektivitäten erhalten werden. Darüber hinaus können die α -Brom-substituierten tertiären Alkohole **105** mit *t*BuLi unter Retention der Konfiguration debrominiert oder mittels der Sonogashira-Kupplung gefolgt von einer Cyclisierung zu Furan-Derivaten **106** weiter umgesetzt werden (Schema 34).

3.1.1.3. Addition von Organoaluminium-Reagentien

Gau et al. berichteten über die Addition des 2-Furylalu-minium-Reagens **107** an ein α -Brom-substituiertes α,β -ungesättigtes Keton unter Verwendung von (*S*)-BINOL **74** (Abbildung 3) und einer stöchiometrischen Menge von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (Schema 35).^[111] **108**, welches in guter Ausbeute und



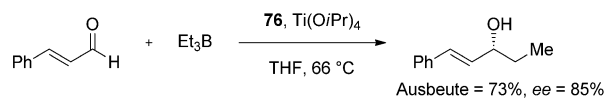
Schema 35. Enantioselektive Addition einer Organoaluminium-Verbindung an ein α,β -ungesättigtes Keton.

gutem Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte, ist wegen der vielfältigen Reaktivität des Furanrestes ein nützliches Intermediat für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen.^[112]

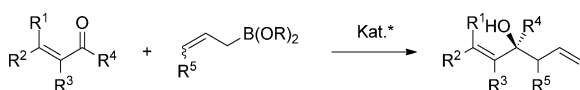
3.1.1.4. Addition von Bor-Reagentien

Aryl- und Alkylbor-Reagentien wurden wegen ihrer Verfügbarkeit und ihrer Stabilität in zahllosen asymmetrischen 1,2-Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen verwendet (für die indirekte Addition von Bor-Reagentien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen durch Bor/Zink-Austausch siehe Abschnitte 3.1.1.1 und 3.1.2.1).^[113] Auch über die direkten Additionen von Arylbor-Reagentien in Gegenwart von Rhodium-^[114] bzw. Palladiumkomplexen^[115] mit chiralen Liganden wurde berichtet. Allerdings gibt es nur sehr wenige direkte Additionsmethoden, die zur Bildung von Allylalkoholen führen.^[114d] Im Jahr 2008 berichtete Harada über die erste direkte, von **76** (zuvor benutzt für Grignard-Additionen)^[108] katalysierte Addition von Trialkylboranen an Aldehyde in Gegenwart eines Überschusses von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (3 Äquiv.) (Schema 36).^[116]

Auch Allylbor-Reagentien sind für die „direkte Addition“ an α,β -ungesättigte Ketone, unter Bildung tertiärer Allyl- und Homoallylalkohole, verwendet worden (Schema 37). Nachdem umfassende Übersichtsartikel zu diesem Gebiet der katalytischen enantioselektiven Allylierungsreaktionen von



Schema 36. Direkte Addition von Trialkylbor-Derivaten an α,β -ungesättigte Aldehyde.

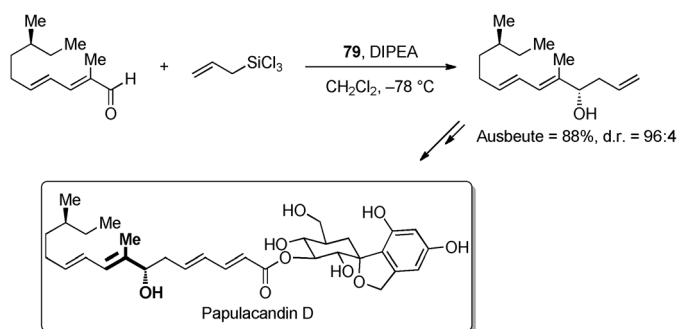


Schema 37. Allylbrierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

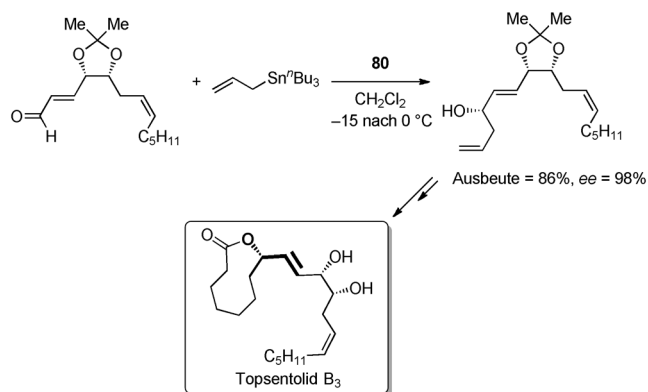
Denmark,^[117] Hall^[118] und kürzlich von Yus und Foubelo^[119] veröffentlicht wurden, wird die Allylbrierung von Ketonen und Aldehyden hier nicht behandelt werden.

3.1.1.5. Addition von Allylstannanen, Allylsilanen und allylischen Derivaten

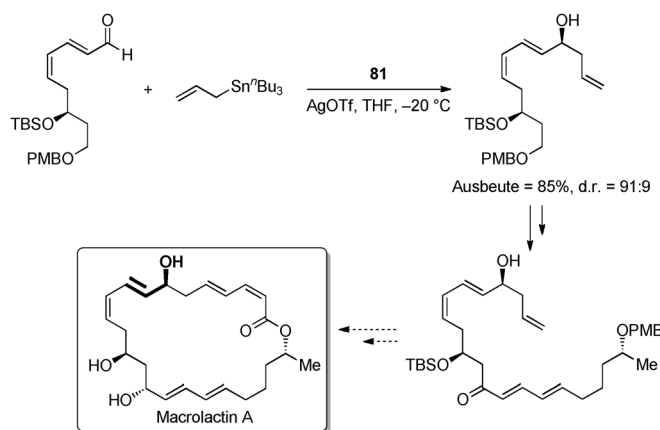
Wie im Falle der Organobor-Reagentien, wurden Organostannane und Organosilane vielfach in asymmetrischen Allylierungsreaktionen verwendet und sind in diesem Einsatzgebiet bestens von Übersichtsartikeln abgedeckt.^[117,119] Allerdings wurde die Allylierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auf elegante Weise in verschiedenen Totalsynthesen eingesetzt, z. B. in der Synthese von Papulacandin D (Schema 38),^[120,121] von Topsentolid B₃^[122] (Schema 39) und des C4-C24-Fragments von Macrolactin A (Schema 40).^[123] Dies illustriert noch einmal die Bedeutung chiraler Allylalkohole als Struktur motive in Naturstoffen und ihre Nützlichkeit als Bausteine für weitere Transformationen.



Schema 38. Totalsynthese von Papulacandin D.



Schema 39. Totalsynthese von Topsentolid B₃.

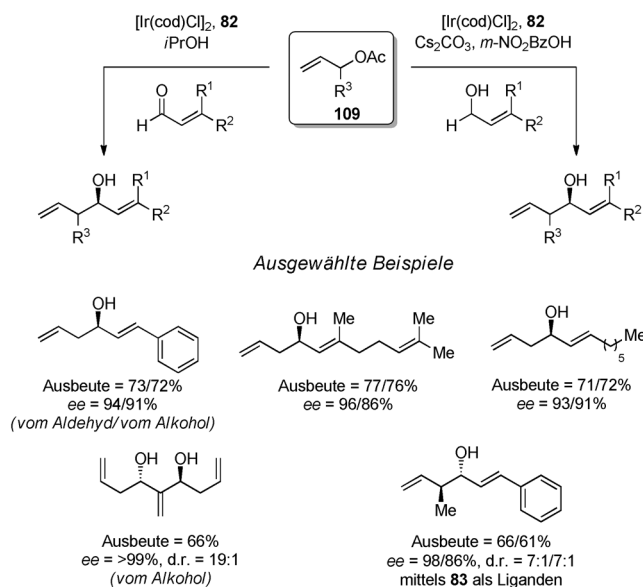


Schema 40. Synthese des C4-C24-Fragments von Macrolactin A.

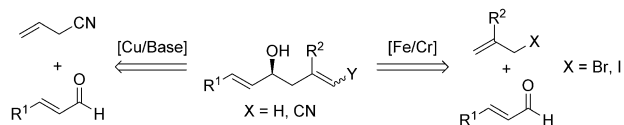
3.1.1.6. Addition von allylischen Derivaten

Krische et al. verwendeten in einer neuen Iridium-katalysierten hydrierenden Transferallylierung Allylacetate **109** als Ersatz für Allylmetallspezies und konnten dadurch die Verwendung stöchiometrischer Mengen organometallischer Reagentien vermeiden. Diese stereoselektive Carbonylallylierung kann entweder ausgehend von der Oxidationsstufe des Aldehyds (mit Isopropylalkohol als stöchiometrischem Reduktionsmittel) oder der des Alkohols durchgeführt werden, wobei im letzteren Fall der Substratalkohol sowohl als Wasserstoffquelle als auch als Aldehydvorläufer dient (Schema 41). Viele α,β -ungesättigte Aldehyde bzw. Alkohole waren kompatibel mit diesem Protokoll, und die Allylalkohole wurden in guten Ausbeuten und mit sehr hohen Selektivitäten erhalten (Schema 41).^[124]

Auch Allylhalogenide (mit Cr)^[125] und Allylcyanide (mit Cu)^[126] haben sich als gute „Nucleophile“ für die Allylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden, wie z. B. Zimtaldehyd, er-



Schema 41. Iridium-katalysierte hydrierende Transferallylierung.

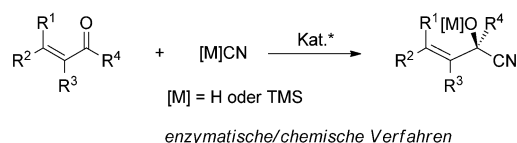


Schema 42. Addition von Allylhalogeniden und -cyaniden an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

wiesen (Schema 42). Diese asymmetrischen Methoden wurden bereits zuvor in der Literatur zusammengefasst^[119] und werden daher in diesem Aufsatz nicht im Detail behandelt.

3.1.1.7. Addition von Cyanid

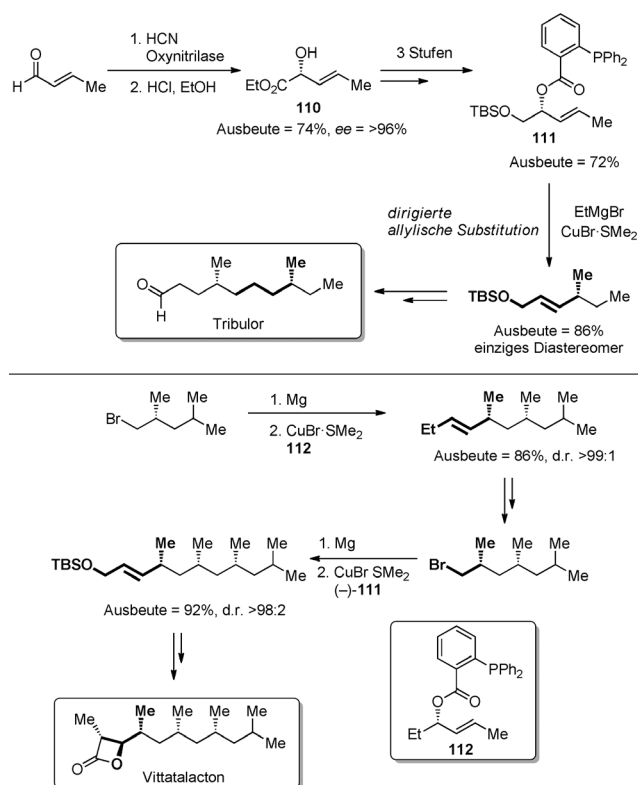
Die 1,2-Addition von Cyanid an Carbonylverbindungen führt zur Bildung von Cyanhydrinen, welche ihrerseits vielseitige Bausteine darstellen, die eine Vielzahl von Folge-transformationen eingehen können. Unter der Vielzahl an verschiedenen Methoden, diese Verbindungen in enantiomerenreiner Form zu erhalten, sind einige hoch effizient für die Synthese von Allylcyanhydrinen ausgehend von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Die unterschiedlichsten Cyanidquellen, einschließlich HCN, TMS-CN und EtOCOCN, wurden für diese Transformation verwendet (Schema 43). Sowohl enzymatisch als auch chemisch katalysierte Zugänge wurden untersucht und sind in vielen Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[127]



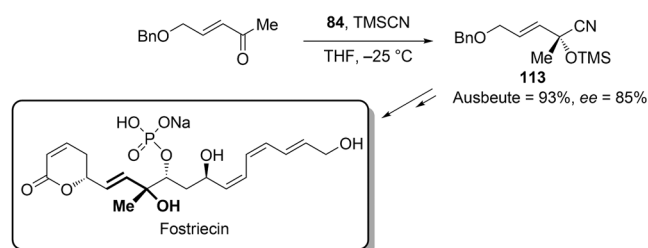
Schema 43. 1,2-Addition von [M]CN an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Die Gruppe von Breit synthetisierte Allylalkohol **110** über eine Oxynitrilase-katalysierte, hoch enantioselektive Addition von HCN an Crotonaldehyd, gefolgt von einer Umwandlung des Nitrils in einen Ethylester (Schema 44).^[128] Nach Reduktion, Schützen des primären Alkohols und Steglich-Veresterung mit *ortho*-Diphenylphosphinobenzoesäure wurde der Allylester **111** in guter Ausbeute (72 %) erhalten. Dieser wurde als zentraler Baustein für den stereospezifischen Aufbau wichtiger Strukturmodule von Polyketiden, wie z. B. in Tribulor und in Vittatalacton, mittels der *o*-DPPB-dirigierten allylischen Substitution mit Grignard-abgeleiteten Organokupfer-Reagentien verwendet (Schema 44).^[128,129]

Shibasaki et al. berichteten über eine formale Totalsynthese von Fostriecin mittels einer Titan-katalysierten Cyanosilylierung von Ketonen (Schema 45).^[130] Der tertiäre α -Cyanallylalkohol **113** wurde mit dem Titankomplex des von D-Glucose abgeleiteten Liganden **84** hergestellt. Der Hauptvorteil dieses Katalysatorsystems ist, dass die Reaktion im 50-g-Maßstab durchgeführt und **84** ohne Einbuße an Aktivi-



Schema 44. Enzymkatalysierte Addition von HCN an Crotonaldehyd.

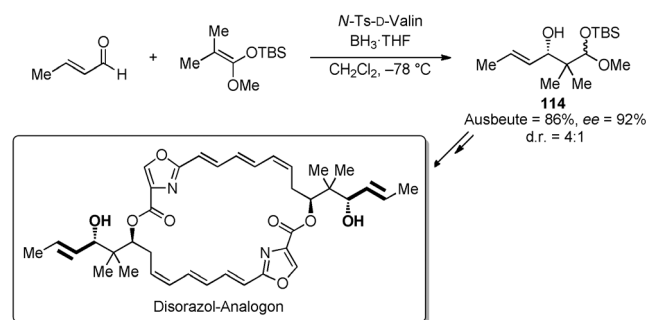


Schema 45. Totalsynthese von Fostriecin durch Titan-katalysierte Addition von TMS-CN.

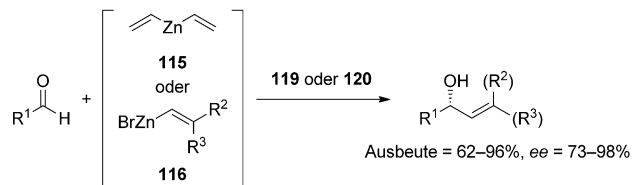
tät mittels Gelsäulenchromatographie zurückgewonnen und mehrmals verwendet werden kann.

3.1.1.8. Aldolreaktionen

Asymmetrische Aldolreaktionen können auch als 1,2-Addition von Nucleophilen an Carbonylverbindungen aufgefasst werden. Viele Übersichtsartikel wurden zu diesem Themengebiet veröffentlicht,^[131] weswegen diese Reaktionen hier nicht im Detail besprochen werden. Als ein Beispiel haben Kalesse et al. kürzlich eine Kiyooka-Aldolreaktion zum Aufbau des sekundären Allylalkohols **114** beschrieben. Es handelt sich hierbei um ein Intermediat in der Totalsynthese von Disorazol-Analoga, einer Klasse von Polyketiden, die Antikrebsaktivität gegen eine Vielzahl von umgewandelten Zelllinien aufweist (Schema 46).^[132]

**Schema 46.** Totalsynthese eines Disorazol-Analogons.

zink-Spezies **115** oder **116** an aliphatische und aromatische Aldehyde, katalysiert durch chirale Aminoalkohol-Derivate **119** oder **120** (Abbildung 4, Schema 47).^[133, 134]

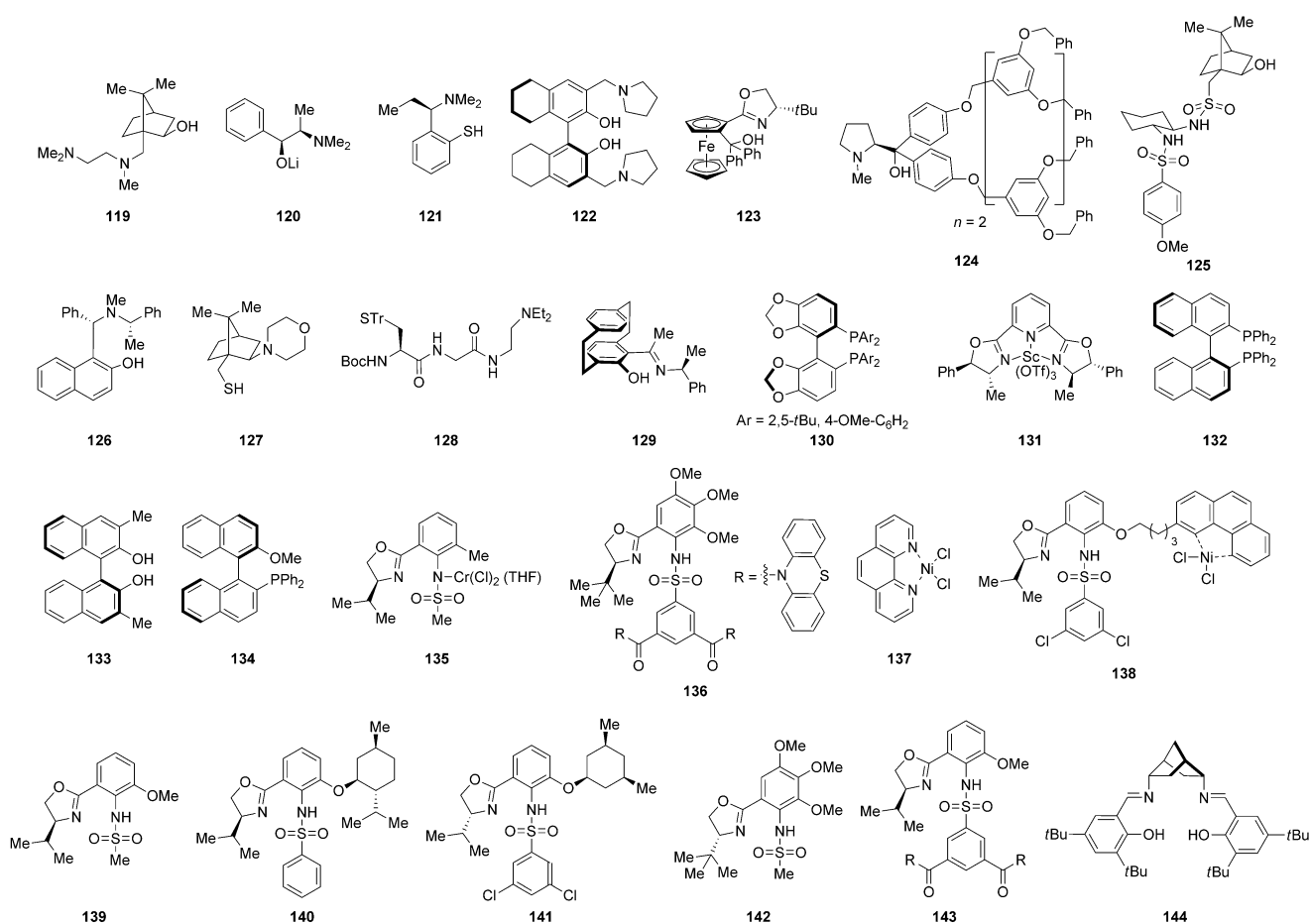
**Schema 47.** Oppolzers asymmetrische Addition von Vinylzink-Derivaten an Aldehyde.

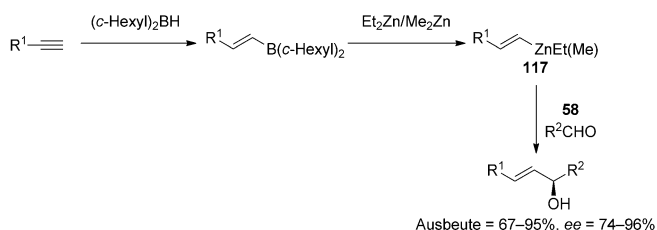
3.1.2. 1,2-Additionen von Vinylmetall-Reagentien an Aldehyde und Ketone

3.1.2.1. 1,2-Additionen von Vinylzink-Reagentien

Die asymmetrische Addition von Vinylmetall-Reagentien an Carbonylverbindungen stellt eine allgemeine Methode für die Synthese chiraler Allylalkohole dar (Abbildung 4). In der Tat führen solche Reaktionen, unabhängig von der Art des verwendeten Aldehyds oder Ketons, zu sekundären oder tertiären Allylalkoholen. Oppolzer veröffentlichte die ersten Ergebnisse auf diesem Gebiet mit der Addition der Vinyl-

Im Jahr 1992 beschrieb Oppolzer die asymmetrische Addition gemischter Alkenyl-Alkyl-Zinkreagentien **117** an Aldehyde mit dem ausschließlichen Transfer der Alkenylgruppe.^[135] Solche Zink-Reagentien werden mittels eines effizienten Protokolls bestehend aus Alkinhydroborierung mit Dicyclohexylboran, gefolgt von Transmetallierung des resultierenden (*E*)-1-Alkenylborans mit Et₂Zn oder Me₂Zn gebildet (Schema 48). Gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse konnten für die Addition dieser Zink-Reagen-

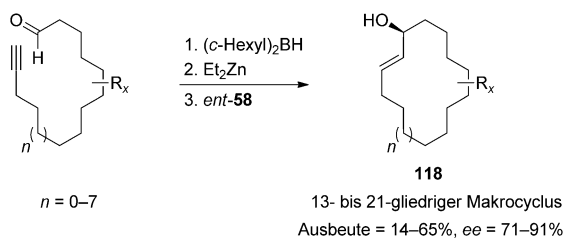
**Abbildung 4.** Chirale Liganden und Metallkomplexe für die Addition von Vinyl-Metall-Spezies an Carbonylverbindungen.



Schema 48. Oppolzers Vinylierung von Aldehyden.

tien an unterschiedliche Aldehyde mittels Noyori's Ligand (–)-DAIB **58** erhalten werden (Abbildung 3).

