

Lewis-Base-Katalyse der gerichteten Mukaiyama-Aldolreaktion: 40 Jahre Inspiration und Fortschritt

Gregory L. Beutner und Scott E. Denmark*

Aldolreaktionen · Diastereoselektivität ·
Enantioselektivität · Lewis-Basen · Silane

Professor Teruaki Mukaiyama gewidmet

Die Mukaiyama-Aldolreaktion, die 1973 erstmals beschrieben wurde, ist eine regio-, diastereo- und enantioselektive Reaktion, die den seltenen Rang einer Namensreaktion von strategischer Bedeutung erlangt hat. Die Bedeutung der Mukaiyama-Reaktion für die stereoselektive Synthese organischer Verbindungen (Naturstoffe sowie vollsynthetische) kann kaum überschätzt werden. Ihr Einfluss auf das Gebiet der Synthesechemie reicht über die bloße Anwendung in der Synthese hinaus, denn sie hat sich als Inspiration für neue Konzepte und Methoden der Stereokontrolle und der Katalyse erwiesen. Dieser Kurzaufsatz soll aufzeigen, wie die Suche nach einer regio-, diastereo- und enantioselektiven Katalysereaktion zur Entwicklung der Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion geführt hat. Die Entwicklungsgeschichte dieses Verfahrens wird anhand der Studien aus den Arbeitsgruppen der Autoren und von Teruaki Mukaiyama nachgezeichnet.

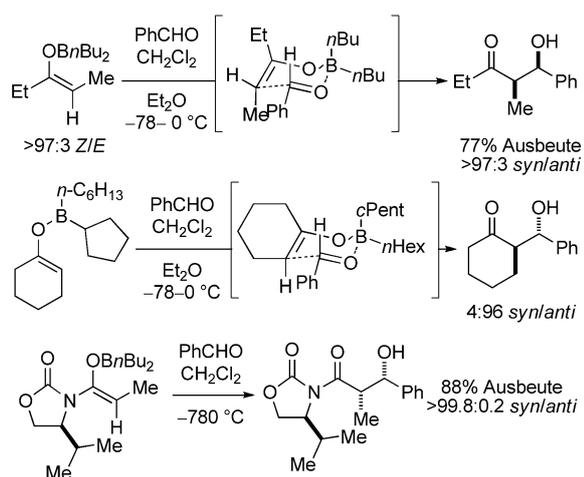
1. Einführung

Die Aldolreaktion ist ein ikonischer C-C-Bindungsbildungsprozess, der überall in der Natur anzutreffen ist und eine der ältesten organischen Reaktionen darstellt. Bis heute dient diese Reaktion als eine wichtige Plattform zum Aufzeigen konzeptioneller Fortschritte in der organischen Synthese.^[1] Der Hauptgrund für die Prominenz der Aldolreaktion sind die zahlreichen Herausforderungen, die sie bezüglich Regio-, Chemo-, Enantio- und Diastereoselektivität stellt. Alle vier dieser Selektivitätsanforderungen können schon in einem einzelnen Paar von Reaktionspartnern vorhanden sein, und ihre Steuerung kann stark substratabhängig sein, sodass universelle Lösungen äußerst selten sind. Aus diesem Grund stellen neue Methoden oder Konzepte zur Selektivitätskontrolle bemerkenswerte Errungenschaften dar.

Vor diesem Hintergrund stellt Mukaiyamas Entwicklung der gerichteten Aldolreaktion latenter Enolatäquivalente, deren 40-jähriges Jubiläum in diesem Jahr ansteht, einen großen Meilenstein dar. In seinen bahnbrechenden Arbeiten verwendete er stabile und isolierbare Enolether wie Enoxyborinate^[2] und Enoxysilane,^[3] deren Strukturen leicht kontrollierbar und manipulierbar waren. Mit diesen Enolatäquivalenten gelang es, das Problem der Regio- und der Chemo-selektivität zu beherrschen, weil eindeutig identifizierbar war, welche Carbonylverbindung bei der Bindungsbildung als Nucleophil und welche als Elektrophil wirkt.^[4] Darüber hinaus bietet die einzigartige Reaktivität dieser beiden Verbindungsklassen eine sehr effektive Möglichkeit der Diastereo- und Enantioselektivitätskontrolle. Im Fall der Enoxyborinate ist die Bindung des Aldehyds an das Lewis-saure Boratom für die Aktivierung als Elektrophil notwendig, und der hohe Grad an Diastereoselektivität ist eine Folge der stark geordneten, sesselartigen Übergangszustände (Schema 1).^[5] Für die Enantioselektivitätskontrolle der Reaktionen von Enoxyborinaten sind Auxiliar-basierte Methoden erforderlich, die strategischen Status erlangt haben.^[6] Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert jedoch keine katalytische und gleichzeitig enantioselektive Variante dieser Umsetzung.^[7]

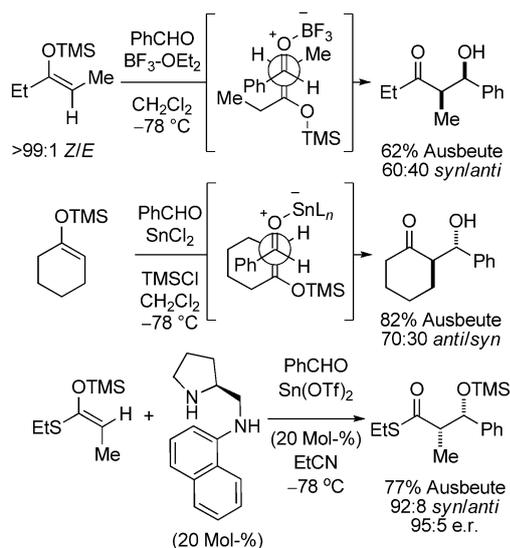
Im Fall der Enoxysilane ist das zentrale Siliciumatom nicht genügend Lewis-sauer, um den Aldehyd zu binden und zu aktivieren, und es ist daher nicht in der Lage, als organi-

[*] Dr. G. L. Beutner
Bristol-Myers Squibb, Process Research & Development
New Brunswick, NJ 08903 (USA)
Prof. Dr. S. E. Denmark
Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign
Urbana, IL 61801 (USA)
E-Mail: sdenmark@illinois.edu
Homepage: <http://www.scs.illinois.edu/denmark>



Scheme 1. Aldolreaktionen mit Enoxyborinaten.

sierendes Zentrum für einen sechsgliedrigen Übergangszustand zu wirken (Scheme 2).^[8] Obleich es einige Ausnahmen gibt,^[9] erfordern diese Reaktionen im Allgemeinen eine Aktivierung durch eine exogene Lewis-Säure und verlaufen über offenkettige Übergangsstrukturen.^[10] In einigen Fällen



Scheme 2. Aldolreaktionen mit Enoxysilanen. TMS = Trimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

lässt sich ein hoher Grad an Diastereoselektivität erreichen, allerdings nicht in einer allgemeinen oder vorhersagbaren Weise. Der inhärent offenkettige Übergangszustand der Aldolreaktion von Enoxysilanen stellt hinsichtlich der Diastereoselektivitätskontrolle eine Herausforderung dar, bietet aber gleichzeitig auch eine einzigartige Möglichkeit für die Enantioselektivitätskontrolle der Reaktion. Der Einsatz chiraler Lewis-Säure-Katalysatoren bei Enoxysilanen hat sich daher als eine immens erfolgreiche Methode für die Entwicklung enantioselektiver Aldoladditionen erwiesen,^[11] wie das Beispiel von Mukaiyamas Arbeiten über Zinn(II)-Diamminkomplexe illustriert.^[12]

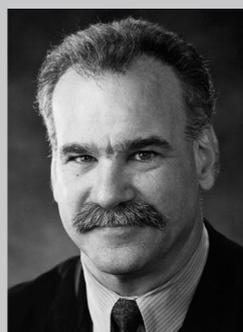
Im Laufe der letzten 30 Jahre haben Mukaiyama und andere Forscher umfangreiche Untersuchungen zur Reaktivität von Enoxyborinaten und Enoxysilanen unternommen und diese so zu den verlässlichen und vielseitigen Reagentien weiterentwickelt, die sie heute sind. Mukaiyamas Grundansatz, dass neuartige Reagentien Lösungen für Herausforderungen in der Synthese bieten können, dient uns als eine Inspiration. Seine Forschungen haben den Einsatzbereich von Lewis-Säure-Katalysatoren enorm erweitert, darüber hinaus hat er aber auch auf dem Gebiet der Lewis-Base-katalysierten Aldoladdition wichtige Beiträge geleistet. Dieser Kurzaufsatz beschreibt die Entwicklung von Reagentien für Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktionen und illustriert, wie Einblicke in die Wirkungsweise dieser Reagentien unerwartete Fortschritte nach sich zogen.^[13]

2. Konzept

Unsere Forschungen zur Aldoladdition waren vor allem dadurch motiviert, dass wir die Eigenschaften von Enoxyborinaten und Enoxysilanen in einer einzigen molekularen Spezies zusammenzuführen wollten, um so die Vorzüge beider Klassen zu nutzen. Die Idee war, ein latentes Enolatäquivalent zu finden, das, wie die Enoxysilane, einer asymmetrischen Katalyse unterworfen werden kann (Enantioselektivitätskontrolle) und gleichzeitig, wie die Enoxyborinate, über einen geschlossenen Übergangszustand reagiert (Diastereoselektivitätskontrolle). Eine Anwendung des Konzepts der Lewis-Base-Katalyse zur Aktivierung von Enoxysilanen^[14] schien uns diesbezüglich eine erfolgversprechende Taktik zu sein. Die allgemeine Formulierung geht von einem Enoxysilan mit einem schwach Lewis-sauren Sili-ciumrest (A) aus, das nicht in der Lage ist, den Aldehyd-



Gregory L. Beutner studierte an der Tufts University und promovierte 2004 an der University of Illinois at Urbana-Champaign (UIUC) bei Prof. S. E. Denmark. Nach einem Postdoktorat bei Prof. R. H. Grubbs (2006) trat er eine Stelle bei Merck in Rahway, New Jersey an. Zurzeit arbeitet er bei Bristol-Myers Squibb in der Abteilung Late Phase Chemical Development.



Scott E. Denmark studierte am Massachusetts Institute of Technology (B.S. 1975) und promovierte 1980 an der ETH Zürich bei Albert Eschenmoser. Im selben Jahr begann er seine eigenständige akademische Laufbahn an der University of Illinois, und seit 1991 ist er Reynold C. Fuson-Professor für Chemie. Seine Forschungen gelten der Entwicklung neuer Synthesereaktionen, der explorativen Organoelementchemie und den Grundlagen der Stereokontrolle fundamentaler C-C-Kupplungsreaktionen.

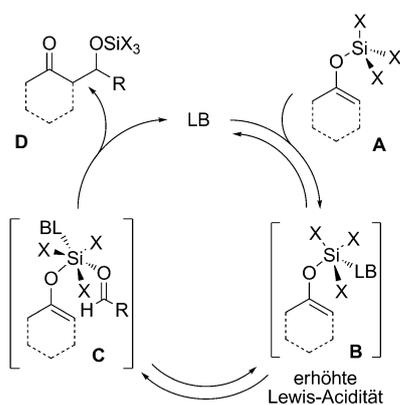
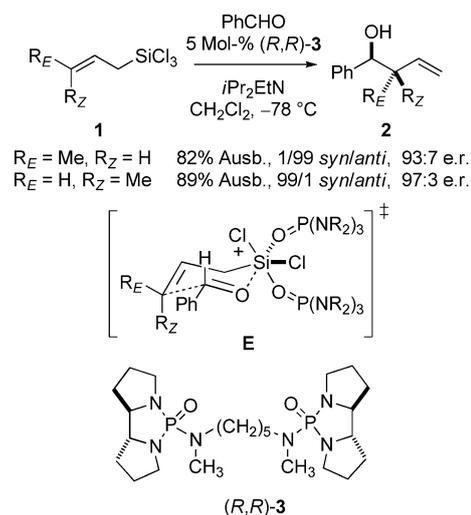


Abbildung 1. Eine allgemeine Übersicht über die Lewis-Base-Katalyse mit Enoxysilanen.

Reaktionspartner elektrophil zu aktivieren (Abbildung 1). Die Bindung einer starken, neutralen Lewis-Base an das Siliciumatom durch eine $n\text{-}\sigma^*$ -Wechselwirkung erzeugt das hyperkoordinierte Silicat **B**. Gutmanns Analyse von Lewis-Säure/Base-Komplexen besagt,^[15] dass die Bindung der Lewis-Base an das zentrale Siliciumatom zu einer Polarisierung der Si-X-Bindungen führt. Diese Umverteilung der Elektronendichte in den Si-X-Bindungen vermindert die Elektronendichte am zentralen Siliciumatom und erhöht die Elektronendichte an den peripheren X-Substituenten. Mit zunehmender Polarisierung wird das Siliciumatom hinreichend Lewis-sauer, um den Aldehyd über den geschlossenen Übergangszustand **C** zu aktivieren. Die Aldolisierung wird dann nur in Gegenwart der Lewis-Base ablaufen. Zusätzlich zur natürlichen Diastereoselektivität der Aldolisierung als Folge des geschlossenen Übergangszustandes bietet sich durch die Verwendung einer chiralen Lewis-Base die Möglichkeit einer Enantioselektivitätskontrolle.

3. Aldolreaktionen mit Enoxytrichlorsilanen

In Anbetracht der vernachlässigbaren Lewis-Acidität von Trialkylsilylenolethern^[16] benötigt man für die $n\text{-}\sigma^*$ -Aktivierung durch neutrale Lewis-Basen eine andere Klasse von Enoxysilanen. Zwar haben etliche Studien gezeigt, dass verschiedenste dipolare, aprotische Verbindungen Aldolreaktionen von Trialkylsilylenolethern^[17] vermitteln können, asymmetrische Varianten wurden bisher aber nicht veröffentlicht. Anregungen, welche Klasse von Enoxysilanen dieses Kriterium erfüllen könnte, stammten aus verwandten Studien zur Lewis-Base-katalysierten Allylierung von Aldehyden mit polyhalogenierten Allylsilanen. In Anlehnung an Arbeiten von Sakurai und Mitarbeitern zur Verwendung von Allyltrifluorsilan^[18] begannen wir sowie Kobayashi und Mitarbeiter unabhängig voneinander mit Untersuchungen der eng verwandten Allyltrichlorsilane (**1**; Schema 3).^[19] Diese trihalogenierten Allylsilane, die extrem schlechte π -Nucleophile sind,^[20] können in Gegenwart starker neutraler Lewis-Basen wie Formamiden und Phosphoramiden in hochreaktive Reagentien überführt werden. Im Fall des chiralen Phos-



Schema 3. Asymmetrische Lewis-Base-katalysierte Allylierungen.

phoramids (*R,R*)-3 wurden hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten erreicht (Schema 3).^[21] Die Diastereoselektivität erklärt sich durch einen geschlossenen, sesselartigen Übergangszustand **E**.