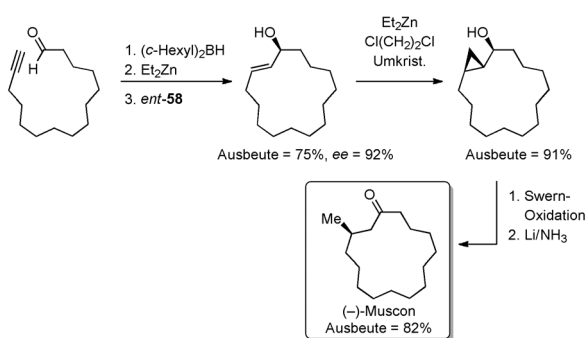
Später setzte Oppolzer diese Methode für die Synthese der makrocyclischen Allylalkohole **118** ausgehend von ω -Alkinalen ein (Schema 49).^[136] Obwohl die Ausbeuten der 13-



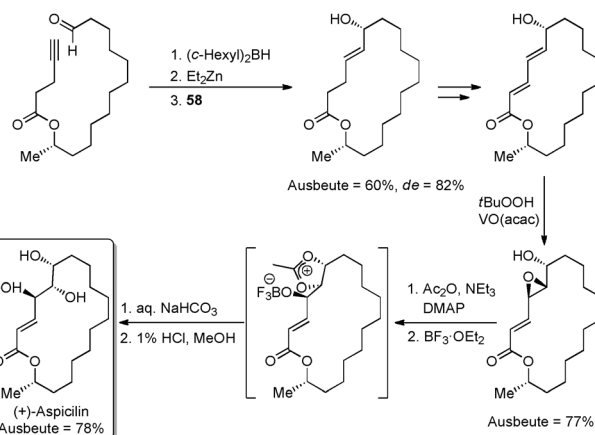
Schema 49. Macrocyclisierung durch Oppolzers Vinylierung von Aldehyden.

bis 21-gliedrigen Makrocyclen manchmal niedrig waren, konnten unter Verwendung von (+)-DAIB (*ent*-**58**, Abbildung 3), mit Ausnahme der 13-gliedrigen Ringe, sehr hohe Enantiomerenüberschüsse ($\geq 90\%$) erzielt werden. Die Nützlichkeit dieser asymmetrischen intramolekularen 1,2-Addition konnte mit den Synthesen von (–)-Muscon^[137] (Schema 50) und (+)-Aspicilin^[138] (Schema 51) bewiesen werden, bei denen die gebildeten Allylalkohole mittels diastereoselektiver Cyclopropanierung bzw. Epoxidierung zu den gewünschten Naturstoffen umgesetzt wurden.

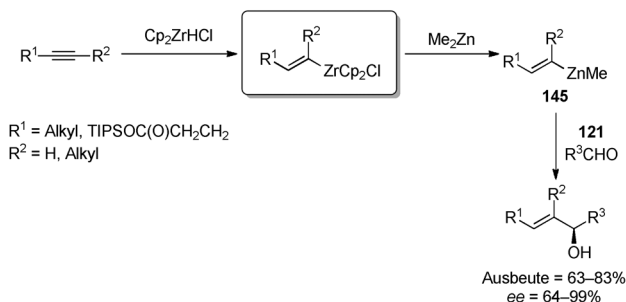
Im Jahr 1998 beschrieben Wipf et al. ein neues Verfahren, das sich der Hydrozirconierung anstelle der Hydroborierung zur Herstellung der Alkenylalkyl-Zinkreagentien **145** bedient (Schema 52).^[139,140] Die katalytische asymmetrische Addition dieser Reagentien an Aldehyde mittels van Kotens Amin



Schema 50. Totalsynthese von (–)-Muscon.



Schema 51. Totalsynthese von (+)-Aspicilin.



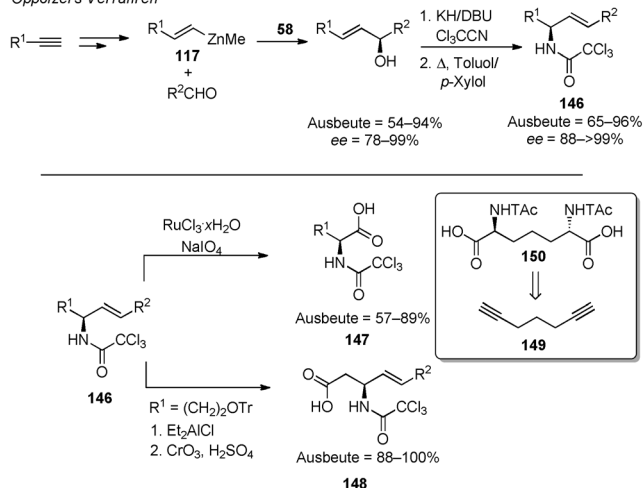
Schema 52. Addition von Vinylzink-Reagentien, hergestellt mit dem Verfahren von Wipf.

121^[141] (Abbildung 4) lieferte Allylalkohole, die sich von terminalen und internen Alkinen ableiten (Schema 52).

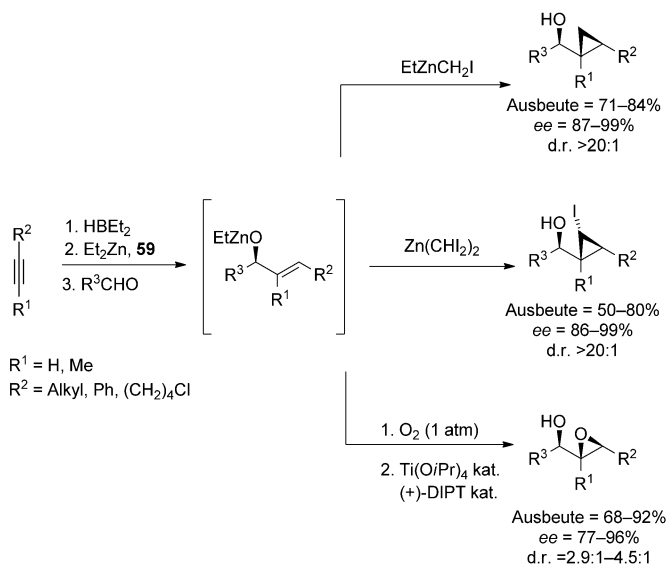
Walsh et al. verwendeten Nuygens Liganden (–)-MIB **58** (Abbildung 3), um die Addition einer großen Bandbreite gemischter Alkenylalkyl-Zinkreagentien **117** an Aldehyde zu katalysieren.^[142,143] Die Allylalkohole konnten in die Allylamine **146** mittels der Overman-Umlagerung überführt werden. Diese Allylamine wiederum konnten weiter zu α -Aminosäuren **147**^[142] und γ -ungesättigten β -Aminosäuren **148**^[143] umgesetzt werden (Schema 53). Bei der Verwendung von Bisalkin **149** wurde die α,α -Diaminodisäure **150** erhalten; bestimmte verwandte Moleküle spielen eine entscheidende Rolle in der bakteriellen Biosynthese von α -Aminosäuren (Schema 53).^[142]

Wie bereits zuvor beschrieben (Schema 32), entwickelten Walsh et al. ein Eintopfverfahren zur Cyclopropanierung,^[98a] Iodcyclopropanierung^[98b] und Epoxidierung^[144a] von Allylalkoxiden, hervorgegangen aus der Organozink-Addition an Aldehyde (Schema 54). Während sehr hohe Selektivitäten bei den Iodcyclopropanierungsreaktionen erzielt werden konnten, waren die Diastereoselektivitäten der Epoxidierungsreaktionen nur moderat. Allerdings ermöglichte die Verwendung der Divinylzink-Reagentien **151** als Nucleophile die Bildung der Epoxyalkohole **152** mit exzellenter Diastereoselektivität (Schema 55).^[98c] Von Walsh wurden auch verwandte, hoch stereoselektive Eintopfverfahren zur Herstellung von *syn*-Vinylcyclopropylalkoholen und *anti*-Cyclopropylalkoholen entwickelt.^[144b]

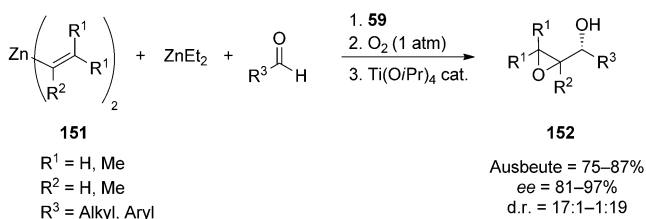
Oppolzers Verfahren



Schema 53. Vinylierung von Aldehyden und Anwendung in der Synthese von α -Aminosäuren und γ -ungesättigten β -Aminosäuren. TAc = Trichloracetyl.



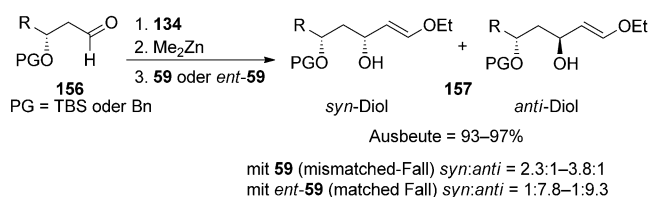
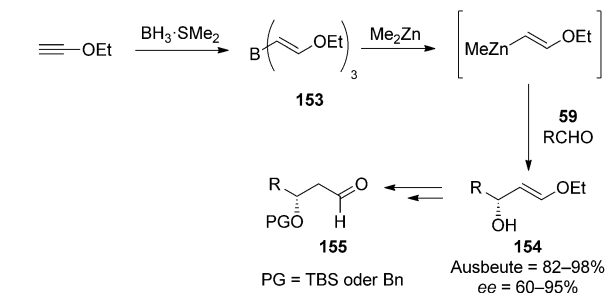
Schema 54. Asymmetrische Eintopfsequenz aus Vinylierung–Cyclopropanierung/Halocyclopropanierung/Epoxidierung.



Schema 55. Eintopfsequenz aus Addition/Epoxidierung.

Walsh berichtete auch über die Bildung enantiomerenangereicherter β -Hydroxyaldehyde bei der Addition von Ethoxyvinylzink-Reagentien an Aldehyde – einer Alternative zur asymmetrischen Aldolreaktion.^[145] Unter Verwendung von lediglich 0.4 Äquiv. **153**, zur Generierung der Vinylzink-

Spezies, und **59** konnten β -Hydroxyenolether **154** mit moderaten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen und mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 56). Die entsprechenden β -Hydroxyaldehyde **155** sind in einem zwei-



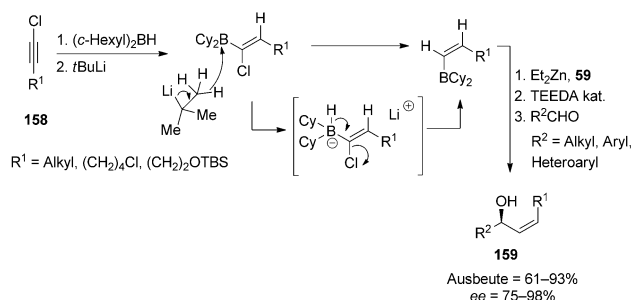
Schema 56. Synthese von β -Hydroxyaldehyden und β,δ -Dihydroxyenolethern.

stufigen Verfahren bestehend aus Schützung des Alkohols und Enoletherhydrolyse mit $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ und KI zugänglich. Die Methode wurde für die diastereoselektive Synthese von 1,3-Diolen, wichtigen Bausteinen in den Totalsynthesen vieler Naturstoffe, verwendet (Schema 56). Unter Verwendung von **59** (mismatched-Katalysator) konnten die *syn*-Dirole **157** mit moderaten Selektivitäten, wenngleich mit sehr guten Ausbeuten, erhalten werden. Die matched-Kombination hingegen ergab mit *ent-59* einen hohen d.r. des *anti*-Diols **157**. Diese β,δ -Dihydroxyenolether könnten prinzipiell zum Aufbau von 1,3-Polyolen verwendet werden.

Ausgehend von 1-Chlor-1-alkinen **158** haben Walsh et al. den ersten allgemeinen Zugang zur Herstellung enantiomerenangereicherter (*Z*)-Allylalkohole entwickelt.^[146] Hydroborierung von **158**, gefolgt von Reaktion mit *t*BuLi und Transmetallierung mit Diethylzink, generiert (*Z*)-disubstituierte Vinylzink-Intermediate, die mit Aldehyden zu enantiomerenangereicherten (*Z*)-Allylalkoholen **159** reagieren. TEEDA (Tetraethylethyldiamin) wird verwendet, um LiCl zu chelatisieren, welches sonst die schnelle 1,2-Addition fördert und dadurch zu racemischen Produkten führt (Schema 57).

Diese Methode wurde, wie zuvor, mit einem Epoxidierungsverfahren zur Eintopfsequenz der Epoxyalkohole **160–163** in moderaten Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten kombiniert (Abbildung 5).^[146]

Die Gruppe von Walsh hat intensiv den Zugang zu tertiären Allylalkoholen über die Vinylierung von Ketonen untersucht. Mittels **68** (Abbildung 3) und katalytischer Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ konnten Vinylzink-Derivate, die mit der von Wipf entwickelten Methode hergestellt worden waren (siehe



Schema 57. Zugang zu enantiomerenangereicherten (Z)-Allylalkoholen.

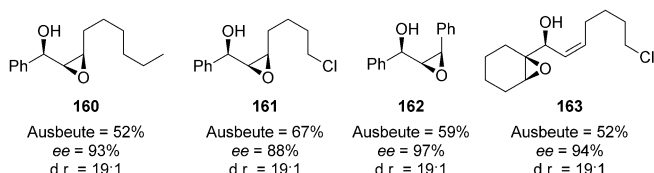
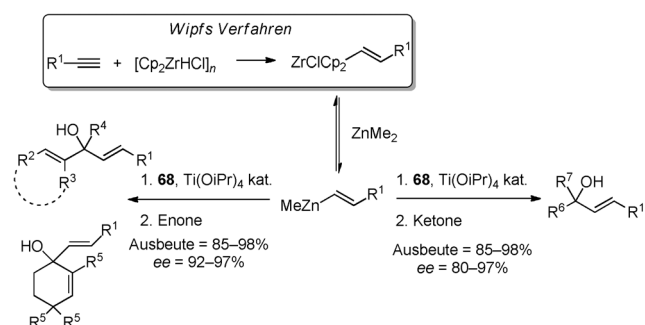


Abbildung 5. Epoxyalkohole erhalten durch die Epoxidierung von (Z)-Allylalkoxiden.

Schema 52), sowohl an verschiedenste Ketone (aromatische und aliphatische) als auch an cyclische und acyclische Enone addiert werden. Dabei entstanden wertvolle enantiomerenangereicherte tertiäre Allylalkohole in exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (Schema 58).^[147,148]

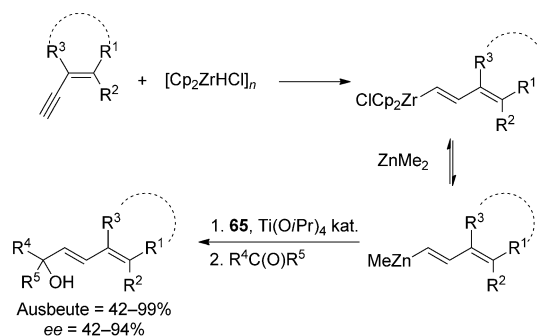


Schema 58. Addition von Vinylzink-Reagentien an Ketone und Enone.

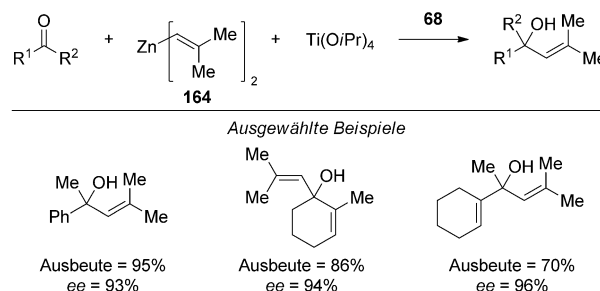
Dieses Katalysatorsystem erwies sich als effizient in der Dienenlyierung von Ketonen mit 1-En-3-inen als Ausgangsmaterialien (Schema 59).^[148]

Um enantiomerenangereicherte, trisubstituierte, tertiäre Allylalkohol zu erhalten, was mittels der Hydrozirconierung von Alkinen nicht möglich ist, verwendeten Walsh et al. das Divinylzink-Reagens **164** (Schema 60).^[148]

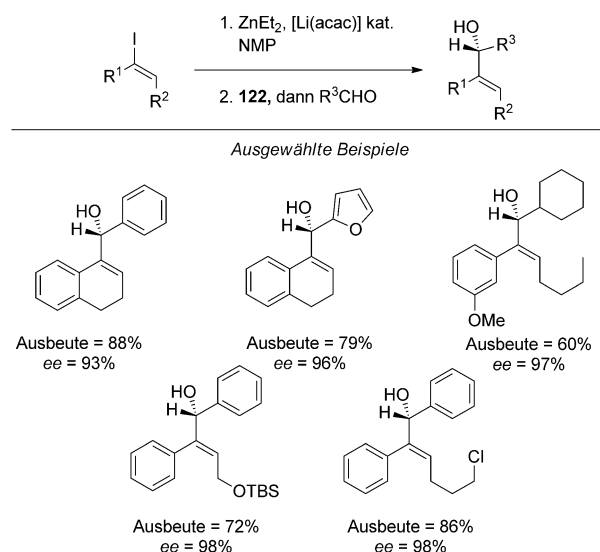
Kürzlich haben Pu et al. die In-situ-Herstellung von Vinylzink-Reagentien durch die Reaktion von Vinyljodiden mit Diethylzink beschrieben (Schema 61). In Gegenwart des Liganden **122** (Abbildung 4) als Promotor konnten diese Reagentien an Aldehyde addiert werden, wodurch eine große Bandbreite sekundärer Allylalkohole in guten Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten zugänglich wurde.^[149] Die Methode ermöglicht die Herstellung von Allylalkoholen, die oft mittels der früheren Methoden, wie z.B. der Hydrobo-



Schema 59. Dienenlyierung von Ketonen.



Schema 60. Addition von Divinylzink an Ketone und Enone.



Schema 61. Vinylierung von Aldehyden mit Vinyljodiden.

rierung (Oppolzers Methode) oder der Hydrozirconierung (Wipfs Methode), nicht zugänglich waren.

Bolm^[150] und Zhao^[151] haben Alkenylboronsäuren und Alkenylboronate in 1,2-Additionen verwendet. In Anwesenheit von Diethylzink und **123** bzw. **124** als Beschleuniger konnte eine Vielzahl sekundärer Allylalkohole in moderaten Ausbeuten, aber hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden.

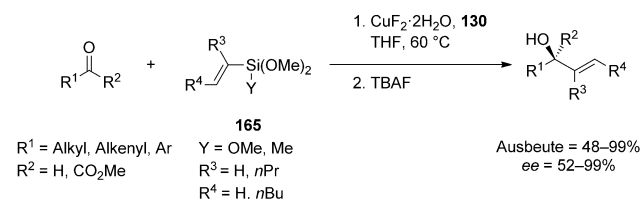
Yus,^[87] Chan,^[152] Uang,^[153] Seto^[154] und Bräse^[155] haben ebenso zur Entwicklung der Addition von Vinylzink-Reagentien an Aldehyde mittels **125**, **126**, **127**, **128** oder **129** bei-

getragen. In allen Fällen wurden die Vinylzink-Reagentien nach der Methode von Oppolzer dargestellt.

3.1.2.2. 1,2-Additionen von Vinylsilan-Reagentien

In diesem Abschnitt werden auch Methoden diskutiert, die eine In-situ-Transmetallierung der Ausgangs-Vinylsilane beinhalten.

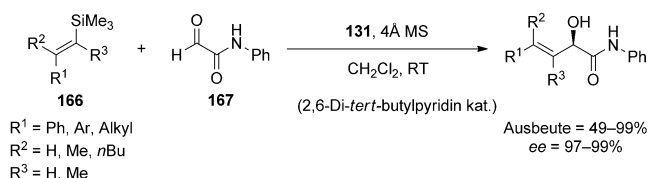
Shibasaki und Kanai et al. haben ein effizientes Katalysatorsystem für die enantioselektive, intermolekulare Addition von Vinylsilan-Reagentien **165** an Carbonylverbindungen entwickelt (Schema 62).^[156] In Anwesenheit von



Schema 62. Kupfer-katalysierte Addition von Vinylsilan-Reagentien an Carbonylverbindungen.

$\text{CuF}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und dem chiralen SEGPHOS-Derivat **130** (Abbildung 4) konnten verschiedenste Aldehyde, einschließlich enolisierbarer, aliphatischer Aldehyde, in die entsprechenden sekundären Allylalkohole in hohen Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten umgesetzt werden. Die Reaktion läuft auch mit internen Alkenylsilanen ($R^3 = n\text{Pr}$), allerdings in schlechter Ausbeute und Enantioselektivität (Ausbeute = 48 %, $ee = 52\%$) und chemoselektiv mit aktivierten aromatischen Ketonen ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) ab.

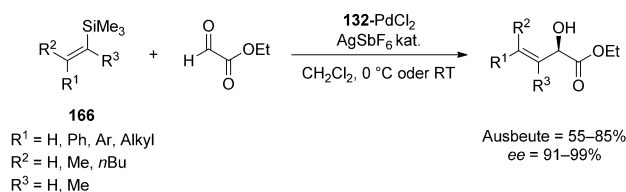
Evans et al. verwendeten den Sc^{III} -pybox-Komplex **131**, um die direkte Addition der substituierten Vinylsilane **166** an Glyoxamid **167** zu katalysieren (Schema 63).^[157] Verschie-



Schema 63. Scandium-katalysierte Addition von Vinylsilan-Reagentien an Glyoxamid.

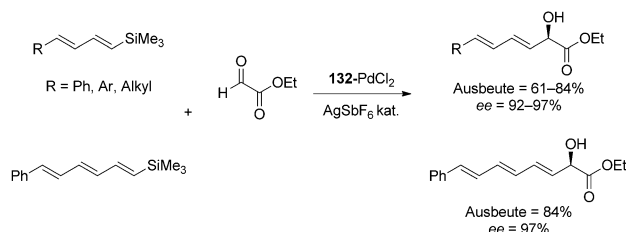
denste 2-substituierte und 2,2-disubstituierte Vinylsilane wurden erfolgreich mit exzellentem Enantiomerenüberschuss addiert. Bei den 2,2-Dialkyl-substituierten Vinylsilanen war eine katalytische Menge an Base (3.5 Mol-%) nötig, um die Produktisomerisierung zu den entsprechenden Homoallylalkoholen zu unterbinden. Das interne Vinylsilan (R^1 , R^2 , $R^3 = \text{Me}$) erwies sich ebenso als zufriedenstellender Kuppelpartner, und ein (*Z*)-Allylalkohol wurde ausgehend von (*Z*)-2-*n*-Butylvinylsilan (R^1 , $R^3 = \text{H}$, $R^2 = n\text{Bu}$) erhalten. Interessanterweise ergab das (*Z*)-Phenylvinylsilan (R^1 , $R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$) nur den (*E*)-Allylalkohol.

Im Jahr 2009 berichteten Mikami et al. über eine enantioselektive Alkenylierung von Ethylglyoxylat mit den Vinylsilanen **166** mit einem kationischen Palladium-BINAP-Katalysator (Abbildung 4, Schema 64).^[158] Im Gegensatz zu



Schema 64. Palladium-katalysierte Addition von Vinylsilan-Reagentien an Ethylglyoxylat.

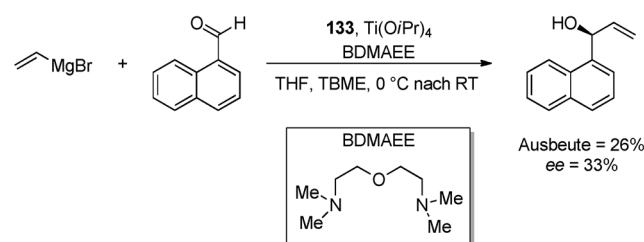
dem von Evans entwickelten System (Schema 63) ergab (*Z*)-Phenylvinylsilan den entsprechenden Allylalkohol mit einem sehr guten *Z/E*-Verhältnis (96:4). Die Methode ließ sich auch für die Dienenlyerung und Trienenlyerung von Ethylglyoxylat anwenden. Die entsprechenden Allylalkohol-Derivate wurden in allen Fällen in hohen Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten (Schema 65).



Schema 65. Palladium-katalysierte Dienenlyerung und Trienenlyerung von Ethylglyoxylat.