Auf der Grundlage dieser Befunde wurde eine sehr ungewöhnliche Klasse von Reagentien, die Enoxytrichlorsilane, konzipiert. Durch Analogieschluss wurde angenommen, dass auch diese Reagentien aufgrund der elektronenziehenden Trichlorsilylgruppe schlechte Nucleophile sind, dabei aber – als wichtige Eigenschaft – über ein vergleichsweise Lewis-saures Siliciumatom verfügen.^[22] Die Frage war, ob eine Lewis-Base diese Molekülspezies aktivieren könnte, um einen neuartigen, gerichteten Aldolprozess zu ermöglichen – analog zu den Befunden der Lewis-Base-katalysierten Allylierung. Die Antwort auf diese Frage erbrachten Studien zur Reaktivität des von Cyclohexanon abgeleiteten Trichlorsilylenolethers **4** (Tabelle 1).^[23] Ohne eine Lewis-Base läuft die Aldolisierung ab und liefert das Aldolprodukt in hoher Ausbeute. Man beobachtet eine hohe *syn*-Diastereoselektivität, wie man sie für einen geschlossenen, bootförmigen Übergangszustand erwarten würde. Ungeachtet dieser moderaten Hintergrundreaktion führte die Zugabe von 10 Mol-% des

Tabelle 1: Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion von Trichlorsilylenolethern.

Katalysatormenge	T [°C]	Ausb. [%]	d.r. <i>syn/anti</i>	e.r. [a]
–	0	92	98:2	n.d.
6 (10%)	–78	95	< 1:99	96.5:3.5 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
7 (10%)	–78	94	99:1	76.5:23.5 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

[a] Die Konfigurationen an C2 und C3 sind in den Klammern angegeben.

chiralen Phosphoramids (*S,S*)-**6** dazu, dass ein signifikant schnellerer katalytischer Prozess die Oberhand gewann. Das Aldolisierungsprodukt wird mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität gebildet. Bemerkenswert ist, dass die Diastereoselektivität der Reaktion sich durch Wahl des geeigneten Phosphoramidkatalysators, (*S,S*)-**6** oder (*S,S*)-**7**, steuern lässt. Aus der Aldolisierung kann daher über einen boot- bzw. sesselförmigen Übergangszustand entweder das *syn*- oder das *anti*-Diastereomer hervorgehen. Die Änderung der Konfiguration an C3 offenbart einen Topizitätswechsel an der Carbonylgruppe des Aldehyds.

Diese anfänglichen Resultate konnten das anfänglich vermutete Potential der $n\text{-}\sigma^*$ -Lewis-Base-Katalyse belegen. Nachfolgende mechanistische Untersuchungen zeigten dann detailliert auf, wie die Phosphoramidkatalyse die Diastereo- und Enantioselektivitätskontrolle bewirkt (Abbildung 2).^[24]

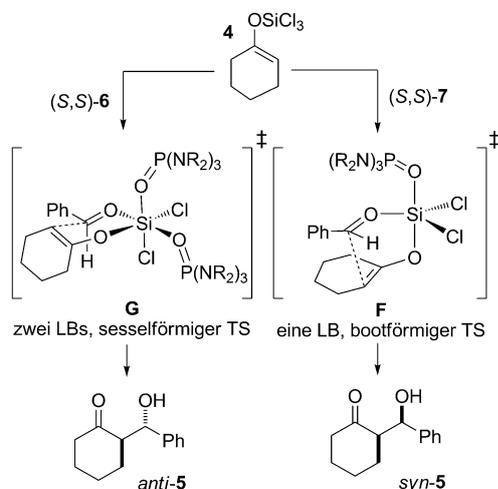
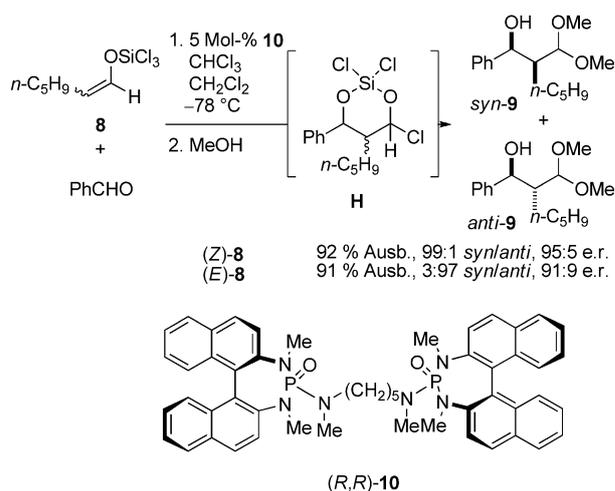


Abbildung 2. Grundlage für die Diastereoselektivität von Reaktionen mit Trichlorsilylenolethern. TS = Übergangszustand.

Im Fall des sperrigen Phosphoramidkatalysators (*S,S*)-**7** bindet ein einzelnes Phosphoramidmolekül an die Trichlorsilyleneinheit (Kinetik 1. Ordnung bezüglich des Katalysators). Nach Abspaltung eines Chloridions entsteht der fünffach koordinierte Zustand **F**, der an den Aldehyd bindet und über einen bootförmigen Übergangszustand zum Produkt führt. Im Fall des weniger sperrigen Katalysators (*S,S*)-**6** binden zwei Phosphoramidmoleküle unter Bildung der trigonal-bipyramidalen Spezies **G** an das Trichlorsilylfragment. Auf die anschließende Bindung des Aldehyds folgt die Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Diese verläuft über einen sesselartigen Übergangszustand, an dem ein kationischer, oktaedrischer Siliciumkomplex beteiligt ist.

Ein vergleichbarer Grad an Diastereoselektivität wird bei Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktionen von Aldehyd-abgeleiteten Trichlorsilylenolethern beobachtet (**8**; Schema 4).^[25] Das Gelingen dieser Aldolreaktion, die normalerweise durch Oligomerisierungsprozesse behindert wird, ist der In situ-Schützung der initial gebildeten Produktaldehyde in Form unreaktiver α -Chlorsilylether **H** zu verdanken. Wie erwartet, stellt sich bei Anwesenheit des dimeren Phosphor-



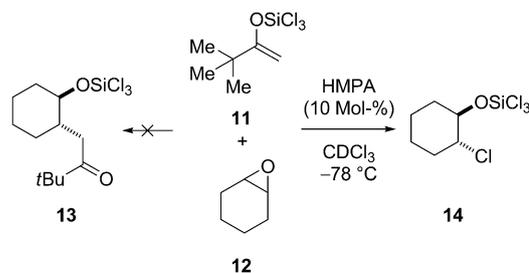
Schema 4. Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion zwischen Aldehyden.

amidkatalysators (*R,R*)-**10** eine hohe Diastereoselektivität ein, was im Einklang mit einem Reaktionsverlauf über einen geschlossenen, sesselförmigen Übergangszustand ist.

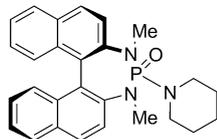
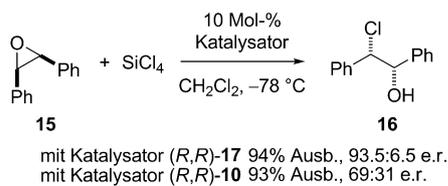
4. Ein Paradigmenwechsel

Wir haben im vorigen Abschnitt geschildert, wie Mukaiyamas Einführung neuer Reagensklassen den Einsatzbereich der Aldoladdition erweitert hat und unsere eigenen Arbeiten auf dem Feld der Lewis-Base-Katalyse inspirierte. Ähnlich wie Mukaiyamas Arbeiten zur Lewis-Säure-Katalyse der Aldoladdition einen Zugang zur Untersuchung unzähliger neuer Lewis-Säure-katalysierter Prozesse eröffnete, dienen auch unsere Studien zur Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktionen von Trichlorsilylenolethern als Ausgangspunkt für die breiter angelegte Erforschung der Lewis-Base-Katalyse im Allgemeinen.