3.1.2.3. 1,2-Additionen von Vinyl-Grignard-Reagentien

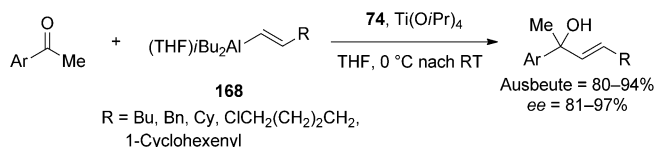
Es gibt nur einen einzigen Bericht einer enantioselektiven Addition von Vinyl-Grignard-Reagentien an Carbonylverbindungen. Da et al. beschrieben die Addition von Vinylmagnesiumbromid an 1-Naphthaldehyd in Gegenwart von **133** (Abbildung 4), stöchiometrisch $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und Bis(2-dimethylaminoethyl)ether (BDMAEE), um das Grignard-Reagens zu deaktivieren (Schema 66).^[105] Allerdings konnte der Allylalkohol nur in sehr niedriger Ausbeute und mit geringem Enantiomerenüberschuss erhalten werden.



Schema 66. Enantioselektive Addition von Vinyl-Grignard-Reagentien an 1-Naphthaldehyd.

3.1.2.4. 1,2-Additionen von Vinylaluminium-Reagentien

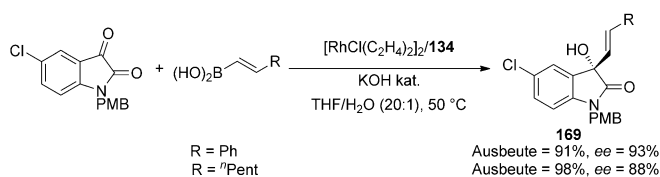
Gau et al. verwendeten das effiziente Katalysatorsystem (S)-BINOL/Ti(OiPr)₄, das bereits früher für die Addition von Arylaluminium-Reagentien an α,β -ungesättigte Aldehyde (Schema 35) eingesetzt worden war, um die Addition einer Vielzahl von Vinylaluminium-Reagentien an Acetophenon-Derivate wirksam zu katalysieren und damit tertiäre Allylalkohole in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu erhalten (Schema 67).^[159]



Schema 67. Addition von Vinylaluminium-Reagentien an Ketone.

3.1.2.5. 1,2-Additionen von Vinylbor-Reagentien

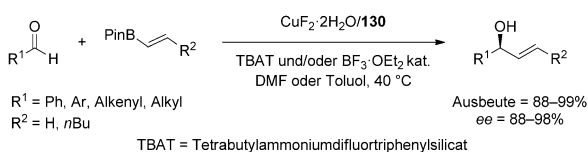
Im Jahr 2006 beschrieben Hayashi et al. eine Rhodium-katalysierte direkte Addition von Alkenylboronsäuren an Isatine unter Verwendung des chiralen Phosphinliganden **134** (Abbildung 4).^[160] Strukturell interessante 3-Alkenyl-3-hydroxy-2-oxindole **169** konnten so in hohen Ausbeuten und Selektivitäten hergestellt werden (Schema 68).



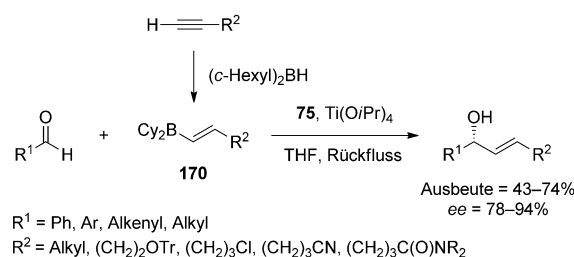
Schema 68. Rhodium-katalysierte direkte asymmetrische Addition von Alkenylboronsäuren an Isatine.

Im selben Jahr berichteten Kanai und Shibasaki et al. über eine hoch effiziente Kupfer-katalysierte direkte Addition von Alkenylboronaten an ein breites Spektrum von Aldehyden mithilfe des chiralen Phosphins **130** (Abbildung 4, Schema 69).^[161]

Kürzlich verwendeten Harada et al. das BINOL-Derivat **75** (Abbildung 3) in Gegenwart von Ti(OiPr)₄, um die Addition der in situ hergestellten 1-Alkenylbor-Reagentien **170** an Aldehyde zu katalysieren (Schema 70).^[162] Eine Vielzahl funktioneller Gruppen wurde toleriert, einschließlich Nitrilen



Schema 69. Kupfer-katalysierte, asymmetrische Additionen von Alkenylboronaten an Aldehyde. Pin = Pinakolato.



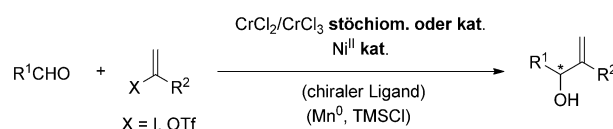
Schema 70. Asymmetrische, direkte Addition von Alkenylbor-Reagentien an Aldehyde.

und Amidinen. Die entsprechenden sekundären Allylalkohole wurden mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten.

3.1.2.6. 1,2-Additionen von Vinylchrom-Reagentien (Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion)

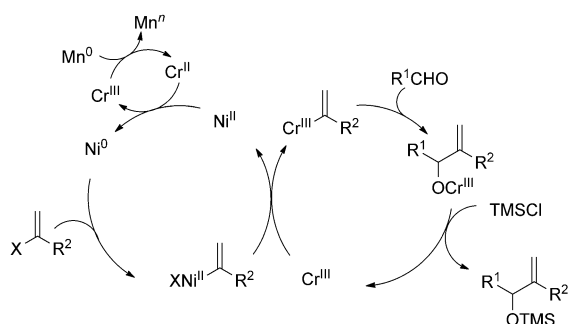
Nur asymmetrisch-katalytische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktionen werden in diesem Abschnitt behandelt.

Unter der Nozaki-Hiyama-Kishi(NHK)-Reaktion versteht man die 1,2-Addition von Organochrom-Reagentien, gebildet ausgehend von Aryl-, Allyl-, Vinyl-, Alkyl-, Propargyl- und Alkenylhalogeniden oder -sulfonaten, an Aldehyde.^[163] Additionen von Vinylchrom-Reagentien generieren so Allylalkohole. Takai, Hiyama, Nozaki und Mitarbeiter beschrieben erstmals die CrCl₂-vermittelte Addition von Alkenylhalogeniden.^[164] Es wurde später von Kishi^[165] und von Takai und Nozaki et al.^[166] gezeigt, dass diese Reaktion von einer katalytischen Menge an NiCl₂ beschleunigt wird (Schema 71). Es wurde angenommen, dass Alkenyliodide



Schema 71. Cr/Ni-katalysierte Nozaki-Hiyama-Kishi-Vinylierung von Aldehyden.

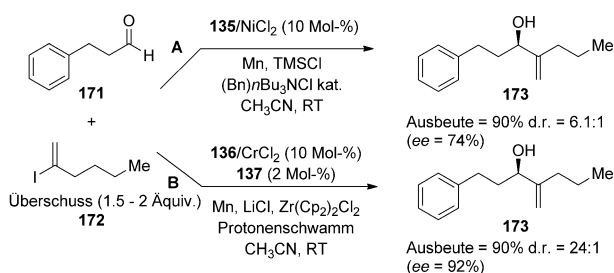
und -triflate von Ni⁰ unter Bildung von Alkenylnickel(II)-Intermediaten, welche vor der 1,2-Addition an den Aldehyd einer Transmetallierung unterliegen, aktiviert werden. Das größte Manko dieser Reaktion ist, dass sie überstöchiometrische Mengen an Chrom benötigt, was ihre präparative Nützlichkeit erheblich einschränkt. Im Jahr 1996 konnten Fürstner et al. diese Einschränkung durch die Entwicklung einer katalytischen Variante der NHK-Reaktion überwinden.^[167] Mittels Mn⁰ als ein Reduktionsmittel für Chrom und TMSCl, um das Chrom-Alkoxid-Intermediat zu dissoziieren, können die Chrom-Beladungen auf 15 Mol-% verringert werden (Schemata 71 und 72). Kürzlich untersuchten Klein und Berkessel mittels UV/Vis-Spektroskopie, elektrochemischer und spektroelektrochemischer Methoden im Detail die katalytische Rolle des Nickels und des Chroms in der Vinylierungsreaktion (Schema 72).^[168] Seit dem wegweisenden Bericht von Fürstner wurden von den Gruppen von Kishi und



Scheme 72. Vorgeschlagener Mechanismus der Cr/Ni-katalysierten Nozaki-Hiyama-Kishi-Vinylierung von Aldehyden.

Berkessel enantioselektive Cr/Ni-vermittelte Vinylierungsprozesse mittels chiraler Sulfonamide bzw. Liganden vom Salen-Typ (Abbildung 4) entwickelt.^[163b] Der große Vorteil dieser Cr/Ni-vermittelten Reaktion, im Vergleich zu den vorher in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden, ist die hohe Chemoselektivität der Organochrom-Reagentien für Aldehyde, wobei allerdings die Enantioselektivität des Prozesses oft niedrig ist (siehe unten).

Im Jahr 2002 beschrieben Kishi et al. eine von dem chiralen Chrom(III)-sulfonamid-Komplex **135** (Abbildung 4) und NiCl₂ katalysierte, enantioselektive Vinylierung von Dihydrozimtaldehyd mit Vinyljodid **172**.^[169] Allylalkohol **173** wurde in fast quantitativer Ausbeute isoliert, allerdings mit moderater Enantioselektivität (Schema 73, A). Später konnte



Scheme 73. Enantioselektive Cr/Ni-katalysierte Reaktion von Alkenylhalogeniden.

Kishi zeigen, dass die Art des Ni-Katalysators eine bedeutende Rolle bei dieser Vinylierungsreaktion spielt. Die Evaluierung verschiedener Ni^{II}-Quellen in Kombination mit dem von **136** abgeleiteten, chiralen Chrom-Komplex für die Kupplung zwischen **171** und **172** ergab die besten Ergebnisse in Bezug auf Umsatz und Enantiomerenüberschuss bei Einsatz des Nickel(II)-Komplexes **137** (Abbildung 4). Der Allylalkohol wurde mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss erhalten.^[170] Hier wurde Zr(Cp)₂Cl₂ anstelle von TMSCl verwendet, um das Chromalkoxid zu dissoziieren (Schema 73, B). Die Verwendung des Liganden **138**, der Bindungsstellen für beide Metalle besitzt und sie dadurch in unmittelbare Nähe bringt, ermöglichte eine signifikante Verringerung sowohl der Menge an verwendetem Chrom (1–2 Mol-%) als auch des molaren Verhältnisses der Kupplungspartner (**171**/**172** 1:1 bis 1:1.1).^[171]

Über die letzte Dekade wurden effektive, strukturell unterschiedliche, chirale Sulfonamidliganden (**139–143**, Abbildung 4) für die selektive Synthese chiraler Allylalkohole über Cr/Ni-vermittelte Addition von Alkenyliodiden an Aldehyde entwickelt.^[172] Die große Effizienz dieser neuen Liganden wurde in der Totalsynthese einer Vielzahl herausfordernder Naturstoffe und Intermediate,^[173] wie z. B. der Bausteine von E7389 und von Halichondrin B/C^[174] (Abbildung 6, Schema-

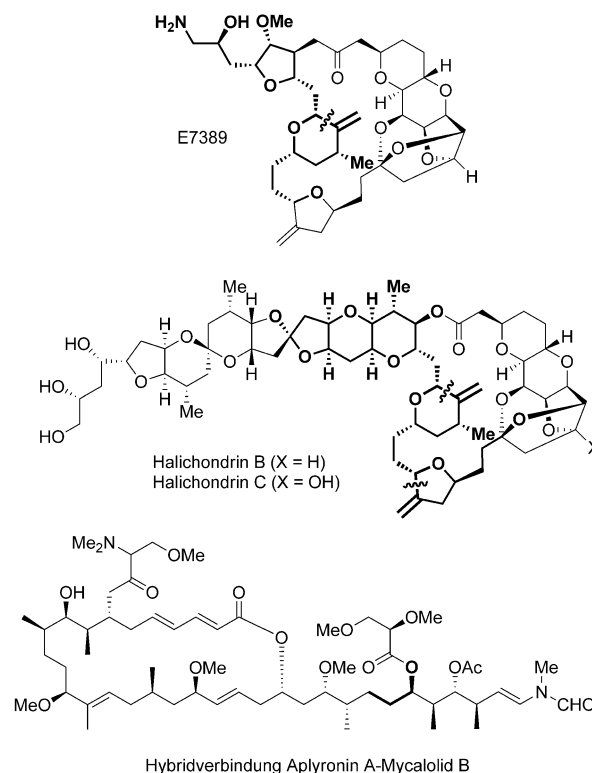
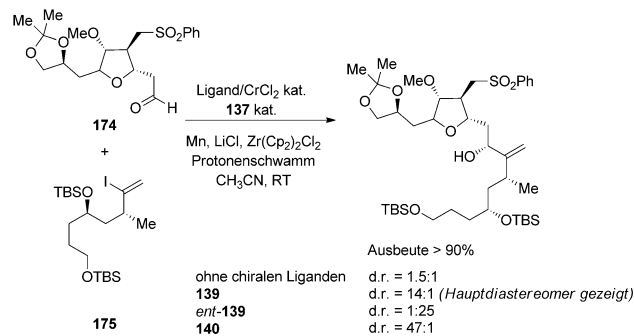
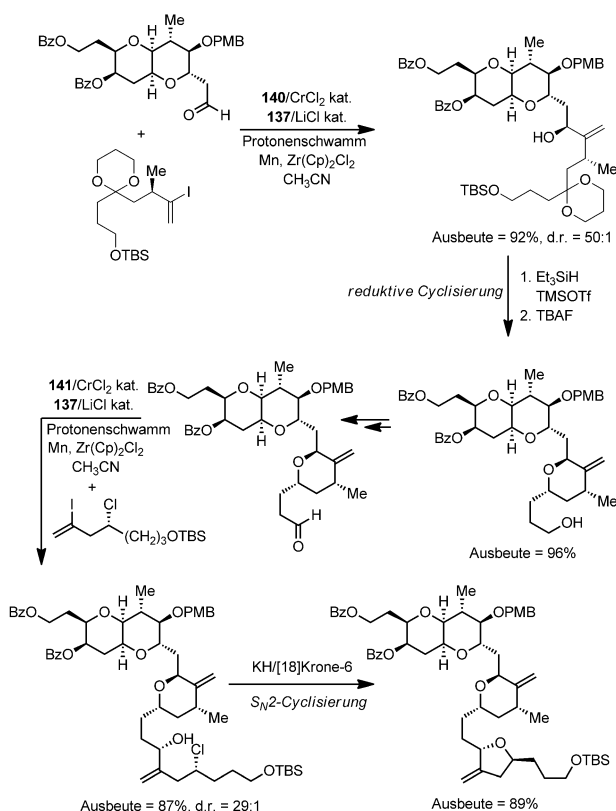


Abbildung 6. Strukturen von Halichondrin B/C und der Hybridverbindung Aplyronin A–Mycaloid B.

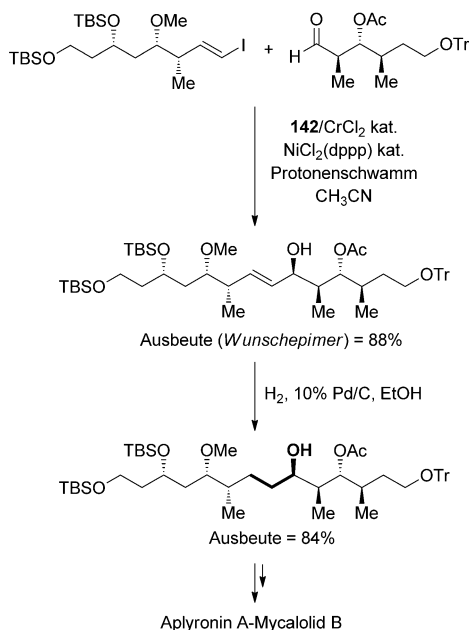
ta 74 und 75) und der Hybridverbindung Aplyronin A–Mycaloid B^[175] (Abbildung 6, Schema 76), unter Beweis gestellt. Die in Schema 74 gezeigte Kupplung zwischen **174** und **175** zeigt, dass die chiralen Chromkatalysatoren **139** und **140** (Abbildung 4) die Selektivität signifikant verbessern oder



Scheme 74. Synthese des E7389-Bausteins C20–C35.



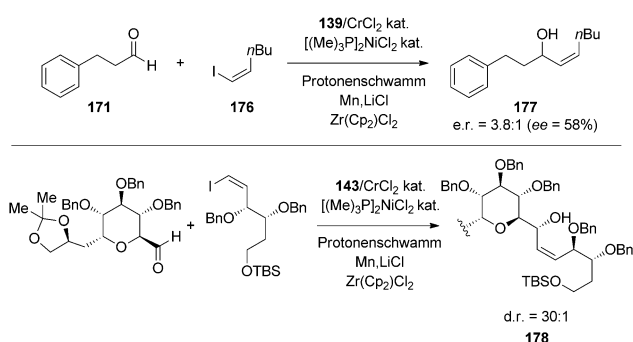
Schema 75. Synthese des Halichondrin-Bausteins C14–C38.



Schema 76. Totalsynthese der Hybridverbindung Aplyronin A–Mycaloid B.

die natürliche Selektivität der Substrate sogar übersteuern können.

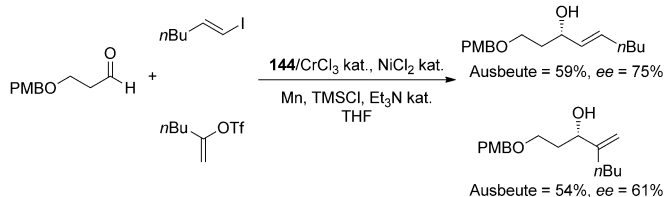
Kürzlich untersuchte Kishi den Einfluss der Ni^{II} -Quelle auf die Addition von (*Z*)-disubstituiertem Alkenyliodid **176** an **171** (Schema 77).^[176] Bei der Verwendung von



Schema 77. Synthese des Palytoxin-Bausteins C8–C24 durch Cr/Ni-katalysierte Addition von (*Z*)-Alkenyliodiden an Aldehyde.

$[(\text{Me})_3\text{P}]_2\text{NiCl}_2$ in Kombination mit dem chiralen Chromkomplex, abgeleitet von **139** (Abbildung 4), benötigt die Kupplung weniger als 2 h und lieferte den (*Z*)-Allylalkohol **177** mit vollständiger Erhaltung der Doppelbindungskonfiguration, allerdings mit moderater Enantioselektivität (Schema 77). Dahingegen ergab die matched-Kombination zwischen Substrat und chiralem Chromkomplex, abgeleitet von **143** (Abbildung 4), Allylalkohol **178**, einen Palytoxin-Baustein,^[177] mit sehr hoher Selektivität (Schema 77).

Parallel zu den Arbeiten von Kishi verwendeten Berkesel et al. von dem chiralen Salen-Liganden **144** in situ vorgeformte Chrom(II)-Komplexe (Abbildung 4).^[178] Allerdings waren die erzielten Enantiomerenüberschüsse relativ moderat (Schema 78). Dieses katalytische System wurde dann in

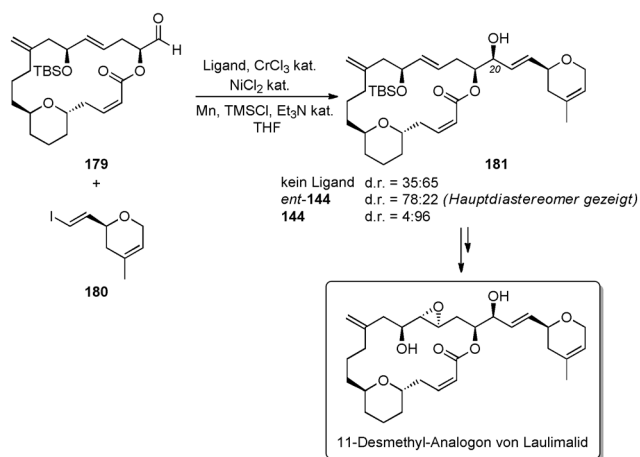


Schema 78. Enantioselective Cr/Ni-vermittelte Reaktion mit Alkenyl-halogenid und -triflat.

der Synthese von Desmethyl-Analoga von Laulimalid, welches nanomolare Aktivität gegen einige Krebszelllinien aufweist und daher eine interessante Leitstruktur zur Entwicklung von Antikrebsmitteln darstellt, eingesetzt (Schema 79).^[179] Mittels *ent*-**144** konnte die natürliche Selektivität der Reaktion zwischen **179** und **180** übersteuert und das gewünschte Epimer des Allylalkohols **181** in zufriedenstellender Diastereoselektivität (d.r. = 78:22) erhalten werden. Man beachte, dass im matched-Fall, mittels **144**, 20-*epi*-**181** mit exzellenter Diastereoselektivität (d.r. = 4:96) erhalten werden konnte.

3.1.3. 1,2-Additionen von Allenyl- und Propargyl-Metall-Reagenzien an Aldehyde

Yamamoto et al. entwickelten eine effiziente und allgemeine, direkte Methode zur Herstellung wertvoller enantiomerenangereicherter 1,3-Butadien-2-ylcarbinole **185** über



Scheme 79. Totalsynthese des 11-Desmethyl-Analogons von Laulimalid.

eine neuartige, regioselektive, von **182** katalysierte 1,2-Addition von Homoallenylbromid **184** an Aldehyde (Abbildung 7, Schema 80).^[180–182]

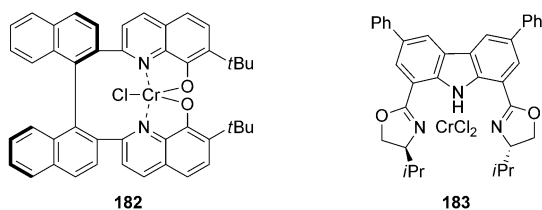
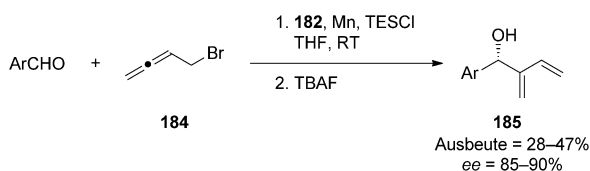
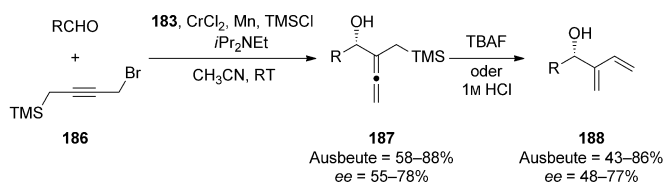


Abbildung 7. Chirale Katalysatoren für den stereoselektiven Zugang zu 1,3-Butadien-2-ylcarbinolen.



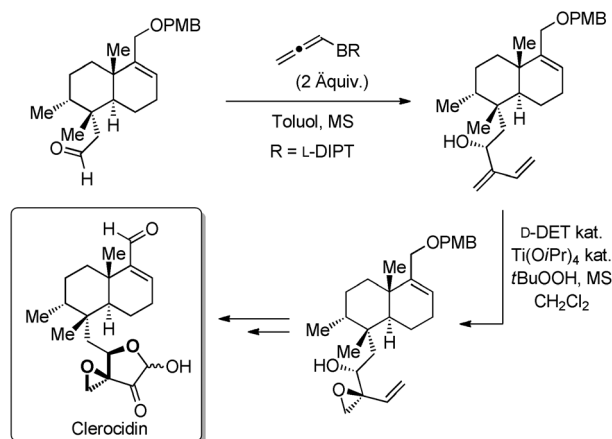
Scheme 80. 1,2-Addition von Homoallenylbromid an Aldehyde.