Ein Beispiel sind Studien zur Reaktivität von Enoxytrichlorsilanen mit anderen Elektrophilen, insbesondere Epoxiden. Anstelle des beabsichtigten Aldolisierungsprodukts **13** wird das Chlorhydrin **14** gebildet (Schema 5).^[26] Weitere Untersuchungen ergaben, dass das eingesetzte Chlorsilan, SiCl_4 , außerdem befähigt ist, die Ringöffnungsreaktion zu vermitteln. Wenn das chirale Phosphoramid (*R,R*)-**17** und SiCl_4 zusammen mit *meso*-Epoxiden eingesetzt werden, läuft ein hochgradig enantioelektiver Prozess ab (Schema 6).^[27]



Schema 5. Unerwartete Reaktion eines Trichlorsilylenolethers mit einem Epoxid. HMPA = Hexamethylphosphoramid.



(*R,R*)-17

Schema 6. Lewis-Base-katalysierte Epoxidringöffnung mit SiCl₄.

Die wichtigste Erkenntnis, die aus dieser Arbeit folgte, war, dass die Bindung des Phosphoramids an SiCl₄ quantitativ verläuft und dass der Katalysator im Ruhezustand tatsächlich ein chirales Siliconiumion mit einer ähnlichen Struktur wie **I** ist (Abbildung 3).^[28] Letztendlich wird der Ringöffnungsvorgang von einer Lewis-Säure vermittelt, die in Gegenwart der chiralen Base in katalytischen Mengen gebildet wird. Ob-

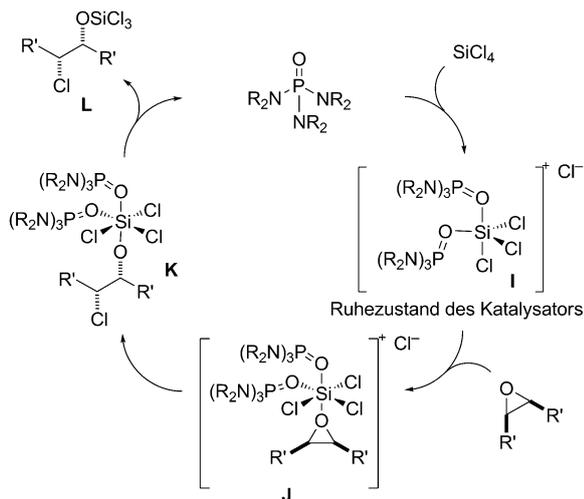
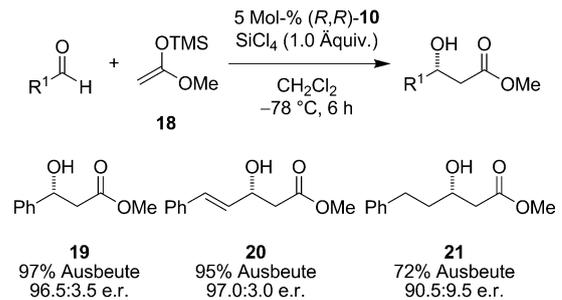


Abbildung 3. Katalysezyklus der Lewis-Base-katalysierten Epoxidringöffnung.

gleich die aktive Spezies eine Lewis-Säure ist, ist die Reaktion bezüglich dieser Spezies nicht katalytisch, da bei jedem Umlauf ein Molekül SiCl₄ verbraucht wird. Die Freisetzung des Phosphoramidkatalysators aus dem Trichlorsilyletherprodukt **L** vervollständigt den Katalysezyklus, was zeigt, dass nur die Lewis-Base tatsächlich katalytisch wirkt. Deshalb wird diese Reaktionsklasse als Lewis-Basen-Katalyse/Lewis-Säure-Aktivierung bezeichnet.

Folgestudien haben gezeigt, dass die Lewis-Base-Aktivierung von Lewis-Säuren weitaus breitere Anwendungsmöglichkeiten hat als nur die enantioselektive Öffnung von *meso*-Epoxiden. Tatsächlich führt uns diese Anwendung zurück zu den Anfängen, da sie auf der Chemie der Enoxytri-

alkylsilane basiert, die ursprünglich von Makaiyama und Mitarbeitern untersucht worden waren.^[3] Erste Experimente, in denen das SiCl₄/Phosphoramid-Katalysatorsystem auf das hochreaktive, Acetat-abgeleitete Silylketenacetal **18** angewendet wurde, erbrachten gute Ausbeuten und eine hohe Enantioselektivität der gewünschten Aldolprodukte (Schema 7).^[29] Dieses Ergebnis demonstrierte, dass unsere in situ generierte Lewis-Säure in der Lage war, hohe Enantioselektivität zu erzeugen – und das ungeachtet der Tatsache, dass wir vermutlich zu einem offenen Übergangszustand gewechselt waren, der mehr dem Übergangszustand der ursprünglichen Mukaiyama-Aldolreaktion ähnelte.



Schema 7. Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion von Silylketenacetalen.

Weitere Belege für das Auftreten eines offenen Übergangszustands bei dieser Klasse von Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktionen wurden aus Studien mit anderen Silylketenacetalen gewonnen, sowie aus Versuchen, die Richtung und das Ausmaß der Diastereoselektivität mit diesem Katalysator zu ermitteln. Im Fall der Propanoat-abgeleiteten Silylketenacetale wurde eine hohe *anti*-Diastereoselektivität sowie eine ebenfalls hohe Enantioselektivität beobachtet, wenn das sterisch anspruchsvolle, von *tert*-Butylester abgeleitete Silylketenacetal **22** eingesetzt wurde (Tabelle 2). Die Reaktion ist diastereokonvergent, was ein Hauptmerkmal

Tabelle 2: Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion von Silylketenacetalen.

22 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}, 3 \text{ h}]{\text{PhCHO, 5 Mol-\% } (R,R)\text{-10, SiCl}_4 (1.0 \text{ Äquiv.})}$ 23

E/Z (22)	Ausb. [%]	e.r. (23)	d.r. (23)
95:5	93	> 99:1	99:1
12:88	73	> 99:1	99:1

von Aldolreaktionen ist, die über offene Übergangszustände verlaufen.^[14] Eine Betrachtung aller sechs möglichen Übergangszustände führt zu dem Schluss, dass die Reaktion über den antiperiplanaren Übergangszustand **M** verläuft, bei dem die sterische Wechselwirkung der α -Methylgruppe mit dem gebundenen Katalysatorkomplex die Orientierung des sich dem Aldehyd/Katalysatorkomplex nähernden Nucleophils

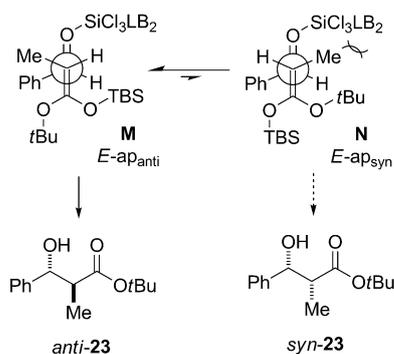
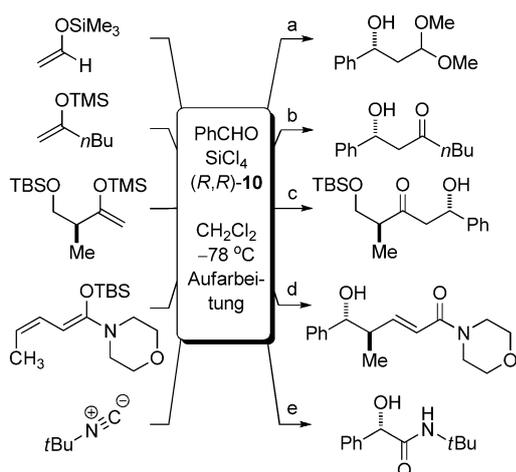