Connell et al. berichteten über eine Methode zur Herstellung enantiomerenangereicherter 1,3-Butadien-2-ylcarbinole **188** durch Desilylierung und Isomerisierung der Allenylalkohole **187**, ihrerseits wiederum zugänglich durch eine enantioselektive Nozaki-Hiyama-Allenylisierung^[183] von Aldehyden mittels 4-Brombut-2-ynyltrimethylsilan **186** (Abbildung 7, Schema 81). Allerdings waren sowohl die Ausbeuten als auch die Enantioselektivitäten nur moderat.^[184]



Scheme 81. 1,2-Addition von **186** an Aldehyde.

Browns Homoallenylborierung^[185] kann als Alternative zu Cr-vermittelten Reaktionen verwendet werden, wie am Beispiel der Totalsynthese von Clerocidin, einem antitumoraktiven Antibiotikum, gezeigt wurde (Schema 82).^[186] Allerdings wird eine überstöchiometrische Menge des chiralen Bor-Reagens benötigt.



Scheme 82. Totalsynthese von Clerocidin.

3.1.4. Alkylierende und reduktive Kupplungen

Der Zugang zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen über eine alkylierende oder reduktive Kupplung ist wegen der verbesserten Atomökonomie und der Minimierung von Metallsalz-haltigen Abfallprodukten eine attraktive Alternative zu Vinylierungsreaktionen, bei welchen die Vinylmetall-Spezies durch Hydrometallierung und/oder Transmetallierung gebildet wird. Erstmals entwickelt von Ojima,^[187] hat die reduktive Kupplung beträchtliches Interesse geweckt, meist unter Verwendung von Nickel- und Rhodium-basierten Katalysatoren.^[188] Allerdings konnte nur eine begrenzte Anzahl enantioselektiver Prozesse, mit einer strukturell diversen Auswahl chiraler Liganden, entwickelt werden (Abbildungen 3 und 8).

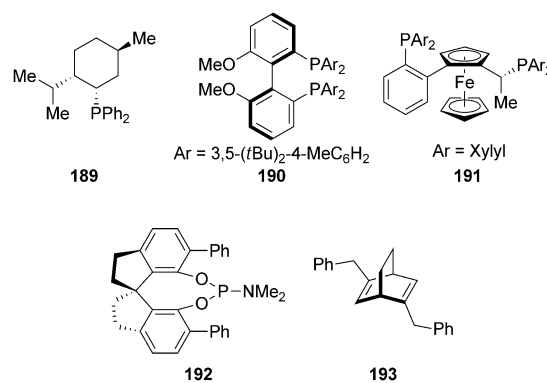
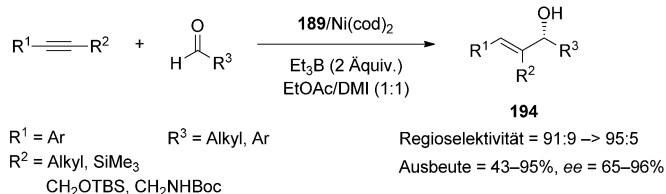


Abbildung 8. Chirale Liganden für die reduktive und alkylierende Kupplung.

Im Jahr 2003 verwendete Jamison das Phosphin **189** (Abbildung 8) als einen chiralen Ligand für die asymmetrische, regioselektive Nickel-katalysierte reduktive Kupplung von Alkinen und Aldehyden. Dieses Protokoll ermöglicht den Zugang zu trisubstituierten sekundären Allylalkoholen **194** mit moderaten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen und exzellenter Regioselektivität (Schema 83).^[189] Ein Manko dieser Methode ist allerdings die Tatsache, dass zwei Äquivalente von Triethylboran als abschließendes Reduktionsmittel benötigt werden.



Schema 83. Nickel-katalysierte reduktive Kupplung von Alkinen und Aldehyden.

Im Jahr 2006 berichtete Montgomery über eine hoch diastereoselektive, reduktive Kupplung zwischen α -Silyloxyaldehyden und Alkynylsilanen, katalysiert von einem N-heterocyclischen Carben-Nickelkomplex. Für verschiedene Aldehyde und Ketone konnten die wertvollen *anti*-1,2-Diole mit exzellenten Diastereomerenüberschüssen (> 98:2) erhalten werden.^[190]

Weitere atomökonomische Verfahren wurden von Krüsch und Mitarbeitern entwickelt. Die Durchführung der reduktiven Kupplung unter Hydrierungsbedingungen vermeidet hier die Verwendung Metall-basierter Reduktionsmittel und minimiert die Bildung von Abfallprodukten.^[191] Es wurden atomökonomische, Rhodium-katalysierte, asymmetrische, reduktive Kupplungen von 1,3-Diinen,^[192,193] 1,3-Eninen,^[194–196] und Acetylenen^[197] mit unterschiedlichen Carbonylverbindungen (Aldehyde, Glyoxal, Ethylglyoxal, α -Ketoester) entwickelt. Die erhaltenen, strukturell diversen Allylalkohole können weiter umgesetzt werden, z.B. durch Epoxidierung, Hydrierung oder Kreuzmetathese (Tabelle 4, Abbildung 8). Auch die intramolekulare reduktive Kupplung von acetylenischen Aldehyden wurde unter hydrierenden Bedingungen entwickelt und liefert cyclische Allylalkohole mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen.^[198]

Diese hydrierende C-C-Verknüpfungsstrategie wurde jüngst von Krüsch et al. in einer eleganten Totalsynthese von Bryostatin 7 angewendet.^[199] Die Rhodium-katalysierte reduktive Kupplung von Aldehyd **195** und Enin **196**, die **197** in guter Ausbeute und d.r. lieferte, wurde als zentraler Kupplungsschritt in der Synthese von Fragment **198** verwendet (Schema 84).

Im Vergleich zu reduktiven Kupplungen beinhalten alkylierende Kupplungen den Transfer einer Alkylgruppe anstelle eines Wasserstoffatoms. Der Vorteil der alkylierenden Kupplungen ist, dass tetrasubstituierte Allylalkohole direkt zugänglich sind. Zhou et al. verwendeten Dimethylzink als Alkylierungsmittel für intermolekulare, asymmetrische Nickel-katalysierte alkylierende Kupplungen von Alkinen und Al-

Tabelle 4: Reduktive Kupplung unter katalytischen Hydrierungsbedingungen.

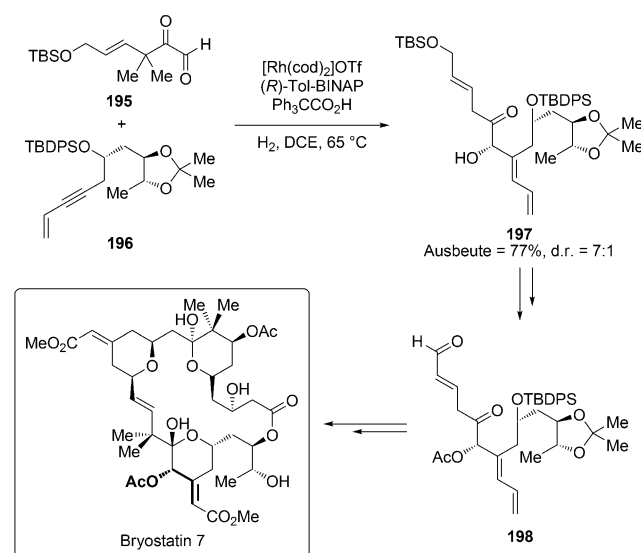
$$R^1 \equiv R^2 + R^3-C(=O)-R^4 \xrightarrow[\text{Additiv, H}_2]{[\text{Rh(cod)}_2\text{OTf}]_2, \text{Ligand (L)}} R^1-CH=CH-CH(R^3)-CH(OH)-R^4$$

$R^2 = \text{H, Alkyl, FG-Alkyl, Ar, TMS}$

| Lit. | R^1 | R^3 | R^4 | L | Ausb. [%] | ee [%] |
|-------|--------------------|-------|-------------------|---------------|------------------------|---------|
| [192] | | H | | 82 | 55–96 ^[a] | 89–99 |
| [193] | | H | | 190 | 71–84 ^[b,c] | 89–94 |
| [194] | | H | | 190 | 70–82 ^[b,d] | 86–97 |
| [195] | | Ar | | 191 | 73–98 ^[b,d] | 90–93 |
| [196] | | H | Ar _{Het} | 81/191 | 71–96 ^[b,d] | 90–> 99 |
| [197] | H = R ² | H | FG-Alkyl | 190 | 77,85 ^[d–f] | 89,88 |

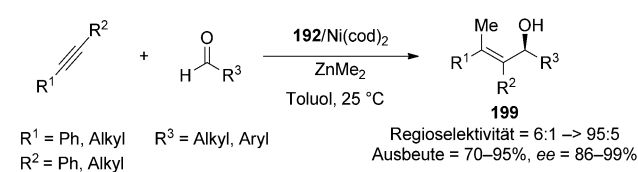
[a] Regioselektivität = 4:1 bis > 99:1. [b] Regioselektivität = > 99:1.

[c] R² = TMS. [d] In Gegenwart einer katalytischen Menge von Ph₃CCO₂H. [e] In Anwesenheit von 2 Äquiv. Na₂SO₄. [f] Disubstituierte (Z)-Allylalkohole wurden erhalten.



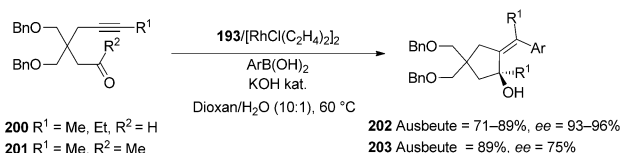
Schema 84. Reduktive Kupplung in der Totalsynthese von Bryostatin 7.

dehyden (Schema 85).^[200] Die Allylalkohole **199** wurden mit moderaten bis exzellenten Regioselektivitäten, aber durchwegs hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten. Hayashi



Schema 85. Intermolekulare Nickel-katalysierte alkylierende Kupplung.

et al. entwickelten ein intramolekulares arylierendes Kuppelungsverfahren und verwendeten dazu einen vom chiralen Dien **193** (Abbildung 8) abgeleiteten, chiralen Rhodium-Katalysator in Verbindung mit Arylboronsäuren (Schema 86).^[201] Eine Vielzahl von Inalen **200** und ein Inon **201** wurden in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden tetrasubstituierten cyclischen Allylalkoholen **202** und **203** umgesetzt.



Schema 86. Rhodium-katalysierte arylierende Cyclisierung.

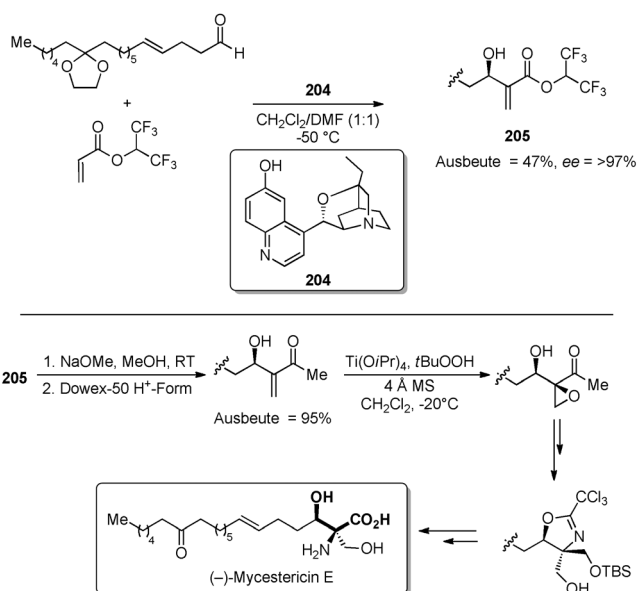
3.1.5. Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Die Morita-Baylis-Hillman(MBH)-Reaktion ist eine leistungsfähige atomökonomische C-C-Bindungsknüpfungsreaktion und hat seit den wegweisenden Publikationen von Morita, Baylis und Hillman enorme Beachtung gefunden.^[202] Diese Reaktion besteht aus der meist von tertiären Aminen oder Phosphinen katalysierten Kupplung eines Akzeptor-aktivierten Alkens mit einem Carbonyl-Elektrophil. Aldehyde und Ketone fanden breite Verwendung als Elektrophile und lieferten die entsprechenden sekundären bzw. tertiären Allylalkohole. Da alle MBH-Reaktionen von Carbonylverbindungen Allylalkohole ergeben, kann sie als eine allgemeine Methode zu deren Synthese angesehen werden. Eine ganze Reihe chiraler Katalysatoren, wie z.B. Cinchona-Alkaloid-Derivate,^[203] chirale DMAP-Analoga,^[204] BINOL-abgeleitete Brønsted-Säuren^[205] und Binaphthyl-basierte Amin-Thioharnstoffe,^[206] wurde zur Herstellung enantiomerenangereicherter Addukte verwendet (Schema 87). Da aller-



Schema 87. Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

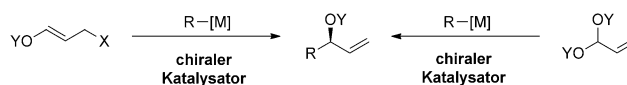
dings eine große Anzahl umfangreicher Übersichtsartikel veröffentlicht worden ist, die sich mit der Entwicklung der asymmetrischen MBH-Reaktion, der Fülle der entwickelten Liganden und der Anwendung in der organischen Synthese beschäftigen, soll diese Reaktion hier nicht im Detail besprochen werden.^[207] Ein illustratives Beispiel ist Hatakeyamas Totalsynthese von (–)-Mycestericin E, welche eine enantioselektive, Cinchona-Alkaloid-katalysierte MBH-Reaktion als Schlüsselschritt verwendet (Schema 88).^[208]



Schema 88. Totalsynthese von (–)-Mycestericin E.

3.2. Allylische Substitutionsreaktionen mit C-Nucleophilen

Die allylische Substitution hat sich zu einer allgemeinen und leistungsfähigen Methode für den Zugang zu Allylalkoholen entwickelt (Schema 89; für die allylische Substitution in



Schema 89. Allylische Substitution mit C-Nucleophilen.

dynamischen kinetischen Racematspaltungen siehe Abschnitt 2.2). Allerdings gibt es trotz des großen Spektrums an katalytischen Systemen, die für die Bildung von C-C-Bindungen durch allylische Substitution veröffentlicht wurden,^[209] nur wenige, die die Bildung enantiomerenangereicherter Allylalkohole ermöglichen (Schema 89).

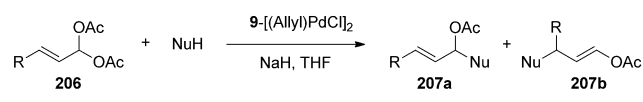
3.2.1. Palladium-katalysierte Reaktionen

Trost et al. verwendeten den chiralen Palladium-Katalysator **9**-[(Allyl)PdCl]₂ (Abbildung 2) für die enantioselektive Alkylierung von geminalen Dicarboxylaten **206** mit unterschiedlichsten C-Nucleophilen (Schema 90). Allylacetate **207a** wurden mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen und perfekter Regioselektivität erhalten.^[210]

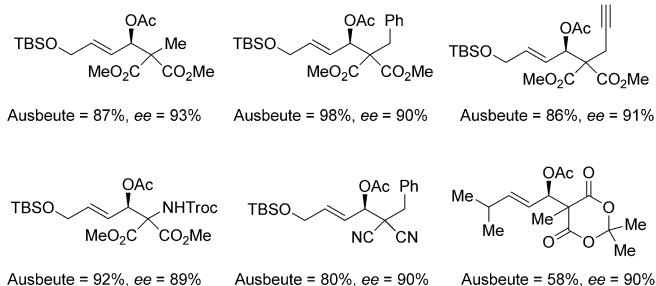
Diese Methode wurde erfolgreich auf die Synthese der Sphingofungine E und F, wie in Schema 91 gezeigt, angewendet.^[211]

3.2.2. Kupfer-katalysierte Reaktionen

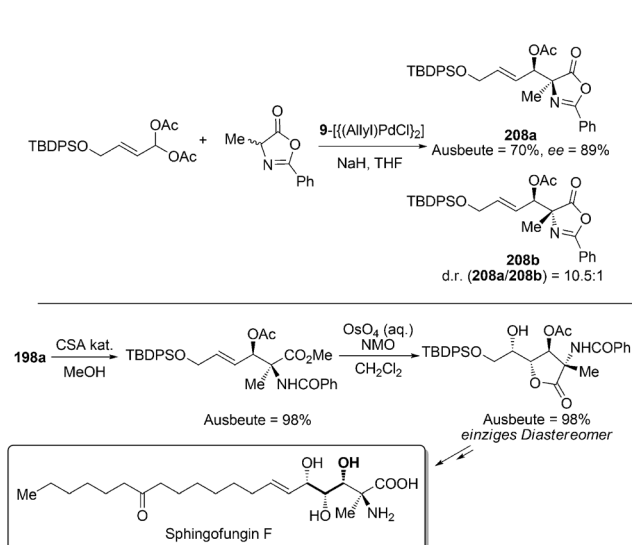
Feringa et al. nutzten chirale Kupferkomplexe, die vom Taniaphos-Liganden **209** und vom Phosphoramidit-Liganden **210**^[212] abgeleitet waren (Abbildung 9), um die enantiose-



Ausgewählte Beispiele



Schema 90. Enantioselective Palladium-katalysierte Alkylierung von geminalen Dicarboxylaten.



Schema 91. Totalsynthese von Sphingofungin F.

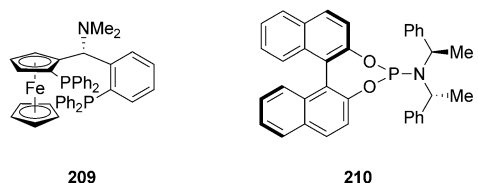
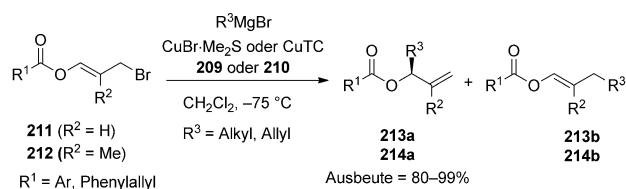


Abbildung 9. Chirale Phosphinliganden für die Kupfer-katalysierte Alkylierung von 3-Brompropenylestern.

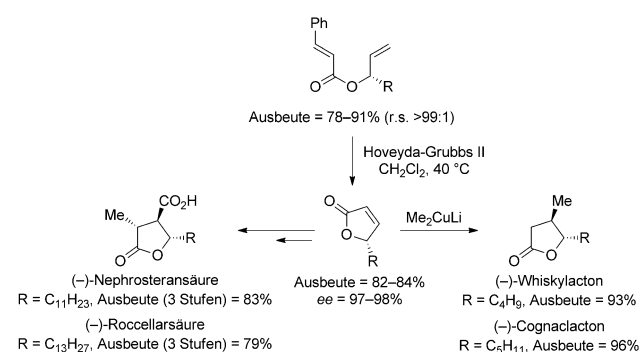
lektive allylische Alkylierung^[213] (S_N2' -Substitution) von 3-Brompropenylestern **211** und **212** mittels Alkyl- und funktionalisierten Alkyl-Grignard-Reagentien^[214] als Nucleophilen zu katalysieren (Schema 92).^[215] Diese leistungsfähige Methode lieferte enantiomerenangereicherte, disubstituierte Allylester **213a** mit perfekten Regioselektivitäten für das verzweigte Produkt ($R^2 = H$, **213a/213b** > 99:1) und exzellenten Enantiomerenüberschüssen. Allerdings ergab die Alkylierung des trisubstituierten Esters **212** ($R^2 = Me$) Allyl-



Schema 92. Enantioselective Kupfer-katalysierte Alkylierung von 3-Brompropenylestern.

ester **214a** mit nur moderaten Regioselektivitäten (2:1–2.5:1) wenngleich mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen.

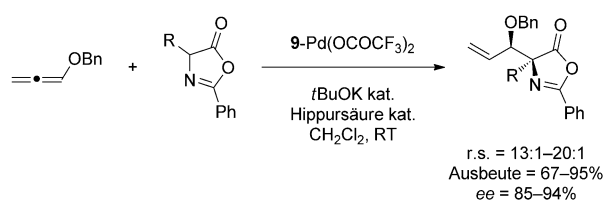
Der präparative Nutzen dieser allylischen Alkylierungen wurde mit der Synthese einer Serie natürlicher Butenolide, wie z. B. (–)-Whiskylacton, (–)-Cognac lacton, (–)-Nephrosteransäure und (–)-Roccellarsäure, gezeigt (Schema 93).^[216]



Schema 93. Synthese von natürlichen Butenoliden.

3.3. Addition von Pronucleophilen an Alkoxyallene

Im Jahr 2003 berichteten Trost et al. über eine hoch regio- und stereoselektive Addition von Azlactonen an Alkoxyallene, die nützliche Allylalkohol-Vorläufer von quartären Aminosäuren sind (Schema 94).^[217]



Schema 94. Palladium-katalysierte Addition von Azlactonen an Alkoxyallene.

4. Zugang über stereoselektive C-O-Bindungsknüpfung

4.1. Allylische Substitutionsreaktionen mit O-Nucleophilen

Im Unterschied zur allylischen Substitution mit C-Nucleophilen liefern die allylischen Substitutionsreaktionen mit O-Nucleophilen Derivate von Allylalkoholen. Ein breites

Spektrum von Katalysatorsystemen unter Verwendung von Palladium-, Ruthenium-, Iridium-, Kupfer- und Rhodiumkomplexen chiraler Liganden wurde für diese Reaktion entwickelt (Abbildung 10).^[209] Da wir Reaktionen mit racemi-

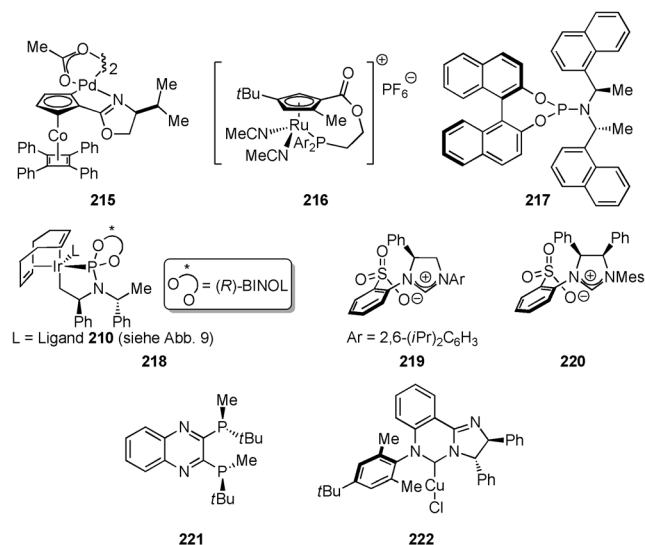
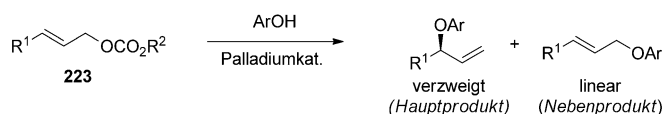


Abbildung 10. Chirale Liganden/Katalysatoren für die allylische Substitution mit O-Nucleophilen.

schen allylischen Substraten bereits diskutiert haben (Abschnitt 2.2), beschäftigt sich dieser Abschnitt nur mit allylischen Substitutionsreaktionen prochiraler allylischer Substrate.