Abbildung 4. Stereochemische Analyse der Diastereoselektivität. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

steuert (Abbildung 4).^[30] Sowohl das *E*- wie auch das *Z*-Silylketenacetal ergeben infolge des starken sterischen Einflusses des Katalysators auf die Position der α -Methylgruppe eine hohe *anti*-Diastereoselektivität. Die hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten, die bei diesen anfänglichen Untersuchungen beobachtet wurden, bildeten die Grundlage für die breit angelegte Erforschung von Lewis-Base-katalysierten/Lewis-Säure-aktivierten Aldolreaktionen von Aldehyden mit einer breiten Vielfalt an Enoxysilanen, die sich von Estern,^[30] Ketonen,^[31] Aldehyden^[32] und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen^[33] ableiten. Die Reaktionen ergaben durchweg hohe Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten (Schema 8). Aus der Betrachtung von Selektivitätstrends unter Einbeziehung mechanistischer Studien^[34] ergab sich ein einheitlicher Mechanismus, auf dessen Basis die große Menge an Daten rationalisiert werden konnte, und der außerdem half, diese neuartige Katalyse auf Reaktionen über den typischen Bereich Lewis-Säure-katalysierter Prozesse hinaus auszuweiten. Ein schönes Beispiel ist die Lewis-Base-katalysierte Passerini-Reaktion von Isonitrilen.^[35]



Schema 8. Lewis-Säure-vermittelte/Lewis-Base-katalysierte Reaktionen. a) 84 % Ausbeute, 97:3 e.r.; b) 97 % Ausbeute, 98:2 e.r.; c) 91 % Ausbeute, 24:1 *anti/syn*; d) 98 % Ausbeute, >99:1 γ/α , 97:3 e.r., 88:12 e.r.; e) 96 % Ausbeute, >99:1 e.r.

Die hoch diastereokonvergente *anti*-Selektivität dieser Prozesse – eine Eigenschaft, die bei den Mukaiyama-Aldolreaktionen selten ist^[1f,4] – wurde ausgenutzt, um die Reaktion auf neuartige Substratklassen und schwierige Selektivitätsprobleme der Aldolreaktion im Allgemeinen anzuwenden. Gleichsam attraktiv erschien die Möglichkeit, eine erhöhte Diastereoselektivitätskontrolle mit dem Ziel einer *syn*-selektiven Reaktion realisieren zu können. Lösungen für diese Herausforderungen ergaben sich aus neueren Untersuchungen zur Chemie der Silylketenimine und Glycolat-abgeleiteter Silylketenacetale.

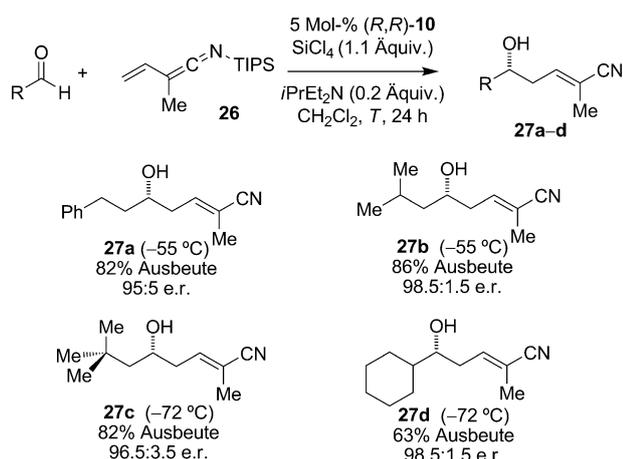
Die Bildung quartärer Stereozentren ist eine beträchtliche Herausforderung, insbesondere im Kontext der Mukaiyama-Aldolreaktion.^[36] Umfangreiche Untersuchungen zur Reaktivität und Diastereoselektivität mit α,α -disubstituierten Silylketenacetalen und dem Phosphoramid/SiCl₄-System erbrachten enttäuschende Ergebnisse, vor allem aufgrund der schwachen Reaktivität dieser sterisch anspruchsvollen Nucleophile. Dennoch bestand die Aussicht, dass dieses Katalysatorsystem hohe Diastereoselektivitäten erzielen und einen Weg zur selektiven Bildung quartärer Stereozentren eröffnen könnte, sofern sich ein ausreichend reaktives α,α -disubstituiertes Nucleophil fände. Die Antwort fand sich in den Silylketenimininen, einer wenig untersuchten Klasse von π -Nucleophilen.^[37] Silylketenimine enthalten ein sp-hybridisiertes Kohlenstoffatom in Nachbarschaft zum reaktiven Zentrum. Sie sind somit sterisch kompakt und umgehen die Probleme der *E/Z*-Selektivität, wie sie bei anderen Ketenacetalen auftreten. Orientierende Experimente mit den Silylketenimininen **24a–f** führten zu überraschend hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten (Tabelle 3).^[38] In Übereinstimmung mit der bei α -substituierten Nucleophilen beobachteten *anti*-Diastereoselektivität befinden sich die Hydroxygruppe und der größere Substituent R¹ im β -Hydroxynitrilprodukt in *anti*-Stellung.^[30]

Die Silylketenimin-Addition an Aldehyde konnte auf vinyloge Substrate erweitert werden. Diese interessanten Nucleophile (**26**) zeigen eine signifikant erhöhte Reaktivität (wahrscheinlich infolge der stark verminderten sterischen

Tabelle 3: Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktion von Silylketenimininen.

R ¹	R ²	Ausb. [%]	d.r. <i>anti/syn</i>	e.r.
Ph	Me	87 (25 a)	95:5	98.5:1.5
Ph	Et	78 (25 b)	97:3	92.7:7.3
Ph	<i>i</i> Bu	90 (25 c)	99:1	99.6:0.4
Ph	<i>i</i> Pr	73 (25 d)	61:39	78.9:21.1
<i>i</i> Pr	Me	92 (25 e)	60:40	92.1:7.9
–(CH ₂) ₅ –		85 (25 f)	n.a. ^[a]	91.2:8.8

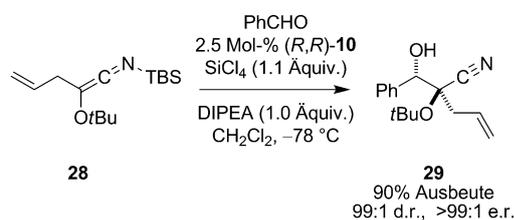
[a] Nicht anwendbar.



Schema 9. Vinyloge Aldoladditionen von *N*-Silylvinylenimin. TIPS = Triisopropylsilyl.

Hinderung am γ -Kohlenstoffatom), und alle Additionen ergaben mit aliphatischen, olefinischen und aromatischen Aldehyden ausschließlich das γ -Additionsprodukt **27** (Schema 9).

Mit Cyanhydrin-abgeleiteten Silylketenimininen konnten hochfunktionalisierte β -Hydroxycyanhydrine erhalten werden, deren diverse funktionelle Transformationen in der Synthese zahlreicher Naturstoffklassen genutzt werden konnten (Schema 10).^[39]



Schema 10. Lewis-Base-katalysierte Reaktionen von *N*-Silyloxyketenimininen. DIPEA = Diisopropylethylamin.

Die allgemeine Bevorzugung des *anti*-Diastereomers ungeachtet der Struktur des beteiligten π -Nucleophils dient als überzeugende Bestätigung des stereochemischen Modells. Die Frage lag nahe, ob diese stereochemische Tendenz, die auf den dominierenden Einfluss des Katalysators zurückzuführen ist, herangezogen werden könnte, um selektiv entweder *syn*- oder *anti*-Diastereomere zu erzeugen, indem man die relative Größe der Substituenten am Nucleophil verändert. Eine neue Familie von π -Nucleophilen, Glycolat-abgeleitete Silylketenacetale, bot sich als ein ideales System für die Erforschung dieser Frage.^[40]

Mit Blick auf die Disposition der Silylgruppe und der Estergruppe, die durch die Ausrichtung der Doppelbindung erzwingen wird,^[41] lag es nahe, sich eine Strategie zur Auswahl von Kombinationen zu überlegen, um entweder das *syn*- oder das *anti*-Produkt selektiv zu bevorzugen. Durch Modulation der sterischen Ansprüche des α -Alkoxy-substituenten

Tabelle 4: Lewis-Base-katalysierte Aldolreaktionen von Glycolatsilylketenacetalen.

$$\text{R}^1\text{O-CH=C(OSiR}_3\text{)-OR}^2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -70 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{PhCHO, 1 Mol-\% (R,R)-10, SiCl}_4, i\text{Pr}_2\text{EtN}}$$

$$\text{30a-f} \rightarrow \text{31a-f}$$

30a-f	R ²	SiR ₃	Ausb. [%]	syn/anti	e.r. (syn)	e.r. (anti)
Me (30a)	Me	TMS	98 (31a)	57:43	74:26	82:19
<i>t</i> Bu (30b)	Me	TMS	93 (31b)	99:1	93:7	n.d. ^[a]
PhMe ₂ C (30c)	Me	TMS	98 (31c)	99:1	96:4	n.d. ^[a]
Me (30d)	<i>t</i> Bu	TMS	93 (31d)	4:96	90:10	81:19
Me (30e)	<i>t</i> Bu	TBS	92 (31e)	1:99	n.d. ^[a]	92:8
Me (30f)	Et ₂ MeC	TBS	92 (31f)	1:99	n.d. ^[a]	94:6

[a] Nicht bestimmt.

und des Estersubstituenten lassen sich jeweils beide Diastereomere mit hohen Enantioselektivitäten gewinnen (Tabelle 4). Wie an den Beispielen **30a–c** zu ersehen ist, führt die Vergrößerung des α -Substituenten zu einer hohen Selektivität für das *syn*-Diastereomer. Umgekehrt wird das *anti*-Isomer mit hoher Selektivität erhalten, wenn man, wie in **30d–f**, den Estersubstituenten vergrößert. Der Selektivitätswechsel lässt sich mittels der Betrachtung der offenen Übergangstrukturen verstehen, ganz ähnlich wie im oben erörterten Fallbeispiel (siehe Abbildung 4). Die bei Silylketenacetalen wie **30f** beobachtete *anti*-Diastereoselektivität kann mit dem antiperiplanaren Übergangszustand **O** erklärt werden, in dem die sterische Abstoßung zwischen dem α -Substituenten und dem gebundenen Katalysatorkomplex im Sektor rechts oben minimiert ist (Abbildung 5). Die *syn*-Diastereoselektivität

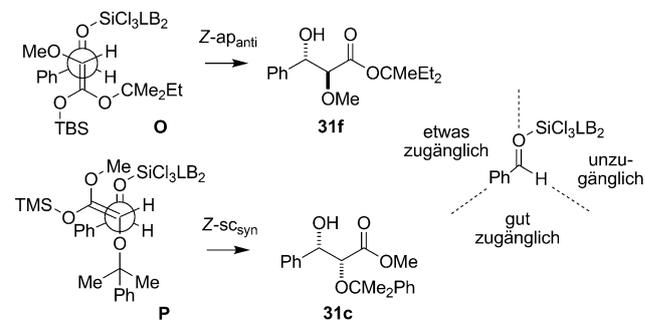


Abbildung 5. Stereochemische Analyse der Diastereoselektivität.

des Silylketenacetals **30c** lässt sich mittels dieser Analyse nicht erklären, weil man hierfür die sperrige Alkoxygruppierung nahe an den gebundenen Katalysatorkomplex bringen müsste, was zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung mit dem Katalysatorgerüst führen würde. Um diese ungünstige Wechselwirkung zu vermeiden, verlagert sich die Annäherung des Nucleophils hin zu einem (+)-synklinalen Verlauf (**P**). Dabei kann der voluminöse α -Substituent im freien, unteren Sektor verbleiben, während die maskierte Estergruppe, die die sterisch weniger fordernden TMS- und

Methoxygruppen trägt, vom gebundenen Katalysatorkomplex wegweist.

5. Katalytische Aldolreaktion mit anionischen Lewis-Basen

Die vorangehend beschriebenen Studien zur Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion sind einzigartig in ihrer Verwendung von Trichlorsilylderivaten, aber es sind beileibe nicht die einzigen Beispiele für Lewis-Base-katalysierte Aldoladditionen. Frühe Studien von Noyori und Kuwajima haben gezeigt, dass Fluoridionen in der Lage sind, die Aldolreaktion von Trialkylsilylenolethern zu katalysieren. Als Zwischenstufen treten hochreaktive Ammonium- oder Sulfoniumenolate auf.^[42] Folgearbeiten von Hosomi und Mitarbeitern ergaben, dass Chlorid- und Bromidionen unabhängig vom begleitenden Gegenion diese Reaktion in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln vermitteln können.^[43]

Mukaiyama hat auf diesem Gebiet ebenfalls weitreichende Beiträge geleistet. In einer Serie von Untersuchungen, die 2002 begannen, wurde aufgezeigt, dass eine Vielfalt anionischer Lewis-Basen befähigt sind, die Aldolisierung von Trialkylsilylenolethern zu katalysieren (Tabelle 5).^[44] Wäh-

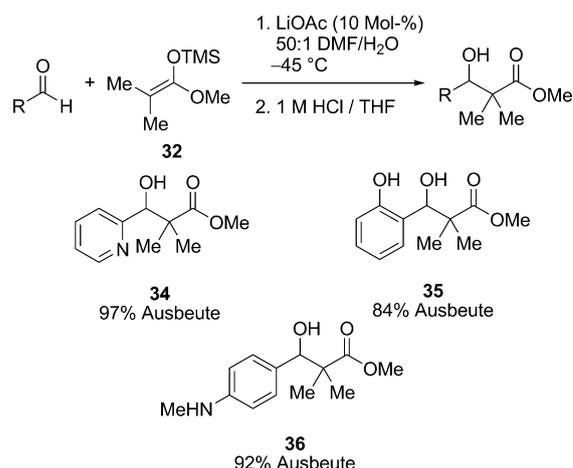
Tabelle 5: Gerichtete Aldolreaktionen mit anionischen Lewis-Basen.^[a]

Katalysator (Mol-%)	p <i>K</i> _a	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]
LiNPh ₂ (20)	22.4	0	1	84
LiOtBu (5)	19.2	-45	2	96
Li-2-Pyrrolidinon (10)	ca. 15	-45	2	95
LiOPh (5)	10	-45	2	97
LiOAc (10)	4.8	-45	1	83
LiOBz (10)	4.2	-45	3	98

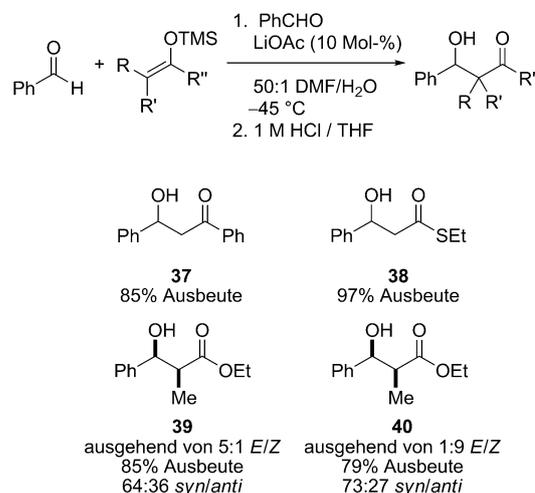
[a] DMF = *N,N'*-Dimethylformamid.

rend in den anfänglichen Studien das Hauptaugenmerk auf der Verwendung stark Brønsted-basischer Spezies wie Lithiumdiphenylamid lag, konnten nachfolgende Arbeiten nachweisen, dass sowohl stickstoff- wie auch sauerstoffhaltige Anionen, die einen weiten Bereich von p*K*_a-Werten überdecken, in der Lage sind, die Reaktion mit vergleichbarer Effizienz zu vermitteln.^[45] Tatsächlich können selbst so schwach basische Verbindungen wie Lithiumacetat in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie DMF in kurzer Reaktionszeit und bei Zimmertemperatur hohe Ausbeuten liefern.^[46]

Die Anwendungsbreite der Reaktion ist im Hinblick auf die Aldehyde bemerkenswert; Aldehyde mit Lewis-basischen oder sogar protischen funktionellen Gruppen (die einen Lewis-Säure-katalysierten Vorgang hemmen könnten) lassen sich glatt umsetzen (Schema 11).^[47] Hinsichtlich der Trialkylsilylenolether ist die Anwendungsbreite ebenso groß (Schema 12). Von Ketonen, Thioestern und Estern abgelei-



Schema 11. LiOAc-katalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen mit Aldehyden. THF = Tetrahydrofuran.