4.1.1. Palladium-katalysierte Reaktionen

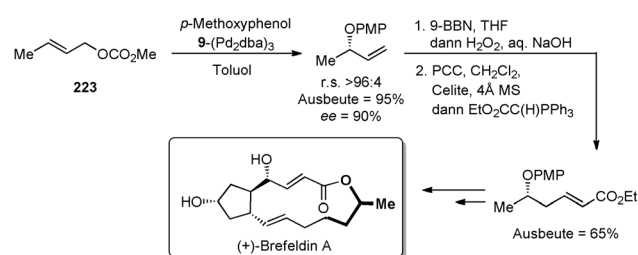
Ähnlich wie bei den Palladium-katalysierten dynamischen kinetischen Transformationen (DYKAT) zuvor diskutiert (Abschnitt 2.2.1), verwendete Trost die chiralen Palladiumkomplexe **9** und **11** (Abbildung 2), um die asymmetrische allylische Substitutionsreaktion von unsymmetrischen, linearen Allylcarbonaten **223** mit Phenol-Nucleophilen zu katalysieren (Schema 95).^[39,218] Gute Regioselektivitäten für



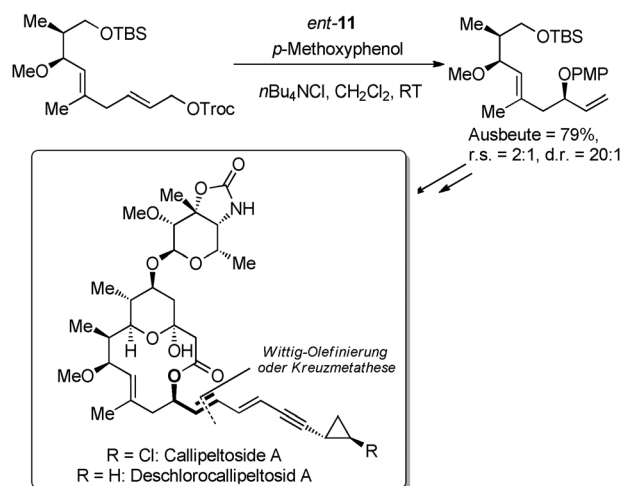
Schema 95. Enantioselektive Palladium-katalysierte allylische Substitution von linearen Allylcarbonaten.

den verzweigten Allylether und hohe Enantiomerenüberschüsse konnten üblicherweise erzielt werden. Dies konnte auch in den Totalsynthesen von (+)-Brefeldin A,^[219] Callipeltosid A und Deschlorocallipeltosid A^[220] gezeigt werden (Schemata 96 und 97).

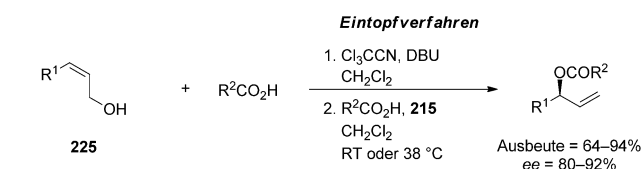
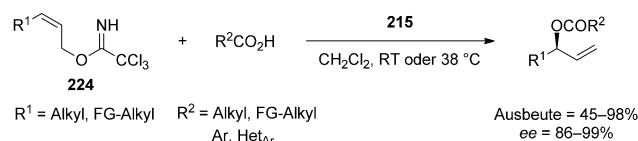
Overman et al. synthetisierten chirale Allylester ausgehend von Trichloracetimidaten prochiraler (*Z*)-Allylalkohole **224** (Schema 98).^[221,222] Mit dem chiralen Palladiumkomplex **215** (Abbildung 10) konnten verschiedenste Allylester mit



Schema 96. Totalsynthese von (+)-Brefeldin A.



Schema 97. Totalsynthese von Callipeltosid A und Deschlorocallipeltosid A.



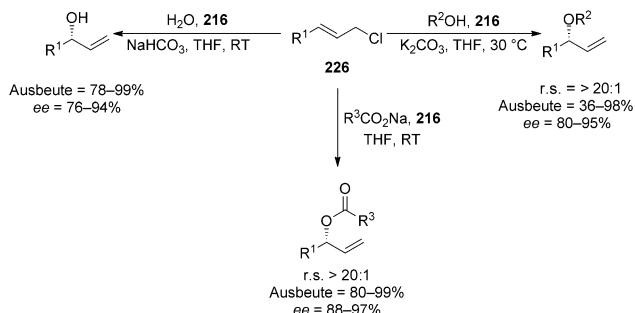
Schema 98. Palladium-katalysierte allylische Substitution von Trichloracetimidaten.

exzellenten Enantiomerenüberschüssen und oft eindrucksvollen Regioselektivitäten (bis zu 800:1) zugunsten des verzweigten Addukts erhalten werden. Diese Transformation kann, ausgehend von (*Z*)-2-Alken-1-olen **225**, in einem Eintopfverfahren durchgeführt werden und liefert dann Allylester mit geringfügig niedrigerem Enantiomerenüberschuss.

4.1.2. Ruthenium-katalysierte Reaktionen

Onitsuka et al. verwendeten planar-chirale Rutheniumkomplexe **216** (Abbildung 10), um enantioselektive allylische Substitutionsreaktionen von Allylchloriden **226** zu katalysieren.^[223–225] Alkohole,^[223] Natriumcarboxylate^[224] und

Wasser^[225] erwiesen sich als kompatible Nucleophile und lieferten verzweigte Allylether, -ester bzw. -alkohole (Schema 99) mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen und Regioselektivitäten.

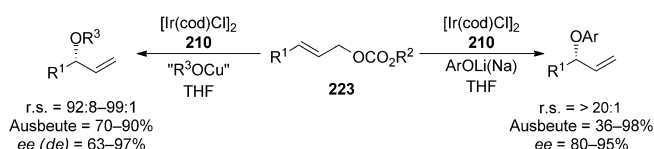


Schema 99. Ruthenium-katalysierte allylische Substitutionsreaktionen.

Ähnliche Synthesen enantiomerenangereicherter Allylether und -alkohole durch Ruthenium-katalysierte allylische Substitution der Allylchloride **226** wurden von Bruneau und Renaud unter Verwendung chiraler Bisoxazolin-Liganden durchgeführt.^[226] Allerdings leiden diese Methoden an einem begrenzten Anwendungsbereich und/oder niedrigen Enantiomerenüberschüssen.

4.1.3. Iridium-katalysierte Reaktionen

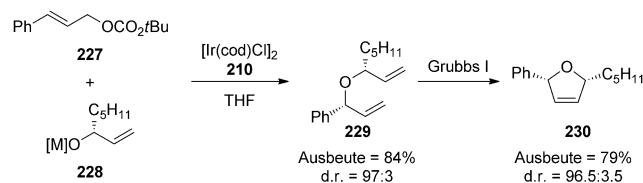
Iridiumkomplexe haben sich ebenfalls als effiziente Katalysatoren für die Synthese verzweigter Allylalkohole und derer Derivate erwiesen.^[66,227] Hartwig verwendete den Phosphoramidit-Liganden **210** (Abbildung 9) in Kombination mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ für die allylische Substitution prochiraler Allylcarbonate **223** mit Lithium(oder Natrium)-phenoxiden^[228] und Kupferalkoxiden^[229] (Schema 100). In der Reak-



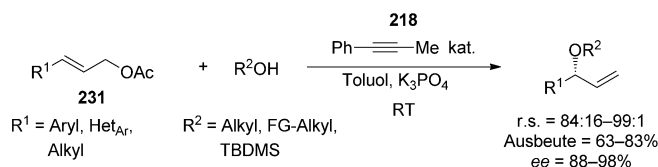
Schema 100. Iridium-katalysierte allylische Substitution mit Alkoxiden.

tion von **227** und Kupferalkoxid **228**, abgeleitet von (*R*)-1-Octen-3-ol, konnte diese Reaktion für die diastereoselektive Synthese des *cis*-disubstituierten Dihydrofurans **230** verwendet werden (Schema 101).^[229]

Später berichteten Hartwig und Mitarbeiter über eine Methode zur enantioselektiven Synthese von Allylethern mit dem cyclometallierten Iridiumkomplex **218** (Abbildung 10),^[230] ausgehend von den Allylacetaten **231** und Alkoholen (Schema 102).^[231] Diese enantioselektive Veretherung war kompatibel mit einem breiten Spektrum von Allylacetaten und -alkoholen, einschließlich Silanolen, welche besonders nützliche Nucleophile darstellen, da die Produkte leicht entschützt werden können. Um die Bildung von Vinyl-



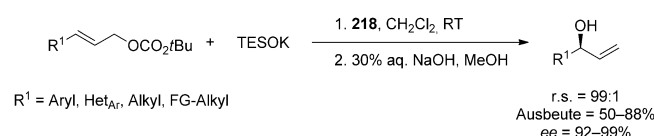
Schema 101. Diastereoselektiver Zugang zu disubstituierten Dihydrofuranen.



Schema 102. Direkte enantioselektive Iridium-katalysierte Veretherung.

ether-Nebenprodukten zu unterdrücken, wurde eine katalytische Menge eines Alkins verwendet. Die Autoren vermuten, dass dieses einen Isomerisierungskatalysator vergiftet, der in kleinen Mengen vorhanden ist.

Carreira et al. verwendeten **218** (Abbildung 10) für die enantioselektive Allylierung von Kaliumtriethylsilanolat (Schema 103).^[232] Das Allyltriethylsilylether-Produkt konnte



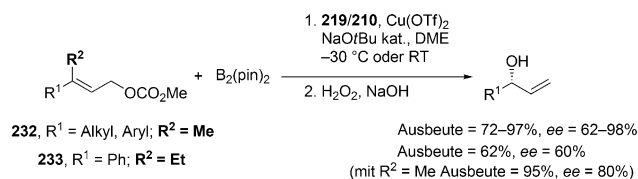
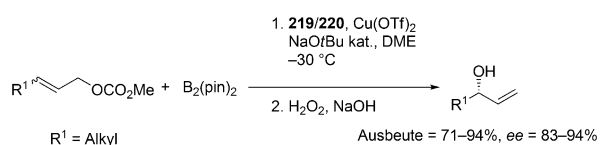
Schema 103. Enantioselektiver Iridium-katalysierter Zugang zu Allylalkoholen mit TESOK.

unter milden Bedingungen entschützt werden und lieferte die Allylalkohole in guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen.

Kürzlich berichteten You et al. über einen neuen Zugang zu enantiomerenreinen Chromen- und 2,5-Dihydrobenzo-*[b]*oxepin-Derivaten mithilfe einer enantioselektiven Iridium-katalysierten Sequenz aus allylischer Veretherung und Ringschlussmetathese.^[233]

4.1.4. Kupfer-katalysierte Reaktionen

Hoveyda und Mitarbeiter verwendeten Kupferkomplexe der chiralen, zweizähligen NHCs **219** und **220** (Abbildung 10) für die allylische Substitution von Allylcarbonaten mit Bis-pinakolatodiboran (Schema 104).^[234] Die Allylboronate wurden mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten, und die nachfolgende Oxidation mit Wasserstoffperoxid ergab die Allylalkohole in hohen Ausbeuten. Sowohl (*Z*)- als auch (*E*)-disubstituierte Allylcarbonate waren gute Reaktionspartner, und die Effizienz dieser neuen Methode konnte mit der Synthese verschiedenster tertiärer Allylalkohole, ausgehend von den trisubstituierten Allylcarbonaten **232**, gezeigt werden. Während für das verzweigte Addukt perfekte Re-



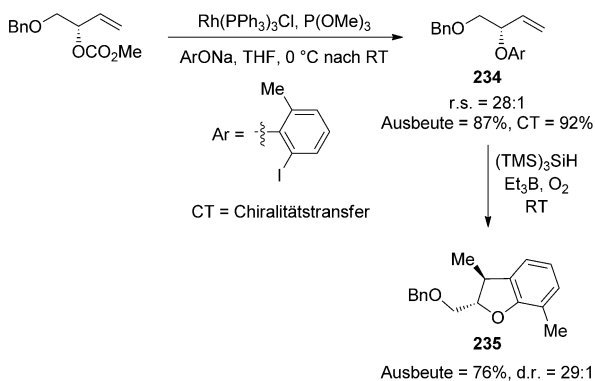
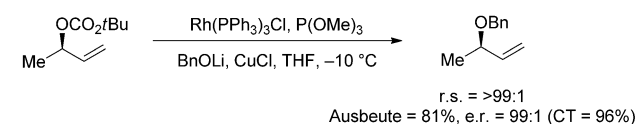
Schema 104. Kupfer-katalysierte allylische Substitution mit B_2Pin_2 .

gioselektivität in den meisten Fällen beobachtet wurde, wurden bei Verwendung des Ethyl-substituierten Allylcarbonats **233** 20% des entsprechenden linearen Allylalkohols und ein verminderter Enantiomerenüberschuss des verzweigten Produkts gefunden.

Hoch effiziente, asymmetrische, Kupfer-katalysierte allylische Substitutionsreaktionen mit Bispinakatodiboran als Nucleophil wurden auch von Ita und Sawamura^[235] und McQuade^[236] unter Verwendung von **221** oder **222** als chiralem Liganden bzw. Katalysator beschrieben (Abbildung 10).

4.1.5. Rhodium-katalysierte Reaktionen

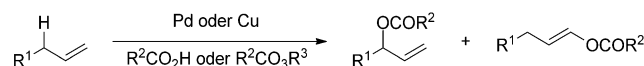
Evans et al. berichteten über die enantiospezifische, Rhodium-katalysierte allylische Veretherung von verzweigten Allylcarbonaten mit Natriumphenolaten oder Kupferalkoxiden (Schema 105).^[237,238] Da diese Methode enantiomerenreine Ausgangsmaterialien benötigt, ist ihre Anwendbarkeit eingeschränkt. Allerdings zeigt die Transformation von **234** in das Dihydrobenzo[*b*]furan **235** mit sehr hoher Diastereoselektivität die Nützlichkeit der gebildeten Allyl-ether (Schema 105).^[237]



Schema 105. Enantiospezifische Rhodium-katalysierte Veretherung.

4.2. Allylische C-H-Oxidationsreaktionen

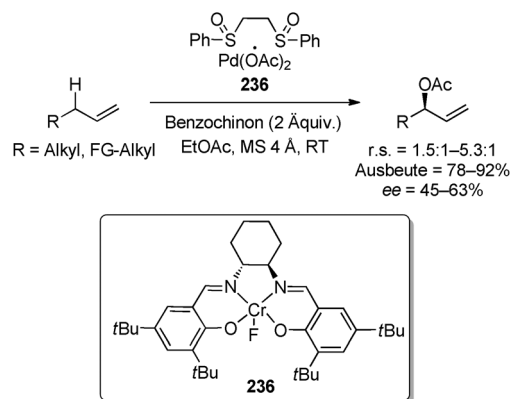
Ein besonders attraktiver Zugang zu Allylalkoholen ist die allylische C-H-Oxidation, da einfache Alkene in einem Schritt in wertvolle allylische Bausteine überführt werden können. Im Unterschied zur allylischen Substitution ist keine Präaktivierung des Substrats nötig, was die Abfallmenge verringert. Bislang hat sich die meiste Forschung auf diesem Gebiet auf die Verwendung von Palladium- und Kupferkatalysatoren konzentriert (Schema 106).^[239]



Schema 106. Allylische C-H-Oxidation von Alkenen.

4.2.1. Palladium-katalysierte Reaktionen

Obwohl mehrere Palladium-katalysierte Methoden zur C-H-Veresterung entwickelt wurden,^[240,241] liefert nur diejenige von White selektiv das verzweigte Isomer.^[242] Enantiomerenangereicherte Allylacetate können durch die Kombination aus Bissulfoxid-Pd^{II}-Komplex **236**, einer chiralen Lewis-Säure und einem Überschuss an Benzochinon als abschließendem Oxidationsmittel, ausgehend von terminalen Alkenen und Essigsäure, erhalten werden (Schema 107).^[243]



Schema 107. Enantioselektive Palladium-katalysierte C-H-Oxidation.

Dieser enantioselektive, Palladium-katalysierte C-H-Oxidationsprozess toleriert verschiedene funktionelle Gruppen (Ester, Amid, geschützter Alkohol). Allerdings konnten nur moderate Regioselektivitäten und Enantiomerenüberschüsse erhalten werden.

4.2.2. Kupfer-katalysierte Reaktionen (Kharasch-Sosnovsky-Reaktion)

Seit dem wegweisenden Bericht von Kharasch und Sosnovsky^[244] hat die Kupfer-katalysierte, allylische C-H-Oxidation von Alkenen mit Perestern beachtliche Aufmerksamkeit erfahren. Wichtige Beiträge zur Entwicklung effizienter, enantioselektiver Verfahren stammen von den Gruppen von

Pfaltz,^[245] Andrus,^[246] Singh,^[247] Katsuki^[248] und Kim^[249] unter Verwendung von Bisoxazolin **237–239**,^[245,246] PyBOX **240**,^[247] Trisoxazolin **241**^[248] und Iminophosphoranylferrocenen **242**^[249] als Liganden (Abbildung 11). Allerdings

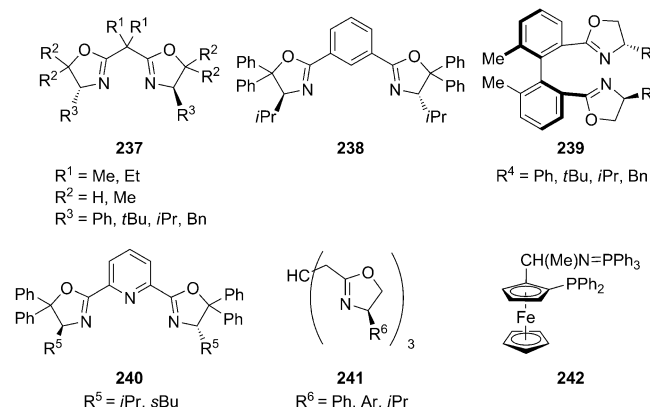
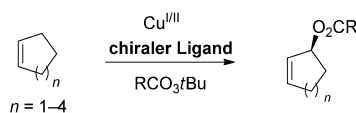


Abbildung 11. Chirale Liganden für die Kupfer-katalysierte, allylische C-H-Oxidation von Alkenen.

konnten zufriedenstellende Enantiomerenüberschüsse nur für symmetrische cyclische Alkene erhalten werden (Schema 108). Da diese Methode unter einer sehr eingeschränkten Anwendungsbreite leidet und exzellente Übersichtsartikel in diesem Bereich bereits veröffentlicht wurden, soll dieses Themengebiet hier nicht im Detail diskutiert werden.^[250]

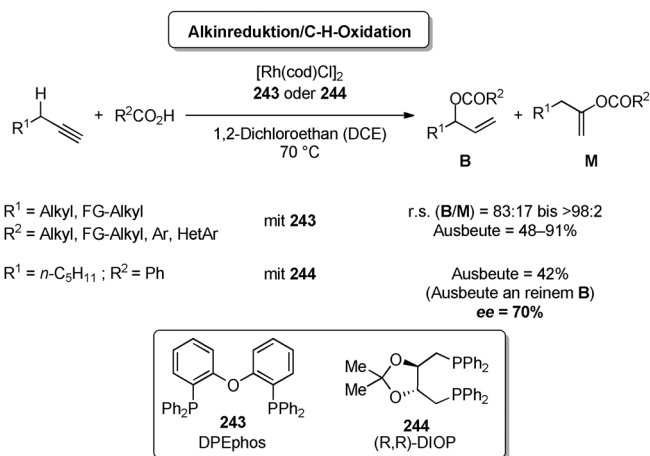


Schema 108. Kupfer-katalysierte allylische C-H-Oxidation von symmetrischen cyclischen Alkenen.

4.3. Addition von O-Nucleophilen an π -Systeme

4.3.1. Redoxneutrale Kupplung von Alkinen

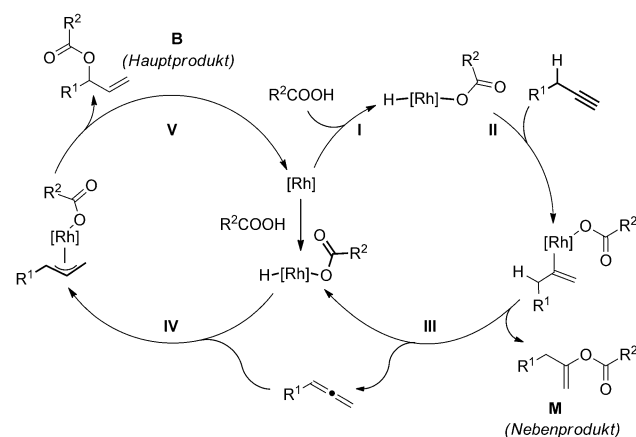
Kürzlich berichteten Breit und Mitarbeiter über einen allgemeinen, atomökonomischen Zugang zu verzweigten Allylestern über eine ungewöhnliche Rhodium-katalysierte Kupplung terminaler Alkine mit Carbonsäuren (Schema 109).^[251] Diese Transformation ist eine redoxneutrale, formale propargylische C-H-Oxidation mit einer gleichzeitigen Hydridverschiebung.^[252–255] Das Alkin dient als ein internes Oxidationsmittel, welches in situ zu einem Alken reduziert wird und so, im Gegensatz zu den vorher diskutierten allylischen C-H-Oxidationen, die Verwendung (über)stöchiometrischer Mengen eines externen Oxidationsmittels vermeidet. Verwendung des Katalysatorsystems [Rh(cod)Cl]₂/**243** führte zu racemischen, verzweigten Allylestern in guten Ausbeuten und exzellenter Selektivität für das verzweigte Produkt **B** gegenüber dem *gem*-Enolester **M** (Markownikoff-Produkt). Dieses einfache atomökonomische



Schema 109. Redoxneutrale atomökonomische Rhodium-katalysierte Kupplung von terminalen Alkinen mit Carbonsäuren.

Verfahren ist kompatibel mit vielen funktionellen Gruppen und toleriert Strukturvariationen sowohl am Alkin als auch an der Carbonsäure. Mit dem chiralen Phosphin DIOP **244**, das einen ähnlichen Bisswinkel und Flexibilitätsbereich wie **243** aufweist, konnten ausgehend von Benzoesäure und 1-Octin enantiomerenangereicherte Allylester in moderaten Ausbeuten, aber mit vielversprechender Enantioselektivität erhalten werden.

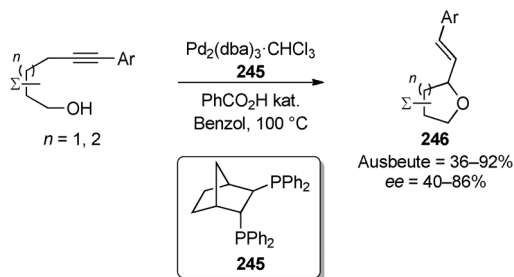
Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Kupplung ist in Schema 110 abgebildet. Nach der oxidativen Addition der



Schema 110. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte Kupplung terminaler Alkine mit Carbonsäuren.

Carbonsäure an das Rh^I-Zentrum (Schritt I), generiert die Markownikoff-selektive Hydrometallierung eine σ -Vinylrhodium(III)-Spezies (Schritt II). Diese kann entweder unter reduktiver Eliminierung zum *gem*-Enolester **M** (Nebenprodukt) reagieren oder eine β -Hydrid-Eliminierung zum Allen eingehen (Schritt III). Hydrometallierung dieses Allens bildet eine π -Allylrhodium-Spezies (Schritt IV), die nach reduktiver Eliminierung den verzweigten Allylester **B** liefert (Schritt V).

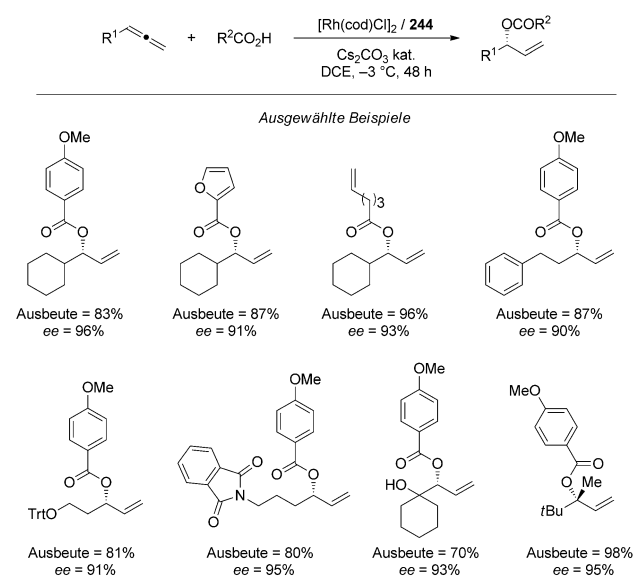
Yamamoto et al. berichteten über eine intramolekulare, enantioselektive, Palladium-katalysierte Hydroalkoxylierung von Alkinen, von der man annimmt, dass sie über einen ähnlichen Mechanismus verläuft (Schema 111). Disubstituierte Vinylfurane und -pyrane **246** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.^[256]



Schema 111. Intramolekulare enantioselektive Palladium-katalysierte Hydroalkoxylierung von Alkinen.

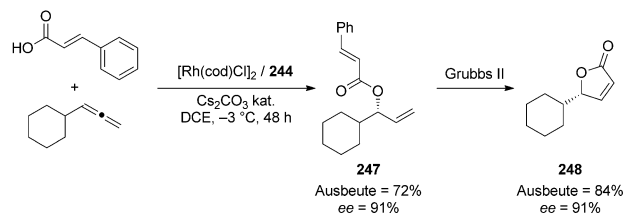
4.3.2. Enantioselektive Kupplungen mit Allenen

Auch die Addition von Carbonsäuren an Allene wäre ein atomökonomischer Zugang zu Allylestern. Dies ist insofern attraktiv, da Allene eine vergleichsweise gut zugängliche Substratklasse sind.^[257] In der Tat gelang es Breit et al., ein hoch enantioselektives, Rhodium-katalysiertes Protokoll für die Synthese von Allylestern zu entwickeln.^[258] In Gegenwart von Rh^I /**244** reagierten verschiedenste Allene unter milden Bedingungen mit Carbonsäuren und lieferten Allylester in exzellenten Enantiomerenüberschüssen und mit perfekten Regioselektivitäten (Schema 112).^[259] Die Methode ermöglicht die Synthese tertiärer Allylalkohole mit exzellenten Enantioselektivitäten ausgehend von 1,1-unsymmetrisch disubstituierten Allenen (Schema 112).



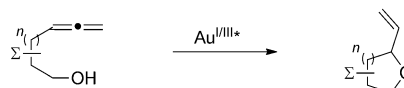
Schema 112. Enantioselektive Rhodium-katalysierte Kupplung von Allenen mit Carbonsäuren.

Der Allylester, abgeleitet von der Zimtsäure **247**, konnte in sehr guten Ausbeuten und ohne Verlust von Chiralität zum entsprechenden γ -Butyrolacton **248** cyclisiert werden (Schema 113).



Schema 113. Zugang zu enantiomerenangereichertem γ -Butyrolacton.

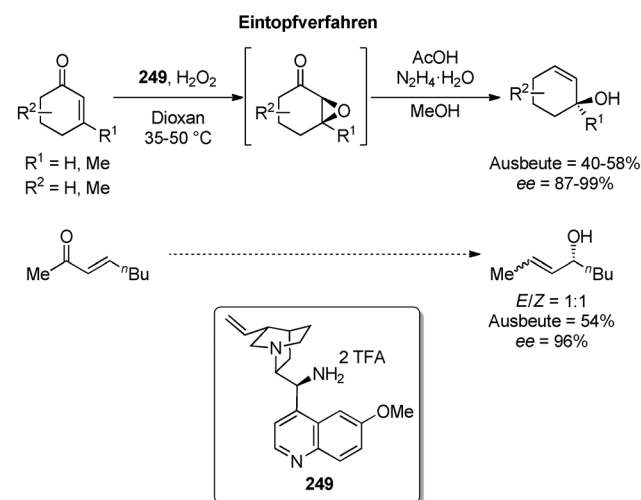
Zahlreiche hoch enantioselektive, Gold-katalysierte Cyclisierungsreaktionen von Hydroxyalkylallen wurden entwickelt (Schema 114). Es sei an dieser Stelle auf die zu diesem Thema erschienen, zahlreichen Übersichtsartikel verwiesen.^[260]



Schema 114. Enantioselektive Gold-katalysierte Cyclisierung von Alkoxyallenen.

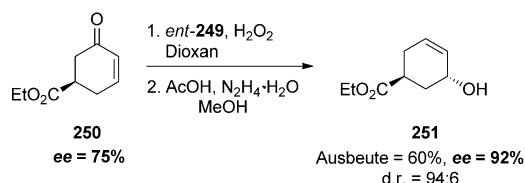
4.4. Andere Reaktionen

Jørgensen et al. gelang es jüngst, enantiomerenangereicherte, cyclische Allylalkohole ausgehend von einfachen Enonen über eine organokatalytische Eintopfsequenz aus Epoxidierung und Wharton-Reaktion herzustellen (Schema 115).^[261] Verschiedene substituierte, sechs- und siebengliedrige cyclische Enone waren passende Substrate und lieferten sekundäre und tertiäre Allylalkohole mit hoher



Schema 115. Organokatalytische Eintopfsequenz aus Epoxidierung/Wharton-Reaktion.

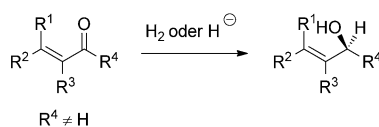
Enantioselektivität, wenngleich in moderaten Ausbeuten. Wenn allerdings acyclische Enone verwendet wurden, konnte nur eine Mischung der geometrischen Isomere (*E/Z*-Verhältnis = 1:1) erhalten werden. Bei der Verwendung enantiomerenangereicherter Cyclohexenone **250** wurde eine Enantiomerenanreicherung erzielt, und der Allylalkohol **251** wurde mit exzellenter Enantio- und Diastereoselektivität zugunsten des *trans*-Addukts erhalten (Schema 116).



Schema 116. Synthese von disubstituiertem Cyclohexenol **251**.

5. Zugang über stereoselektive C-H-Bindungsknüpfung

Ein alternativer Zugang zur Synthese von Allylalkoholen ist die 1,2-Reduktion α,β -ungesättigter Ketone (Schema 117). Die beiden Hauptmethoden hierfür sind Reduktion durch Hydrierung oder durch Metallhydrid-Quellen.



Schema 117. Zugang zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen über 1,2-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen.

Noyori und Mitarbeiter entwickelten mit den Ru^{II} -Phosphin-1,2-Diamin-Katalysatorsystemen **252a–e** (Abbildung 12) ein hoch effizientes katalytisches System für die

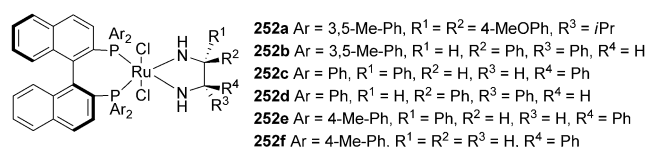
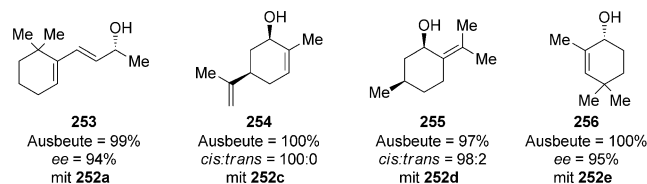
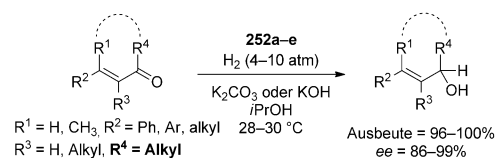


Abbildung 12. Chirale Katalysatoren für die 1,2-Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen.

Hydrierung verschiedenster α,β -ungesättigter Ketone.^[262–266] Die Effizienz dieser Komplexe wurde durch die Hydrierung von β -Ionon,^[263,265] (*R*)-Carvon,^[264] (*R*)-Pulegon^[264] und 2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexenon^[264,266] veranschaulicht. Die erhaltenen Allylalkohole **253**, **254**, **255** bzw. **256** sind wichtige Intermediate in der Geschmack- und Duftstoffindustrie (Schema 118).

Im Jahr 2008 berichteten Ohkuma et al. über die erste hoch enantioselektive Hydrierung von Arylvinylnketonen mithilfe eines Derivats von Rutheniumkomplex **252f** (Ab-



Schema 118. Asymmetrische Hydrierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit Noyoris Katalysatorsystem.

bildung 12).^[267] Die entsprechenden Allylalkohole wurden in sehr guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen erhalten.

Auch die Corey-Bakshi-Shibata- (CBS)-Reduktion von Enonen mit chiralen Oxazaborolidinen **257** als Katalysatoren und Boranen als Reduktionsmitteln hat sich als effektive Methode erwiesen, enantiomerenangereicherte Allylalkohole zu erhalten (Abbildung 13).^[268,269] Die Nützlichkeit dieser Methode wurde in zahlreichen Anwendungen in der Totalsynthese von Naturstoffen,^[270] wie z. B. Atractyligenin,^[270j] Brevetoxin-B^[270k] und (–)-Fronodosin-B,^[270l] gezeigt (Schemata 119–121). Diese Synthesen liefern weitere Beispiele der Nützlichkeit des Allylalkohol-Motivs.

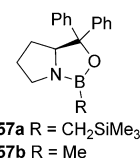
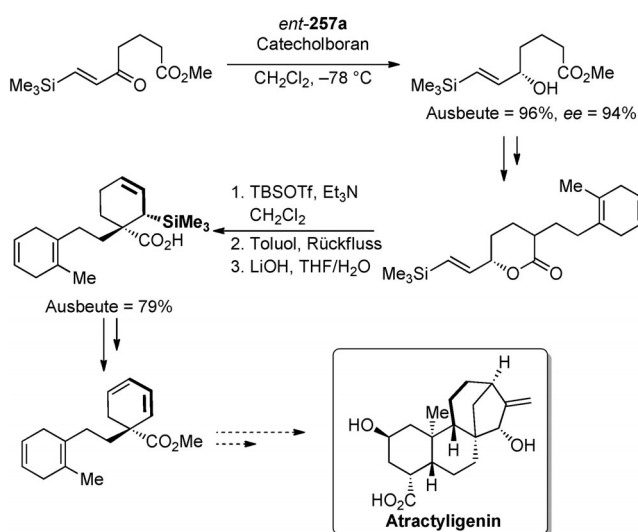
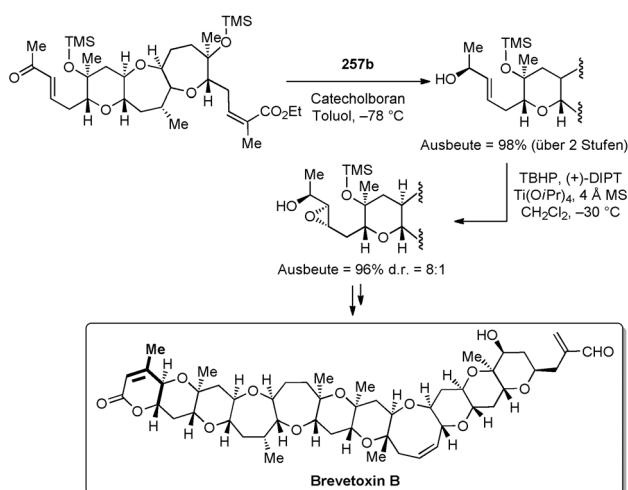
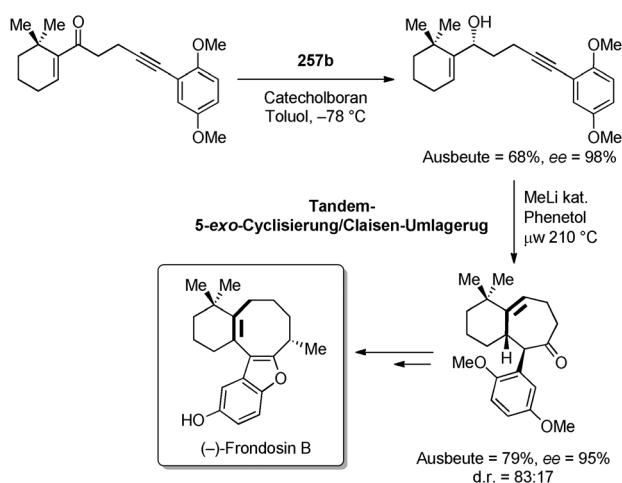
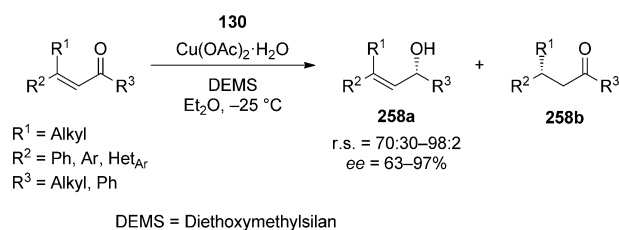


Abbildung 13. Chirale Oxazaborolidine für die CBS-Reduktion.

Kürzlich berichteten Aue und Lipshutz über regio- und enantioselektive Kupfer-katalysierte Reduktionen von β,β -disubstituierten Enonen mit dem SEGPHOS-Derivat **130** (Abbildung 4) als Ligand und Diethoxymethylsilan als Reduktionsmittel (Schema 122).^[271] Allylalkohole konnten mit



Schema 119. Enantioselektive Route zu Atractyligenin.

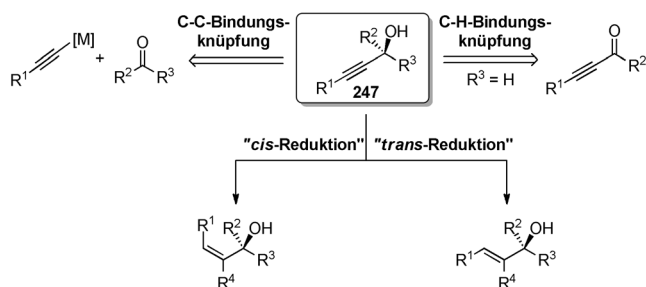

Schema 120. Totalsynthese von Brevetoxin B.

Schema 121. Totalsynthese von (-)-Fronodosin B.

Schema 122. Kupfer-katalysierte 1,2-Reduktion von β,β -disubstituierten Enone.

moderaten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen und guter 1,2-Regioselektivität (Verhältnis **258a/258b**) erhalten werden.

6. Zugang über enantiomerenangereicherte Propargylalkohole

Die Transformation von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen durch *cis*- oder *trans*-Reduktion des

Alkins ist ein attraktiver indirekter Zugang zu sekundären und tertiären Allylalkoholen. Erst kürzlich wurden beträchtliche Fortschritte in der Entwicklung effizienter asymmetrischer Methoden für ihre Synthese erzielt (Schema 123).


Schema 123. Zugang zu Allylalkoholen ausgehend von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen.

Propargylalkohole können effizient durch C-C-Bindungsknüpfung mittels asymmetrischer Alkinylierung von Carbonylverbindungen (Aldehyde/Ketone) oder durch C-H-Bindungsknüpfung mittels asymmetrischer Reduktion von Propargylketonen hergestellt werden (Schema 123).

6.1. Zugang zu enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen

Da diese Methoden nur die Synthese von Allylalkohol-Vorläufern ermöglichen und Übersichtsartikel zu diesem Thema schon veröffentlicht wurden,^[272] wird dieser Abschnitt nur ausgewählte Beispiele und deren Anwendung in der Totalsynthese (siehe Abschnitt 6.2) behandeln.

6.1.1. Zugang durch C-C-Bindungsknüpfung

Ein breites Spektrum an Katalysatorsystemen wurde für die enantioselektive Alkinylierung von Carbonylverbindungen entwickelt (Schema 124).^[272] Die meisten beinhalten die Addition von in situ gebildeten Alkinylzink-Reagentien in Gegenwart chiraler Promotoren^[273, 274] (wie **259–262**,^[273a–g] **129**,^[273h] **263**,^[273i] **264**,^[273j] **74a**,^[273k] **265–268**,^[273l–p] Abbildung 14) und katalytischer^[273a,d] oder stöchiometrischer Mengen^[273b,c,e–u] an Zink-Reagentien. Andere Metalle, wie Kupfer^[275] (mit **269**), Indium^[276] (**74b**), Ruthenium^[277] (**270**), Lithium^[278] (**271**) und Titanium^[279] (**74a**) wurden auch verwendet. Auch die katalytischen asymmetrischen Additionen


Schema 124. Zugang zu enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen durch katalytische enantioselektive Alkinylierung von Carbonylverbindungen.

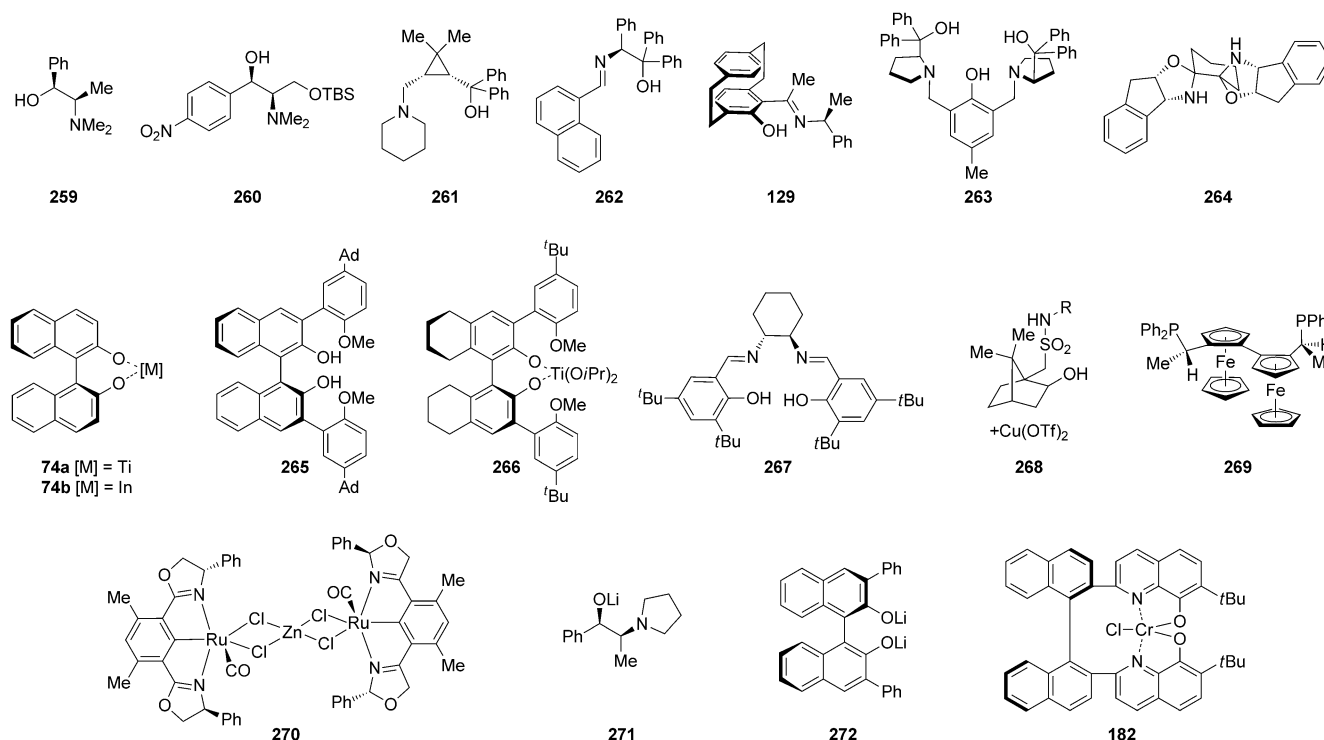


Abbildung 14. Chirale Liganden/Komplexe für die asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden und Ketonen.

von Trimethoxysilylalkinen an Ketone^[280] und von Iodalkinen an Aldehyde,^[281] katalysiert von Lithiumbinaphtholat **272** bzw. dem chiralen Chromkomplex **182** (NHK-Reaktionstyp), wurden untersucht (Abbildung 14).

6.1.2. Zugang über C-H-Bindungsknüpfung

Die Ruthenium-katalysierte asymmetrische Transferhydrierung mit den Komplexen **273** und **274** (Abbildung 15),

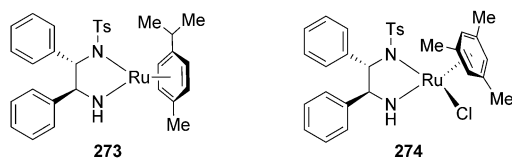
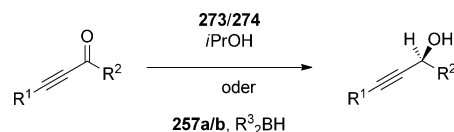


Abbildung 15. Chirale Rutheniumkatalysatoren für die asymmetrische 1,2-Reduktion von Propargylketonen.

entwickelt von Noyori,^[262,282] und die CBS-Reduktion mit chiralen Oxazaborolidinen **257a/b**^[268,283] (Abbildung 13) sind die effizientesten und am weitest verbreiteten katalytischen Systeme für die Synthese enantiomerenangereicherter Propargylalkohole mittels 1,2-Reduktion von Propargylketonen (Schema 125).



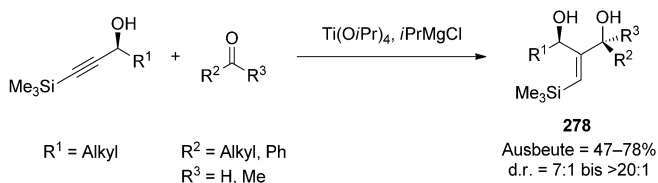
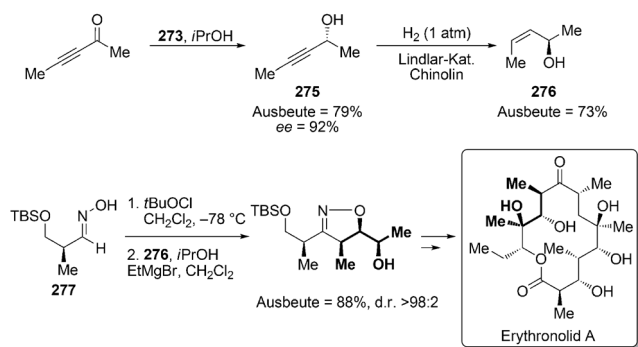
Schema 125. Zugang zu enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen durch asymmetrische 1,2-Reduktion von Propargylketonen.