Schema 12. LiOAc-katalysierte Aldolreaktionen von Silylketenacetalen.

tete Enolsilane reagieren bereitwillig unter überraschend milden Reaktionsbedingungen. Die Reaktionen verlaufen vermutlich über offene Übergangszustände, und es ist daher nicht überraschend, dass die Diastereoselektivität nur mäßig ist. Ein gewisser Einfluss der Geometrie der Enolsilane wird beobachtet, allgemein wird jedoch das *syn*-Diastereomer begünstigt.

Sobald ein neuer Katalysmodus gefunden und seine Nützlichkeit nachgewiesen wurde, besteht die erste Stufe der Weiterentwicklung in der Suche nach einer neuen katalytischen und enantioselektiven Variante. Der Entwicklungsgang der *n-σ**-Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion zu einer asymmetrischen Methode – eine Vorgehensweise, mit der Mukaiyama aus seinen Arbeiten zur Lewis-Säure-katalysierten Aldolreaktion vertraut war – erforderte eine sorgsame Betrachtung des Reaktionsmechanismus. Obwohl diese Reaktionen als „Lewis-Base-katalysierte“ Prozesse bezeichnet werden können, ist die Identität des Lewis-basischen „Katalysators“ ungewiss (Abbildung 6). Da verschiedenste anioni-

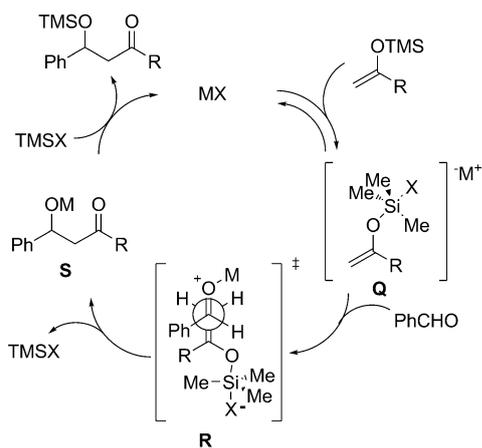
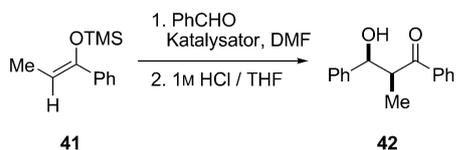


Abbildung 6. Mechanismus katalytischer Reaktionen mit anionischen Lewis-Basen.

sche Lewis-Basen (einschließlich der Aldolatprodukte) die Reaktion fördern, ist es vorstellbar, dass der zu Anfang zugesetzte Katalysator möglicherweise nur als Initiator wirkt. In Studien mit dem Lithiumaldolatprodukt **S** konnte Mukaiyama zeigen, dass dieses Molekül tatsächlich ein kompetenter Katalysator ist.^[44] Obgleich die Silylierung dieses intermediären Aldolats unter diesen Reaktionsbedingungen durchführbar ist und auch tatsächlich beobachtet wird, ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass beide Reaktionsweisen am Werk sein könnten. Um diese spezielle Lewis-Basenkatalysierte Reaktion asymmetrisch zu gestalten, könnte daher von einer chiralen, anionischen Lewis-Base abzuraten sein.

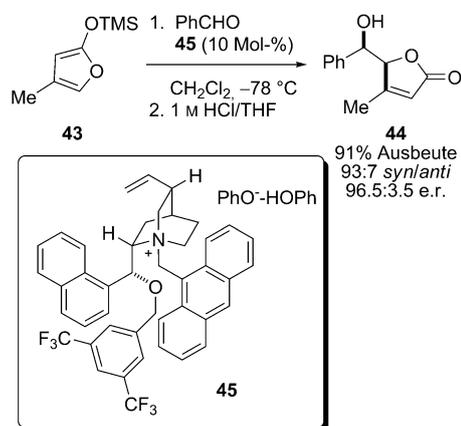
Aus der präzisen Betrachtung des Mechanismus lässt sich folgern, dass ungeachtet dessen, welche Spezies nun die Molekülkette weiterträgt, eine Komponente der Reaktion wirklich katalytisch aktiv ist und als Quelle für die asymmetrische Induktion fungieren könnte. In jedem Zyklus bleibt der kationische Molekülteil der anionischen Lewis-Base (M^+ , Abbildung 6) erhalten. Mit Kenntnis dieses mechanistischen Details gingen Mukaiyama und Mitarbeiter daran, die Verwendung anionischer Lewis-Basen mit Ammonium als Gegenion zu untersuchen (Tabelle 6).^[48] Bei der Bildung von **42** mit einem Ammoniumphenoxid wurde eine hohe *syn*-Diastereoselektivität beobachtet. Im Fall der Ammoniumphen-

Tabelle 6: Übersicht anionischer Lewis-Basen für katalytische Aldolreaktionen.



Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	<i>syn/anti</i>
LiOAc	DMF	0–23	6	87	63:37
LiOPh	DMF	–45	5	98	75:25
Bu ₄ N ⁺ OPh [–]	THF	–78	3	79	94:6

oxide werden die Reaktionen in einem weniger polaren Lösungsmittel (THF) durchgeführt. Dies geschieht wahrscheinlich deshalb, um eine bessere Ionenpaarbildung des chiralen Ammoniumsalzes und dem in situ generierten Enolat zu ermöglichen. Mit Verwendung des chiralen Ammoniumphenoxids **45** wird diese anionische Lewis-Base-katalysierte Reaktion asymmetrisch, wie sich in Schema 13 sehr deutlich an der hohen Enantioselektivität der dargestellten Aldolreaktion ablesen lässt.^[49]



Schema 13. Aldolreaktion mit einem chiralen Ammoniumphenoxid.

In gleicher Weise, wie Mukaiyamas ursprüngliche Entdeckung der Lewis-Säure-katalysierten Aldolreaktion von Enoxysilanen neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der Lewis-Säure-Katalyse eröffnete, fanden auch seine Arbeiten über anionische Lewis-Basen später Anwendung in vielen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsprozessen. Beispiele für $n-\sigma^*$ -Katalysen mit Lewis-Basen umfassen Mannich-,^[50] Michael-,^[51] Strecker-^[52] und Diels-Alder-Reaktionen^[53] sowie [2,3]-Wittig-Umlagerungen,^[54] Cyanomethylierungen,^[55] Dithianadditionen^[56] und Perfluoralkylierungen.^[57]

8. Zusammenfassung und Ausblick

Der Entwicklung katalytischer enantioselektiver (und diastereoselektiver) Aldoladditionen ist ein Meilenstein der organisch-chemischen Synthese. Ihre Allgemeingültigkeit, Vielseitigkeit und Selektivität machen die Aldoladdition zu einem der am ausgiebigsten untersuchten Prozesse der Synthesechemie. Angespornt durch die von der Natur vorgegebenen Herausforderungen, haben Generationen von Synthesechemikern ein eindrucksvolles Wissensgebäude erschaffen, das elegante Lösungen für strukturelle und stereochemische Probleme bereithält, die Polypropionat-Naturstoffe dem Chemiker stellen. Jenseits ihrer offenkundigen Nützlichkeit für die Synthese von Naturstoffen und nichtnatürlichen Verbindungen mit dem charakteristischen β -Hydroxycarbonylstrukturelement diente die asymmetrische Aldoladdition als Motor und Teststrecke zugleich für methodische Fortschritte. Illustriert sei dies durch das Studium der Struktur und Reaktivität von Metall-enolaten, dem Ent-

wurf und der Entwicklung chiraler Lewis-Säuren basierend auf beinahe sämtlichen Elementen des Periodensystems sowie der jüngsten Aufregung um die Entdeckung der direkten Aldolisierung durch Enamin-Katalyse.