6.2. Transformation in Allylalkohole

6.2.1. Zugang zu (Z)-Allylalkoholen

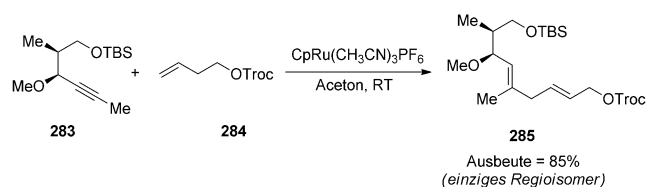
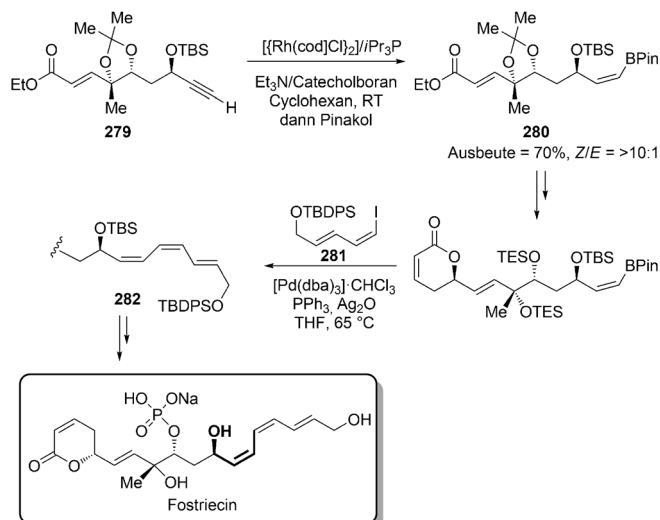
Hydrierung mithilfe des Lindlar-Katalysators ist die effizienteste und praktischste Methode für die Synthese von (Z)-Allylalkoholen ausgehend von Propargylalkoholen. Die Methode wurde in einer Vielzahl von Totalsynthesen verwendet, z.B. in Carreiras Synthese von Erythronolid A (Schema 126).^[284] Der enantiomerenangereicherte Propargylalkohol **275**, hergestellt durch Noyori-Transferhydrierung (Schema 125), wurde in guten Ausbeuten zum (Z)-Allylalkohol **276** reduziert. Dieser wurde weiter in einer diastereoselektiven Cycloaddition mit Oxim **277** umgesetzt (Schema 126).

Kürzlich beschrieben Yang und Mitarbeiter eine hoch diastereoselektive, reduktive Kupplung zwischen Aldehyden oder Ketonen und von Trimethylsilylacetylen abgeleiteten Propargylalkoholen (Schema 127).^[285] Mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ sowie $i\text{PrMgCl}$ als Reduktionsmittel wurde ein breites Spektrum von 1,3-syn-Allylalkoholen **278** in guten Ausbeuten und mit moderaten bis exzellenten Stereoselektivitäten erhalten.



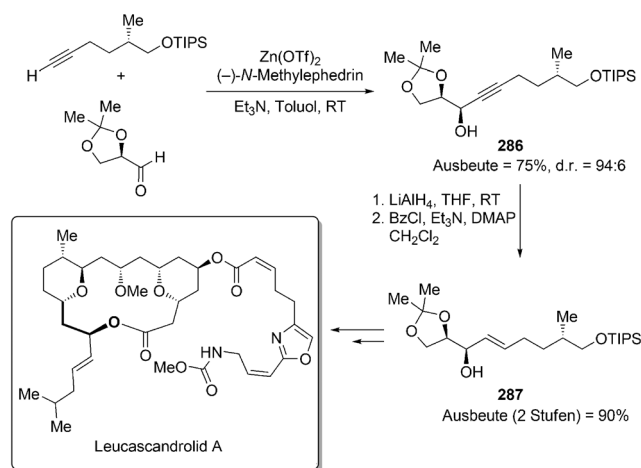
O'Doherty wandelte durch Rhodium-katalysierte *trans*-Hydroborierung unter Miyaura-Bedingungen den Propargylalkohol **279** in den (*Z*)-Vinylalkohol **280** um.^[286] Das Vinylboronat wurde später an Vinyljodid **281** gekuppelt und lieferte so **282**, einen Vorläufer von Fostriecin (Schema 128).

Trost und Mitarbeiter verwendeten eine hoch regioselektive Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktion zwischen Propargylether **283** und Homoallylcarbonat **284**, um den trisubstituierten (*Z*)-Allylalkohol **285** zu synthetisieren (Schema 129). Dieser wurde in der Totalsynthese von Callipeltosid A (siehe Schema 97) in einer asymmetrischen, Palladium-katalysierten allylischen Veretherung weiter umgesetzt.



6.2.2. Zugang zu (*E*)-Allylalkoholen

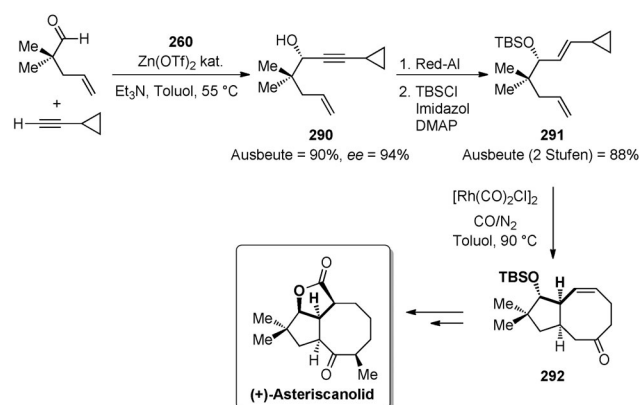
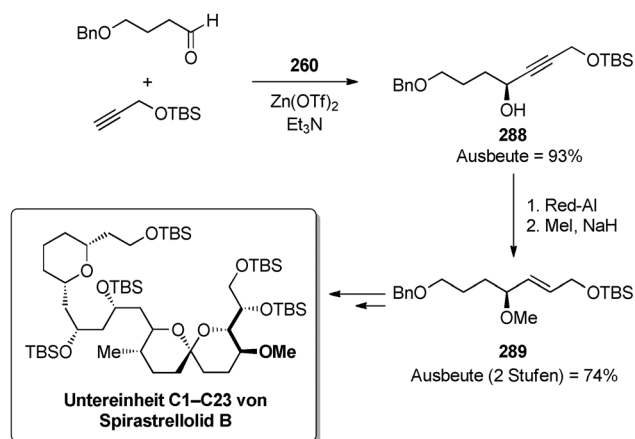
Um (*E*)-Allylalkohole zu erhalten, kann die Dreifachbindung von enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen leicht mit LiAlH_4 reduziert werden, wie in der Synthese von Allylalkohol **287**, einem Intermediat in der Totalsynthese von Leucascandrolid A, gezeigt wurde (Schema 130).^[287] Propargylalkohol **286** wurde durch die von Carreira entwickelte $\text{Zn}/(-)-N$ -Methylephedrin-vermittelte Addition erhalten.^[288]



Red-Al (Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid) wurde als ein alternatives Reduktionsmittel eingesetzt. Phillips et al. erhielten Propargylalkohol **288**, indem sie einer Vorschrift, entwickelt von Jiang^[273e] mittels **260** (Abbildung 13) als chiraalem Promotor, folgten (Schema 131).^[289] Nachfolgende Reduktion mit Red-Al lieferte (*E*)-Allylalkohol **289**, der zu einer Untereinheit von Spirastrellolid B weiter umgesetzt wurde (Schema 131).

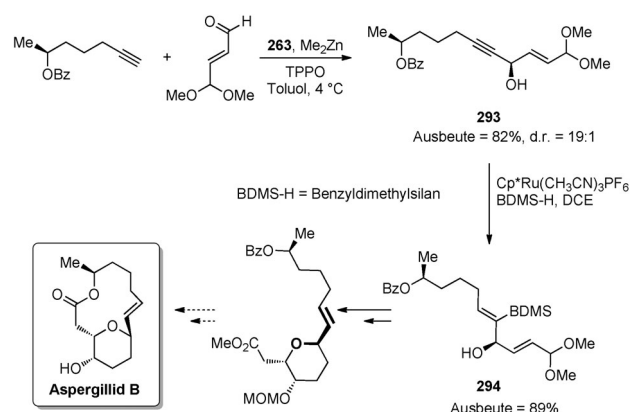
Die von Jiang^[273d] (mittels **260**, Abbildung 13) entwickelte, katalytische asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden wurde erfolgreich von Yu et al. in der Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid eingesetzt (Schema 132).^[290] Reduktion des enantiomerenangereicherten Propargylalkohols **290** mit Red-Al, gefolgt von TBS-Schützung lieferte Allylalkohol **291**, der in einer hoch diastereoselektiven [(5+2)+1]-Cycloadditionsreaktion zum Hauptbicyclus Cyclooctenon **292** umgesetzt wurde (Schema 132).

Kürzlich kombinierten Trost et al. ihre ProPhenol-katalysierte asymmetrische Alkinylierung von Aldehyden (mittels **263**, Abbildung 14) mit der Ruthenium-katalysierten *trans*-



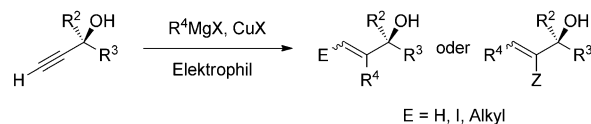
Hydrosilylierung von Alkinen, um so schnell und effizient funktionalisierte, enantiomerenangereicherte (*E*)-Allylkohole (z. B. **293** und **294**, Schema 133), welche Schlüsselintermediate in einer formalen Synthese von Aspergillid B darstellen, aufzubauen (Schema 133).^[291]

Der Zugang zu komplexen enantiomerenangereicherten (*E*)-Allylkoholen, ausgehend von Propargylalkoholen, durch Ruthenium-katalysierte *trans*-Hydrosilylierung wurde



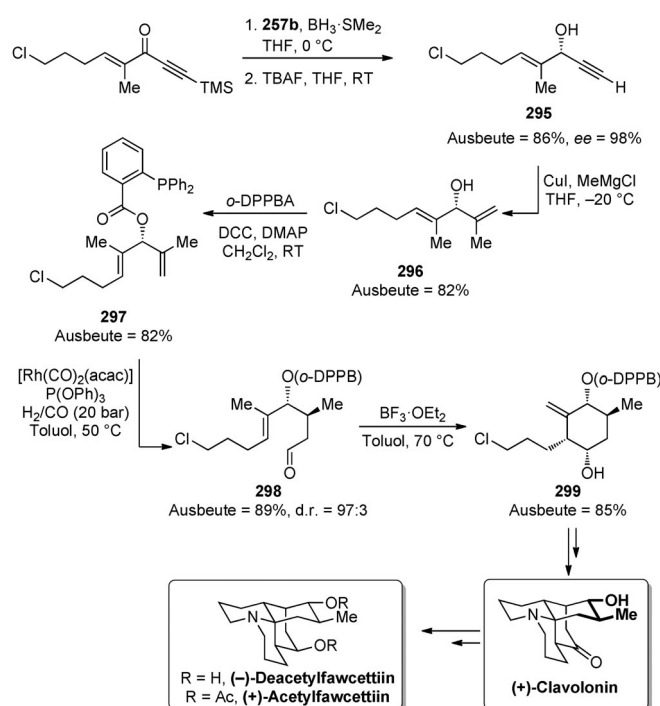
auch von Carreira et al. in der Totalsynthese von Bafilomycin A₁ verwendet.^[292]

Die Carbometallierung von Propargylalkoholen ist eine leistungsfähige Methode zur regioselektiven Generierung verschiedenster di- und trisubstituierter (*E*)-Allylkohole (Schema 134).^[293,294]



Scheme 134. Carbometallierung von Propargylalkoholen.

Breit et al. verwendeten diesen Zugang für die Herstellung von Allylalkohol **296** ausgehend von enantiomerenangereichertem Propargylalkohol **295** mit hoher Chemo- und Regioselektivität (Schema 135).^[295] **295** wurde durch CBS-



Reduktion des entsprechenden Ketons (siehe Abschnitt 6.1.2 und Schema 125) erhalten. Nach Transformation von **296** in den *o*-DPPB-Ester **297** ergab die dirigierte Hydroformylierung Aldehyd **298** mit exzellenter Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität. Die nachfolgende Lewis-Säure-vermittelte Carbonyl-En-Cyclisierung lieferte Cyclohexanol **299**, ein Schlüsselintermediat in der Totalsynthese von (+)-Clavolonin, (-)-Deacetylfawcettiin und (+)-Acetylfawcettiin (Schema 135).

7. Zusammenfassung und Ausblick

Viele hoch effiziente katalytische asymmetrische Methoden für die Synthese von enantiomerenangereicherten Allylkohlen wurden in den vergangenen drei Dekaden entwickelt. Diese Verfahren ermöglichen die Synthese von strukturell diversen, funktionalisierten Allylkohlen, die ihrerseits mit einem breiten Spektrum an Reaktionen weiter umgesetzt werden können und so die Synthese vieler komplexer Naturstoffe und Therapeutika ermöglichen.

Bislang sind die allgemeinsten Methoden für die Synthese dieser vielseitigen chiralen Bausteine die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) von Allylkohlen und Estern, die enantioselektive Vinylierung von Carbonylgruppen und die asymmetrische allylische Substitutionsreaktion. Während einerseits leistungsfähig, haben diese Zugänge andererseits Limitierungen in Bezug auf die Reaktionszeit (DKR) und die Schritt- und/oder Atomökonomie, da die letzteren beiden Klassen stöchiometrisch metallorganische Reagentien bzw. aktivierte Allylelektrophile benötigen. In letzter Zeit wird den C-H-Oxidationsreaktionen und verwandten Prozessen eine größere Bedeutung zugemessen, da diese die Herstellung von Allylkohlen direkt von Bulkchemikalien wie Alkenen und Alkinen ermöglichen. Obwohl diese Zugänge signifikante Herausforderungen in Bezug auf Reaktivität, Regio- und Stereoselektivität aufweisen, haben anfängliche Berichte aus diesem Gebiet bereits die potentielle Nützlichkeit gezeigt und zukünftige Fortschritte scheinen wahrscheinlich.

Eingegangen am 12. Juni 2012

Online veröffentlicht am 14. Januar 2013

- [1] Ein umfassender Übersichtsartikel zu dirigierten Reaktionen: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.
- [2] Übersichtsartikel: P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905–2920.
- [3] Ein jüngstes Beispiel: J. Hernández-Toribio, M. M. Hussain, K. Cheng, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6094–6097.
- [4] Übersichtsartikel: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041–7095.
- [5] Einschlägige Beispiele: a) Abschnitt 3.1.1.1 und 3.1.2.1; b) J.-F. Fournier, S. Mathieu, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13140–13141.
- [6] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136–6137.
- [7] Übersichtsartikel: a) J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 169–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 190–203; b) T. L. Church, P. G. Andersson, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 513–531.
- [8] Einschlägige Beispiele: a) D. A. Evans, M. M. Morrissey, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3866–3868; b) T. Sugimura, C. Y. Im, Y. Sato, T. Okuyama, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4027–4038; c) Y. Zhu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8894–8895; d) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, H. Korman, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6011–6014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5875–5878.
- [9] W. Adam, K. Peters, E. M. Peters, V. R. Stegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2958–2959.
- [10] Beispiele: a) T. J. Donohoe, R. Garg, P. R. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3407–3410; b) T. J. Donohoe, P. R. Moore, R. L. Beddoes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 43–52; c) T. J. Donohoe, P. R. Moore, M. J. Waring, N. J. Newcombe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5027–5030; d) O. A. Kallatsa, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8895–8898; e) T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7946–7956.
- [11] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6549–6550.
- [12] Ein aktueller Übersichtsartikel: Y. A. Lin, B. G. Davis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1219–1228.
- [13] Ausgewählte neuere Beispiele: a) K. C. Nicolaou, G. Y. C. Leung, D. H. Dethe, R. Guduru, Y.-P. Sun, C. S. Lim, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10019–10023; b) T. Imahori, H. Ojima, Y. Yoshimura, H. Takahata, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10762–10771; c) A. H. Hoveyda, P. J. Lombardi, R. V. O'Brien, A. R. Zhugralin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8378–8379; d) H. Fuwa, H. Yamaguchi, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1848–1851.
- [14] Ein umfassender Übersichtsartikel über entfernbare dirigierende Gruppen in der organischen Synthese und Katalyse: G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2498–2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450–2494.
- [15] a) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6671–6679; b) D. A. Evans, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6679–6685.
- [16] Übersichtsartikel: a) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 264–275; b) B. Breit in *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 24 (Hrsg.: N. Chatani), Springer, Berlin, **2007**, S. 145–168.
- [17] B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.* **2004**, 114–115.
- [18] T. Harada, Y. Matsuda, J. Uchimura, A. Oku, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1429–1430.
- [19] a) T. J. Donohoe, P. D. Johnson, M. Helliwell, M. Keenan, *Chem. Commun.* **2001**, 2078–2079; b) T. J. Donohoe, P. D. Johnson, A. Cowley, M. Keenan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12934–12935; c) T. J. Donohoe, P. D. Johnson, R. J. Pye, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2025–2028; d) T. J. Donohoe, P. D. Johnson, R. J. Pye, M. Keenan, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1275–1277; e) T. J. Donohoe, C. K. A. Callens, A. R. Lacy, C. Winter, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 655–663.
- [20] Ein umfassender Übersichtsartikel: A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939–3002.
- [21] a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218–224; b) siehe Abschnitt 3.1.2.1.
- [22] Andere effiziente [3,3]-sigmatrope Umlagerungen: a) E. E. Lee, R. A. Batey, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1901–1904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1865–1868; b) S. Lauzon, F. Tremblay, D. Gagnon, C. Godbout, C. Chabot, C. Mercier-Shanks, S. Perreault, H. DeSève, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6239–6250.
- [23] Andere Beispiele effizienter allylischer S_N2'-Substitutionsreaktionen mit enantiomerenangereicherten Allylkohlen: a) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, Y. Oguchi, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4370–4382; b) Y. Yamamoto, M. Tanaka, T. Ibuka, Y. Chounan, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1024–1026; c) J. P. Marino, A. Viso, J.-D. Lee, R. Fernández de La Pradilla, P. Fernández, M. B. Rubio, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 645–653; d) J. A. Adams, N. M. Heron, A.-M. Koss, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 854–860; e) C. Spino, C. Beaulieu, J. Lafrenière, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7091–7097; f) J. H. Smitrovich, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1601–1614; g) J. L. Beletie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5552–5555; h) N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. I. Calaza, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111–2114; i) E. S. Schmidtman, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2006**, 3643–3645; j) S. Perrone, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1041–1044; k) E. S. Schmidtman, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4705–4709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4634–4638;

- l) D. Li, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5672–5675.
- [24] a) siehe Abschnitt 3.1.1.7; b) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3874–3877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3786–3789; c) P. Demel, M. Keller, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6669–6683; d) B. Breit, P. Demel, D. Grauer, C. Studte, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 586–597.
- [25] Übersichtsartikel: a) A. Rivkin, Y. S. Cho, A. E. Gabarda, F. Yoshimura, S. J. Danishefsky, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 139–143; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; c) V. Boucard, G. Broustal, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225–236; d) M. C. Murcia, C. Navarro, A. Moreno, A. G. Csáky, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 15–47; e) A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6505–6511; f) *Handbook of Metathesis, Vols. 1–3* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [26] Einschlägige Beispiele: a) Abschnitt 4.1.5; b) R. Takeuchi, M. Kashio, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647–8655; c) P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582; d) P. A. Evans, J. E. Robinson, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6761–6762; e) P. A. Evans, L. J. Kennedy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2213–2215; f) P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609–4610; g) B. M. Trost, P. L. Fraise, *Z. T. Ball, Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061; h) B. L. Ashfeld, K. A. Miller, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1321–1324; i) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804.
- [27] Beispiele zur oxidativen Alkenspaltung mit chiralen Allylalkoholen: a) Abschnitt 3.1.2.1; b) J. A. Marshall, A. W. Garofalo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675–3680; c) R. Berenguer, M. Caverio, J. Garcia, M. Muñoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2183–2186.
- [28] Übersichtsartikel und ein umfassendes Buch: a) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26; b) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824; c) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook, Vol. 2* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [29] Neuere, umfassende Übersichtsartikel: a) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001; b) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613–1666.
- [30] D. M. Hodgson, P. G. Humphreys in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 36* (Hrsg.: J. P. Clayden), Thieme, Stuttgart, **2007**, S. 583–665.
- [31] Übersichtsartikel zur dynamischen kinetischen Racematspaltung und zu dynamischen kinetischen asymmetrischen Transformationsverfahren: a) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321–331; b) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247–3262; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291–8327; d) A. Kamal, M. A. Azhar, T. Krishnaji, M. S. Malik, S. Azeza, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 569–592; e) Y. Ahn, S.-B. Ko, M.-J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 647–658; f) B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294–2312; g) J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015; h) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802; i) H.-J. Gais in *Asymmetric Synthesis. The Essentials* (Hrsg.: S. Bräse, M. Christmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 84–89.
- [32] E. J. Ebbers, G. J. A. Ariaans, J. P. M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417–9476.
- [33] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052–5058.
- [34] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
- [35] a) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1256–1258; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211–1212; b) B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645–1650.
- [36] J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859–1862.
- [37] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1221–1222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173–1174.
- [38] Jüngste Entwicklungen bei achiralen Racemisierungskatalysatoren: a) D. Mavrynsky, R. Sillanpää, R. Leino, *Organometallics* **2009**, *28*, 598–605; b) O. Verho, E. V. Johnston, E. Karlsson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11216–11222; c) P. Nun, G. C. Fortman, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Organometallics* **2011**, *30*, 6347–6350; d) Y. Sato, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3635–3637.
- [39] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944.
- [40] Y. K. Choi, J. H. Suh, D. Lee, I. T. Lim, J. Y. Jung, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423–8424.
- [41] a) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825; b) K. Bogár, P. H. Vidal, A. R. Alcántara León, J.-E. Bäckvall, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3401–3404.
- [42] a) Q. Chen, C. Yuan, *Chem. Commun.* **2008**, 5333–5335; b) J. H. Choi, Y. K. Choi, Y. H. Kim, E. S. Park, E. J. Kim, M.-J. Kim, J. Park, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972–1977; c) D. Lee, E. A. Huh, M.-J. Kim, H. M. Jung, J. H. Koh, J. Park, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2377–2379.
- [43] S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1431–1434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1407–1410.
- [44] K. Takatori, K. Hasegawa, S. Narai, M. Kajiwara, *Heterocycles* **1996**, *42*, 525–528.
- [45] a) E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, T. Mohri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409–6412; b) S. Nagashima, K. Kanematsu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 743–749; c) D. Calvo, M. Port, B. Delpech, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1023–1024.
- [46] a) P. Chabardes, E. Kuntz, J. Varagnat, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1775–1783; For a review, see: b) S. Bellemin-Lapponnaz, J.-P. Le Ny, *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 217–224.
- [47] S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yamamoto, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2654–2657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592–2595.
- [48] A. Tai, H. Watanabe, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1468–1472.
- [49] a) M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1–4; b) K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 609–610; c) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1996**, 1081–1082; d) A. Girard, C. Greck, D. Ferroud, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *37*, 6467–6470; e) J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154–3155; f) E. Coulon, M. C. Caño de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467–6470; g) R. N. Ben, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700–7706; h) D. Lavergne, C. Mordant, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1909–1912; i) N. J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485–2490; j) V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892–2893.
- [50] K. L. Granberg, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858–6863.
- [51] B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837.
- [52] B. M. Trost, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10320–10321.

- [53] B. M. Trost, E. J. McEachern, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12702–12703.
- [54] B. M. Trost, N. G. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14320–14321.
- [55] B. M. Trost, W. Tang, J. L. Schulte, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4013–4015.
- [56] B. M. Trost, W. Tang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3409–3411.
- [57] a) J. M. Reuter, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3360–3364; b) J. S. Swenton, D. Bradin, B. D. Gates, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6156–6163; c) S. G. Nelson, C. J. Bungard, K. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13000–13001; d) S. G. Nelson, K. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4232–4233.
- [58] B. M. Trost, T. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6007–6010.
- [59] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543–3544.
- [60] B. M. Trost, H.-C. Tsui, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534–3535.
- [61] B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616–11617.
- [62] B. J. Lüssem, H.-J. Gais, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6066–6067.
- [63] H.-J. Gais, O. Bondarev, R. Hetzer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6279–6283.
- [64] I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4443–4453.
- [65] J. W. Faller, J. C. Wilt, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7613–7616.
- [66] Übersichtsartikel: G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675–691.
- [67] a) C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629; b) L. M. Stanley, C. Bai, M. Ueda, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8918–8920.
- [68] M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5683–5686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5568–5571.
- [69] E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [70] N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824.
- [71] Übersichtsartikel zur Illustration der Fülle entwickelter Liganden, siehe: a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; b) V. Dimitrov, M. Kamenova-Nacheva, *J. Univ. Chem. Technol. Met.* **2009**, *44*, 317–332.
- [72] a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072; b) W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, 1369–1370.
- [73] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.
- [74] a) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239–1242; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651–5666.
- [75] Übersichtsartikel: a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; d) P. Knochel, J. J. Almerna Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275–8319.
- [76] Übersichtsartikel: K. Soai, T. Kawasaki, I. Sato in *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Part 2 (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2006**, S. 555–593.
- [77] C. M. Binder, A. Bautista, M. Zaidlewicz, M. P. Krzemiński, A. Oliver, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2337–2343.
- [78] W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133–2136.
- [79] X.-F. Yang, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1670–1675.
- [80] M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4535–4538.
- [81] M. Hatano, T. Mizuno, K. Ishihara, *Synlett* **2010**, 2024–2028.
- [82] M. Hatano, R. Gouzu, T. Mizuno, H. Abe, T. Yamada, K. Ishihara, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1149–1158.
- [83] P. G. Cozzi, P. Kotrusz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4940–4941.
- [84] Y. S. Sokeirik, H. Mori, M. Omote, K. Sato, A. Tarui, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1927–1929.
- [85] M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474–6484.
- [86] C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970–10971.
- [87] V. J. Forrat, O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431–4445.
- [88] C. García, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641–3644.
- [89] S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448–455.
- [90] S. Dahmen, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2002**, 26–27.
- [91] a) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657–1660; b) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095–7098; c) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691–5700.
- [92] S. Nowotny, S. Vettel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4539–4540.
- [93] F. Langer, L. Schwink, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229–8243.
- [94] W. Brieden, R. Ostwald, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 582–584.
- [95] H. Lütjens, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1161–1162.
- [96] R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmüller, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143–4153.
- [97] M. Yus, D. J. Ramón, O. Prieto, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2745–2748.
- [98] a) H. Y. Kim, A. E. Lurain, P. García-García, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138–13139; b) H. Y. Kim, L. Salvi, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954–962; c) A. E. Lurain, A. Maestri, A. R. Kelly, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13608–13609; d) S.-J. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544–9546; e) S.-J. Jeon, H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416–16425.
- [99] T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455–1460.
- [100] M. Nakajima, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9751–9758.
- [101] D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 991–992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1008–1009.
- [102] J. L. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719–5730.
- [103] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484.
- [104] a) B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 96–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84–86; b) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117–6128.
- [105] C.-S. Da, J.-R. Wang, X.-G. Yin, X.-Y. Fan, Y. Liu, S.-L. Yu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5578–5581.
- [106] Y. Liu, C.-S. Da, S.-L. Yu, X.-G. Yin, J.-R. Wang, X.-Y. Fan, W.-P. Li, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6869–6878.
- [107] Y. Muramatsu, T. Harada, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1104–1106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1088–1090.
- [108] Y. Muramatsu, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560–10563.
- [109] E. Fernández-Mateos, B. Maciá, D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6851–6855.
- [110] a) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1478–1480; b) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2878–2884.
- [111] K.-H. Wu, D.-W. Chuang, C.-A. Chen, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2008**, 2343–2345.
- [112] a) E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3829–3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3677–3680; b) W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.*

- 2007, 129, 498–499; c) P. Fischer, A. B. García Segovia, M. Gruner, P. Metz, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6387–6390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6231–6234; d) C.-C. Liao, R. K. Peddinti, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 856–866.
- [113] a) G. Lu, F. Y. Kwong, J.-W. Ruan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4115–4120; b) S. Dahmen, M. Lormann, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4597–4600; c) J. Rudolph, N. Hermanns, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3997–4000.
- [114] a) M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaara, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3475–3477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279–3281; b) K. Suzuki, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synlett* **2006**, 648–650; c) P. Y. Toullec, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2715–2718; d) H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1479–1481; e) G. M. Gallego, R. Sarpong, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1338–1342; f) T.-S. Zhu, S.-S. Jin, M.-H. Xu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 780–783.
- [115] G. Liu, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16504–16505.
- [116] T. Ukon, T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4405–4407.
- [117] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763–2793.
- [118] D. G. Hall, *Synlett* **2007**, 1644–1655.
- [119] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7774–7854.
- [120] S. E. Denmark, C. S. Regens, T. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2774–2776.
- [121] S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4745–4759.
- [122] E. Sreedhar, A. Venkanna, N. Chandramouli, K. S. Babu, J. M. Rao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1078–1083.
- [123] M. Georgy, P. Lesot, J.-M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3543–3549.
- [124] a) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14891–14899; b) Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5118–5121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5018–5021; c) I. S. Kim, S. B. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2514–2520; d) S. B. Han, X. Gao, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9153–9156.
- [125] Ein Beispiel einer Fe/Cr-vermittelten Allylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Allylbromid-Derivaten: M. Kurosu, M.-H. Lin, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12248–12249.
- [126] Ein Beispiel für die Addition von Allylcyanid an α,β -ungesättigte Aldehyde unter Protonentransferbedingungen: R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3195–3197.
- [127] Neuere Übersichtsartikel: a) E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 313–354; b) N. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, S. Agrawal, R. V. Jasra, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 593–623; c) M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5146–5226; d) C. Moberg, E. Wingstrand, *Synlett* **2010**, 355–367; e) W. Wang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4751–4769.
- [128] a) T. Reiss, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6345–6348; b) Y. Schmidt, K. Lehr, U. Breuninger, G. Brand, T. Reiss, B. Breit, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4424–4433.
- [129] Y. Schmidt, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11780–11788.
- [130] K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 733–736.
- [131] Neuere Übersichtsartikel und ein umfassendes Buch über Aldolreaktionen: a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569; b) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600–1632; c) *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [132] R. Schäckel, B. Hinkelmann, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1663–1666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1619–1622.
- [133] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645–5648.
- [134] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5777–5780.
- [135] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170–173.
- [136] W. Oppolzer, R. N. Radinov, E. El-Sayed, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4766–4770.
- [137] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593–1594.
- [138] W. Oppolzer, R. N. Radinov, J. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2607–2610.
- [139] P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6454–6455.
- [140] P. Wipf, C. Kendall, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1778–1784.
- [141] E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, M. D. Janssen, J. Boersma, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6521–6524.
- [142] Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12225–12231.
- [143] A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10677–10683.
- [144] a) A. E. Lurain, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1262–1268; b) H. Y. Kim, L. Salvi, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 402–412.
- [145] S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1729–1732.
- [146] L. Salvi, S.-J. Jeon, E. L. Fisher, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 16119–16125.
- [147] H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6538–6539.
- [148] H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8355–8361.
- [149] A. M. DeBerardinis, M. Turlington, L. Pu, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2416–2418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2368–2370.
- [150] F. Schmidt, J. Rudolph, C. Bolm, *Synthesis* **2006**, 3625–3630.
- [151] Z. Chai, X.-Y. Liu, J.-K. Zhang, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 724–728.
- [152] J.-X. Ji, L.-Q. Qiu, C. W. Yip, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1589–1590.
- [153] H.-L. Wu, P.-Y. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5935–5937.
- [154] C. M. Sprout, M. L. Richmond, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7408–7417.
- [155] S. Dahmen, S. Bräse, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4119–4122.
- [156] D. Tomita, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4138–4139.
- [157] D. A. Evans, Y. Aye, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11034–11035.
- [158] K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13922–13923.
- [159] D. B. Biradar, H.-M. Gau, *Org. Lett.* **2009**, 11, 499–502.
- [160] R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3431–3434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3353–3356.
- [161] D. Tomita, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 161–166.
- [162] T. Shono, T. Harada, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5270–5273.
- [163] Übersichtsartikel über NHK-Reaktionen: a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991–1046; b) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2407–2424.
- [164] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281–5284.
- [165] H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644–5646.
- [166] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048–6050.
- [167] a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2533–2534; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349–12357.
- [168] W. Harnying, A. Kaiser, A. Klein, A. Berkessel, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4765–4773.

- [169] H.-W. Choi, K. Nakajima, D. Demeke, F.-A. Kang, H.-S. Jun, Z.-K. Wan, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435–4438.
- [170] K. Namba, S. Cui, J. Wang, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417–5419.
- [171] X. Liu, J. A. Henderson, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16678–16680.
- [172] H. Guo, C.-G. Dong, D.-S. Kim, D. Urabe, J. Wang, J. T. Kim, X. Liu, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387–15393.
- [173] a) F. Matsuura, R. Peters, M. Anada, S. S. Harried, J. Hao, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463–7465; b) D. J. Clausen, S. Wan, P. E. Floreancig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5284–5287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5178–5181; c) K. Kobayashi, Y. Fujii, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900–903; d) A. Yamamoto, A. Ueda, P. Brémond, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 893–896.
- [174] a) D.-S. Kim, C.-G. Dong, J. T. Kim, H. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15636–15641; b) C.-G. Dong, J. A. Henderson, Y. Kaburagi, T. Sasaki, D.-S. Kim, J. T. Kim, D. Urabe, H. Guo, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15642–15646.
- [175] K. Kobayashi, Y. Fujii, Y. Hirayama, S. Kobayashi, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290–1293.
- [176] X. Liu, X. Li, Y. Chen, Y. Hu, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6136–6139.
- [177] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- [178] a) A. Berkessel, D. Menche, C. A. Sklorz, M. Schröder, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1062–1065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032–1035; b) A. Berkessel, M. Schröder, C. A. Sklorz, S. Tabanella, N. Vogl, J. Lex, J. M. Neudörfl, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3050–3056.
- [179] I. Paterson, H. Bergmann, D. Menche, A. Berkessel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1293–1295.
- [180] M. Naodovic, G. Xia, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4053–4055.
- [181] Ein anderes Beispiel einer enantioselektiven, Chrom-katalysierten Addition von Homoallenylbromid an Aldehyde: V. Coeffard, M. Aylward, P. J. Guiry, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9316–9319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9152–9155.
- [182] Beispiele der Verwendung von 1,3-Butadien-2-ylcarbinolen in der organischen Synthese: a) R. E. Taylor, B. R. Hearn, J. P. Ciavarri, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2953–2955; b) T. M. Bertolini, Q. H. Nguyen, D. F. Harvey, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8675–8678.
- [183] Andere Beispiele von enantioselektiven Nozaki-Hiyama-Allelylierungen von Aldehyden: a) M. Inoue, M. Nakada, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 258–261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 252–255; b) G. Xia, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 496–497.
- [184] M. Durán-Galván, B. T. Connell, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2445–2448.
- [185] R. Soundararajan, G. Li, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 100–104.
- [186] A. X. Xiang, D. A. Watson, T. Ling, E. A. Theodorakis, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6774–6775.
- [187] I. Ojima, M. Tzamarioudaki, C.-Y. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3643–3644.
- [188] Einschlägige Berichte zu reduktiven Kupplungen: a) W.-S. Huang, J. Chan, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221–4223; b) K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442–3443; c) K. Takai, S. Sakamoto, T. Isshiki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 653–655; d) G. M. Mahandru, G. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3698–3699; e) K. M. Miller, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3077–3080; f) B. Knapp-Reed, G. M. Mahandru, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13156–13157; g) P. R. McCarren, P. Liu, P. H.-Y. Cheong, T. F. Jamison, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6654–6655; h) P. Liu, P. McCarren, P. H.-Y. Cheong, T. F. Jamison, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2050–2057.
- [189] Lit. [188b].
- [190] K. Sa-ei, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4441–4443.
- [191] Übersichtsartikel: E. Skucas, M.-Y. Ngai, V. Komanduri, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394–1401.
- [192] R. R. Huddleston, H.-Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488–11489.
- [193] C.-W. Cho, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3873–3876.
- [194] Y.-T. Hong, C.-W. Cho, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3745–3748.
- [195] J.-R. Kong, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718–719.
- [196] V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449.
- [197] J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16040–16041.
- [198] J. U. Rhee, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10674–10675.
- [199] Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876–13879.
- [200] Y. Yang, S.-F. Zhu, C.-Y. Zhou, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14052–14053.
- [201] R. Shintani, K. Okamoto, Y. Otomaru, K. Ueyama, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54–55.
- [202] a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent, 2155113, **1972**.
- [203] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220.
- [204] A. Bugarin, B. T. Connell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2644–2646.
- [205] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094–12095.
- [206] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293–4296.
- [207] Übersichtsartikel: a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; b) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581–1588; c) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674; d) D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78.
- [208] Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2001**, 2030–2031.
- [209] Ein umfassender Übersichtsartikel: Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.
- [210] a) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3671–3686; b) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3687–3696.
- [211] B. M. Trost, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12191–12201.
- [212] Ein Übersichtsartikel über die Verwendung von Phosphoramidit-Liganden in der asymmetrischen Katalyse: J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2538–2582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486–2528.
- [213] Ein umfassender Übersichtsartikel zu Kupfer-katalysierten allylischen Substitutionsreaktionen: A. Alexakis, J.-E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
- [214] Ein Übersichtsartikel zur allylischen Alkylierung mit Grignard-Reagentien: S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852.
- [215] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572–15573.
- [216] B. Mao, K. Geurts, M. Fañanás-Mastral, A. W. van Zijl, S. P. Fletcher, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 948–951.

- [217] B. M. Trost, C. Jäkel, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4438–4439.
- [218] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545–4554.
- [219] B. M. Trost, M. L. Crawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9328–9329.
- [220] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396–10415.
- [221] S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2866–2867.
- [222] a) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15185–15191; b) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, H. F. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15192–15203.
- [223] K. Onitsuka, H. Okuda, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1476–1479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1454–1457.
- [224] N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1206–1207.
- [225] N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5303–5305; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5197–5199.
- [226] a) M. D. Mbaye, J.-L. Renaud, B. Demerseman, C. Bruneau, *Chem. Commun.* **2004**, 1870–1871; b) A. Bouziane, M. Hérou, B. Carboni, F. Carreaux, B. Demerseman, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5630–5637.
- [227] Übersichtsartikel: a) R. Takeuchi, S. Kezuka, *Synthesis* **2006**, 3349–3366; b) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461–1475.
- [228] F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3426–3427.
- [229] C. Shu, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4898–4901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794–4797.
- [230] a) C. A. Kiener, C. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272–14273; b) S. T. Madrahimov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8136–8147.
- [231] S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1954–1957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1928–1931.
- [232] I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350–6353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6204–6207.
- [233] H. He, K.-Y. Ye, Q.-F. Wu, L.-X. Dai, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1084–1094.
- [234] A. Guzman-Martinez, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634–10637.
- [235] a) H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856–14857; b) H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 972–976.
- [236] J. K. Park, H. H. Lackey, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2410–2413.
- [237] P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5012–5013.
- [238] a) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7882–7883; b) P. A. Evans, D. K. Leahy, L. M. Sliker, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3613–3618.
- [239] Frühe Arbeiten mit Selen- und Quecksilberderivaten: a) Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2320–2329; b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154–7155; c) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 429–430.
- [240] Wegweisende Arbeiten hierzu: A. Heumann, B. Åkermark, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 443–444; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 453–454.
- [241] Neuere Beispiele effizienter Palladium-katalysierter allylischer Veresterungen: a) A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116–15119; b) W. H. Henderson, C. T. Check, N. Proust, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 824–827; c) E. Thiery, C. Aouf, J. Belloy, D. Harakat, J. Le Bras, J. Muzart, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1771–1774.
- [242] a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347; b) M. S. Chen, N. Prabakaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971; c) J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076–15077.
- [243] D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548–6551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451.
- [244] a) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756; b) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819–5824; c) D. J. Rawlinson, G. Sosnovsky, *Synthesis* **1972**, 1–28.
- [245] A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831–1834.
- [246] a) M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pamment, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945–2948; b) M. B. Andrus, X. Chen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16229–16240; c) M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368; d) M. B. Andrus, D. Asgari, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5775–5780; e) M. B. Andrus, Z. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8806–8807.
- [247] a) A. DattaGupta, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2633–2636; b) G. Sekar, A. DattaGupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2961–2967; c) S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3573–3581; d) S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4370–4374.
- [248] a) K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 1245–1246; b) K. Kawasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337–6350; c) Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941–3945.
- [249] V. D. M. Hoang, P. A. N. Reddy, T.-J. Kim, *Organometallics* **2008**, *27*, 1026–1027.
- [250] a) J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3679–3683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567–3571; b) M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845–866.
- [251] a) A. Lumbroso, P. Koschker, N. R. Vautravers, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2386–2389; b) A. Lumbroso, N. Abermil, B. Breit, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 789–793.
- [252] Neuerer Übersichtsartikel zum Konzept der Redoxökonomie: N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [253] Eine ähnliche Palladium-katalysierte Reaktion mit speziellen Propargylacetaten mit interner Alkinfunktionalität: B. M. Trost, W. Brieden, K. H. Baringhaus, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1392–1394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1335–1336.
- [254] Ähnliche intermolekulare Palladium-katalysierte Reaktionen, die mit internen Alkinen und Sauerstoff-Nucleophilen lineare Allylkalkohol-Derivate oder Lactone liefern: a) I. Kadota, L. M. Lutete, A. Shibuya, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6207–6210; b) W. Zhang, A. R. Haight, M. C. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6575–6578; c) N. T. Patil, F. N. Khan, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8497–8499; d) Z. Huo, N. T. Patil, T. Jin, N. K. Pahadi, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 680–684.
- [255] Ein ähnliches Palladium-katalysiertes Beispiel mit aromatischen internen Alkinen und Kohlenstoff- oder Stickstoff-Nucleophilen: a) I. Kadota, A. Shibuya, Y. S. Gyoung, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10262–10263; b) I. Kadota, A. Shibuya, L. M. Lutete, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570–4571; c) N. T. Patil, I. Kadota, A. Shibuya, Y. S. Gyoung, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 800–804.
- [256] N. T. Patil, L. M. Lutete, H. Wu, N. K. Pahadi, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4270–4279.
- [257] Übersichtsartikel: S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418.
- [258] P. Koschker, A. Lumbroso, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20746–20749.
- [259] Ein neuerer Übersichtsartikel zur Übergangsmetall-katalysierten intermolekularen Reaktion von Allenen mit Sauerstoff-

- Nucleophilen: M. P. Muñoz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3584–3594.
- [260] Übersichtsartikel: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; c) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; d) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; e) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609–619; f) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691; g) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501–1514.
- [261] H. Jiang, N. Holub, K. A. Jørgensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20630–20635.
- [262] Übersichtsartikel: R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [263] T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418.
- [264] T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, 467–468.
- [265] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529–13530.
- [266] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087.
- [267] N. Arai, K. Azuma, N. Nii, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7567–7570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7457–7460.
- [268] Übersichtsartikel: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [269] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; b) J. Matsuo, T. Kozai, O. Nishikawa, Y. Hattori, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6902–6904.
- [270] Beispiele von Totalsynthesen: a) Lit. [45a]; b) E. J. Corey, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025–5028; c) M. J. Di Grandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4989–4992; d) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029; e) P. Szeto, D. C. Lathbury, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6957–6960; f) P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558–559; g) M. Löggers, L. E. Overman, G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139–9150; h) D. B. Smith, A. M. Waltos, D. G. Loughhead, R. J. Weikert, D. J. Morgans, Jr., J. C. Rohloff, J. O. Link, R. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2236–2241; i) S. J. Amigoni, L. J. Toupet, Y. J. Le Floch, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6374–6378; j) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11769–11776; k) G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374–14376; l) T. V. Ovaska, J. A. Sullivan, S. I. Ovaska, J. B. Winegrad, J. D. Fair, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2715–2718; m) K. C. Nicolaou, H. Ding, J.-A. Richard, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3815–3818; n) A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8175–8178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8025–8028; o) M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2260–2265.
- [271] K. R. Voigtgritter, N. A. Isley, R. Moser, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3410–3416.
- [272] Übersichtsartikel: a) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105; b) G. Lu, Y.-M. Li, X.-S. Li, A. S. C. Chan, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1736–1744; c) O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873–888; d) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983; e) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381.
- [273] a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688; b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606; c) E. El-Sayed, N. K. Anand, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017–3020; d) B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453; e) B. Jiang, Z. Chen, W. Xiong, *Chem. Commun.* **2002**, 1524–1525; f) J.-C. Zhong, S.-C. Hou, Q.-H. Bian, M.-M. Yin, R.-S. Na, B. Zheng, Z.-Y. Li, S.-Z. Liu, M. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3069–3071; g) C. Chen, L. Hong, Z.-Q. Xu, L. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2277–2280; h) S. Dahmen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2113–2116; i) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8–9; j) C. Wolf, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996–10997; k) G. Gao, D. Moore, R.-G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143–4146; l) M.-H. Xu, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555–4557; m) Y. Yue, M. Turlington, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8681–8689; n) P. G. Cozzi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001–3004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895–2898; o) G. Lu, X. Li, X. Jia, W. L. Chan, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5211–5212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057–5058; p) G. Lu, X. Li, Y.-M. Li, F. Y. Kwong, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1926–1933; q) L. Liu, R. Wang, Y.-F. Kang, H.-Q. Cai, C. Chen, *Synlett* **2006**, 1245–1249; r) Z.-Y. Li, M. Wang, Q.-H. Bian, B. Zheng, J.-Y. Mao, S.-N. Li, S.-Z. Liu, M.-A. Wang, J.-C. Zhong, H.-C. Guo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5782–5786; s) J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3197–3199; t) D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207–210; u) S. Gou, Z. Ye, Z. Huang, X. Ma, *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 374–379.
- [274] Ein Beispiel enantioselektiver Additionen von Alkinyllink-Reagentien, die vor der Reaktion hergestellt wurden: H. Lütjens, S. Nowotny, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2675–2678.
- [275] a) Y. Asano, K. Hara, H. Ito, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3901–3904; b) Y. Asano, H. Ito, K. Hara, M. Sawamura, *Organometallics* **2008**, *27*, 5984–5996.
- [276] R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760–13761.
- [277] J. Ito, R. Asai, H. Nishiyama, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3860–3862.
- [278] F. Xu, R. A. Reamer, R. Tilley, J. M. Cummins, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, D. B. Collum, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11212–11218.
- [279] P. G. Cozzi, S. Alesi, *Chem. Commun.* **2004**, 2448–2449.
- [280] a) K. Tanaka, T. Ueda, T. Ichibakase, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2168–2169; b) T. Ueda, K. Tanaka, T. Ichibakase, Y. Orito, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7726–7731.
- [281] D. L. Usanov, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286–1289.
- [282] a) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285–288; b) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [283] a) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938–10939; b) K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214–3217.
- [284] a) D. Muri, N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4104–4106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4036–4038; b) D. Muri, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8695–8712.
- [285] G.-Q. Tian, T. Kaiser, J. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 288–290.
- [286] D. Gao, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3752–3755.
- [287] A. Fettes, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4272–4275; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4098–4101.
- [288] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- [289] K. A. Keaton, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1083–1086.
- [290] Y. Liang, X. Jiang, Z.-X. Yu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6659–6661.
- [291] B. M. Trost, M. J. Bartlett, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1322–1325.
- [292] F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 586–589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 578–581.

- [293] Übersichtsartikel: a) A. G. Fallis, P. Forgione, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5899–5913; b) A. Basheer, I. Marek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 76; DOI: 10.3762/bjoc.6.76; c) F. Chemla, F. Ferreira in *Chemistry of Organocopper Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2009**, S. 527–584.
- [294] Beispiele regioselektiver Carbometallierungsprotokolle: a) C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4093–4096; b) E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6639–6647; c) Z. Lu, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2655–2660; d) S. Ma, Z. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1894–1898; e) K. A. Parker, Q. Xie, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1349–1352.
- [295] K. M. Laemmerhold, B. Breit, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2417–2420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2367–2370.
-