In historischer Betrachtung lässt sich leicht erkennen, dass das Zusammenfließen der Herausforderungen der „acyclischen Stereokontrolle“ mit der Entwicklung der gerichteten Aldolreaktion Anfang der 70er Jahre Inspiration für Jahrzehnte fruchttragender Forschungen geliefert hat. In diesem Kontext erweisen sich die klassischen Arbeiten Mukaiyamas in einer Weise als bahnbrechend, wie sie zur Zeit ihres Erscheinens nicht absehbar war.

Ob die Aldolreaktion auch weiterhin Anregungen für neue und verbesserte Methoden der Bindungsbildung und stereochemischen Steuerung bieten wird, kann niemand wissen. Das Wissen darum, wie sich die Aldolreaktion zu einem tragenden Baustein der organischen Synthesechemie entwickelt hat, bleibt indes ihr immerwährendes Vermächtnis.

Wir danken den National Institutes of Health und der National Science Foundation für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 12. März 2013

Online veröffentlicht am 10. Juli 2013

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1–116; b) C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, Kap. 2, S. 111–212; c) M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24–37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24–37; d) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds Part 2* (Ed.: C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 1.7, S. 239–276; e) I. Paterson in *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds Part 2* (Hrsg.: C. H. Heathcock), Pergamon Oxford, **1991**, Kap. 1.9, S. 301–320; f) C. Gennari in *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds Part 2* (Hrsg.: C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 2.4, S. 629–660; g) M. Braun in *Stereoselective Synthesis Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, *E21*, Bd. 3 (Hrsg.: G. Helmchen, R. Hoffman, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 1603–1666.
- [2] T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967–968.
- [3] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011–1014.
- [4] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203–331.
- [5] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.
- [6] a) A. Abiko, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387–395; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–85; c) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784.
- [7] Eine neuere Publikation zur katalytischen asymmetrischen Allylierung mit Boronaten zeigt, dass diese Umsetzung zwar durchführbar ist, aber noch keine Praxisreife erlangt hat: U. Schneider, Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, H. T. Dao, N. Morita, S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2417–2430.
- [8] a) C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973–5976; b) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1987**, 463–466.
- [9] a) S. E. Denmark, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5136–5138; b) A. G. Myers, S. E. Kephart, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7922–7923.
- [10] a) J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973–14981; b) S. E. Denmark, W. Lee, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 327–341; c) C. H. Heathcock, S. Davidsen, K. Hug, L. A. Flippin, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027–3037.
- [11] a) E. M. Carreira, A. Fettes, C. Marti, *Org. React.* **2006**, *67*, 1–216; b) T. Mukaiyama, J. Matsuo, *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 3; c) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, Kap. 29.
- [12] a) S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455–1458; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1–103.
- [13] a) G. L. Beutner, S. E. Denmark, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 55–89; b) S. E. Denmark, S. Fujimori, *Modern Aldol Reactions*, Bd. 2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Kap. 7; c) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432–440.
- [14] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [15] V. Gutmann, *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**, Kap. 1.
- [16] S. E. Denmark, B. D. Griedel, D. M. Coe, M. E. Schnute, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026–7043.
- [17] a) Y. Génisson, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4881–4884; b) S. Matsukawa, N. Okano, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 103–107; c) V. Berl, G. Helmchen, S. Preston, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 233–236.
- [18] M. Kira, M. Kobayashi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4081–4084.
- [19] a) S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163; b) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453–3456.
- [20] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [21] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488–9489; b) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536; c) S. E. Denmark, J. Fu, D. M. Coe, X. Su, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513–1522.
- [22] M. S. Gordon, M. T. Carroll, L. P. Davis, L. W. Burggraf, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8125–8128.
- [23] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982–4991.
- [24] S. E. Denmark, S. M. Pham, R. A. Stavenger, X. Su, K.-T. Wong, Y. Nishigaichi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3904–3922.
- [25] S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4895–4898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.
- [26] Unveröffentlichte Ergebnisse, K.-T. Wong, **1998**, Postdoctoral report. University of Illinois, Urbana-Champaign.
- [27] a) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, K.-T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428–2429; b) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, G. L. Beutner, T. W. Wilson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567–582.
- [28] S. E. Denmark, B. M. Eklov, P. J. Yao, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11770–11787.
- [29] S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407.
- [30] S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774–3789.
- [31] a) S. E. Denmark, S. Fujimori, S. M. Pham, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10823–10840; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303–2306.
- [32] S. E. Denmark, T. Bui, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10190–10193.
- [33] a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5668–5688; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1038–1039; c) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Synlett* **2004**,

- 2411–2416; d) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800–7801.
- [34] S. E. Denmark, B. J. Williams, B. M. Eklov, S. M. Pham, G. L. Beutner, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5558–5572.
- [35] a) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676; b) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825–7827.
- [36] a) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105–10146; b) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363–5367; c) B. M. Trost, J. Chunhui, *Synthesis* **2006**, 369–396; d) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 3; e) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128–132.
- [37] a) S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10120–10132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9980–9992; b) P. Lu, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687–5705.
- [38] S. E. Denmark, T. W. Wilson, M. T. Burk, J. R. Heemstra, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864–14865.
- [39] S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 937–943.
- [40] a) S. E. Denmark, W.-J. Chung, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4582–4595; b) S. E. Denmark, W.-J. Chung, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1916–1918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1890–1892.
- [41] C. S. Wilcox, R. E. Babston, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1451–1453.
- [42] R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265–1267.
- [43] K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536–537.
- [44] a) H. Fujisawa, T. Nakagawa, T. Mukaiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1241–1246; b) H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 182–183.
- [45] T. Mukaiyama, H. Fujisawa, T. Nakagawa, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4518–4531.
- [46] T. Nakagawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 462–463.
- [47] a) T. Nakagawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 92–93; b) T. Nakagawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 696–697.
- [48] H. Fujisawa, Y. Nagata, Y. Sato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 842–843.
- [49] H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 8–9.
- [50] a) H. Fujisawa, E. Takahashi, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5082–5093; b) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 468–469; c) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 216–217; d) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 84–85; e) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1426–1427; f) H. Fujisawa, E. Takahashi, T. Nakagawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1036–1037.
- [51] a) T. Nakagawa, H. Fujisawa, Y. Nagata, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 236–246; b) T. Tozawa, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1454–1455; c) T. Mukaiyama, T. Tozawa, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1410–1411; d) T. Nakagawa, H. Fujisawa, Y. Nagata, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1016–1017; e) T. Mukaiyama, T. Nakagawa, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 56–57.
- [52] a) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 604–605; b) E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 318–319.
- [53] a) T. Kitazawa, Y. Maruyama, T. Mukaiyama, *Heterocycles* **2007**, *73*, 255–261; b) T. Kitazawa, T. Mukaiyama, *Heterocycles* **2006**, *69*, 417–427; c) T. Mukaiyama, T. Kitazawa, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 328–329.
- [54] a) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1275–1278; b) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 124–125; c) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1188–1189; d) Y. Sato, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 588–589.
- [55] a) T. Mukaiyama, M. Michida, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1244–1245; b) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1508–1509; c) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1134–1135.
- [56] a) M. Michida, T. Mukaiyama, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1592–1600; b) M. Michida, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 26–27.
- [57] a) H. Nagao, Y. Kawano, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2406–2412; b) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1133–1145; c) H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666–667; d) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 422–423.