

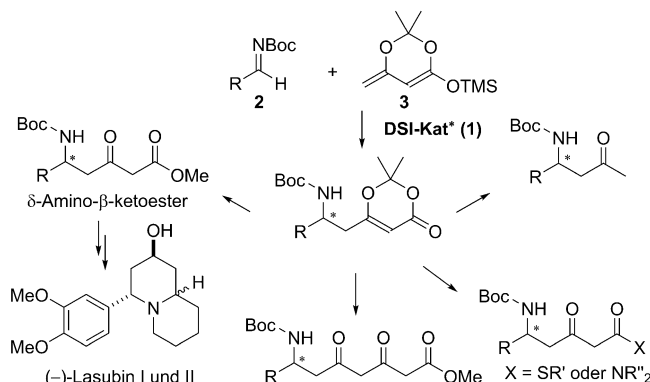
# Asymmetrische Disulfonimid-katalysierte Synthese von $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern durch vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktionen\*\*

Qinggang Wang, Manuel van Gemmeren und Benjamin List\*

**Abstract:** Eine organokatalytische asymmetrische Synthese von  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern wurde entwickelt. Ein chirales Disulfonimid (DSI) dient als hocheffizienter Präkatalysator einer vinylogen Mukaiyama-Mannich-Reaktion von leicht zugänglichen, Dioxinon-abgeleiteten Silyloxydienen mit *N*-Boc-geschützten Iminen, die die Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefert. Der präparative Nutzen dieser Reaktion wird durch verschiedenste Umwandlungen illustriert, darunter eine neuartige C-C-Bindungsknüpfung, die wertvolle enantiomerenangereicherte Bausteine liefern. Die Methode wird in der formalen Synthese von (–)-Lasubin angewendet.

$\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoester sind nützliche Bausteine, besonders für die Synthese von Piperidin- und Pyrrolidinalkaloiden wie Lasubin.<sup>[1,2]</sup> Typische Methoden zur Gewinnung enantiomerenreiner  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoester starten von Verbindungen des chiralen Pools<sup>[1,3]</sup> oder verwenden chirale Auxiliare,<sup>[4]</sup> wohingegen katalytische asymmetrische Zugänge sehr selten sind.<sup>[5]</sup> Hier berichten wir über einen allgemeinen und hochenantioselektiven Zugang zur Synthese von  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern mittels einer Disulfonimid-katalysierten vinylogen Mukaiyama-Mannich-Reaktion<sup>[6]</sup> zwischen *N*-Boc-Iminen **2** und Silyloxydienen **3** (Schema 1).

Disulfonimide (DSIs) vom Typ **1** (Tabelle 1) sind nicht nur starke Brønsted-Säuren,<sup>[7]</sup> sondern auch Präkatalysatoren, welche nach einer In-situ-Silylierung zu starken Lewis-Säuren werden.<sup>[8]</sup> Diese Silylium-Lewis-Säuren sind ausgezeichnete Katalysatoren für die Aktivierung von Aldehyden in Mukaiyama-Aldolreaktionen<sup>[8b]</sup> (vinyloge und bisvinyloge Varianten),<sup>[8c]</sup> in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen<sup>[8d]</sup> und in Methallylierungen.<sup>[8e]</sup> Kürzlich wurde gefunden, dass silylierte chirale Disulfonimide auch Alkoxy-carbonylimine aktivieren können, wodurch deren Reaktionen mit silylierten Nukleophilen mit ausgezeichneter Enantioselektivität verliefen.<sup>[9]</sup> Entsprechend nahmen wir an, dass unsere DSIs die enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktion katalysieren und somit einen allgemeinen Zugang zu enantiomerenangereicherten  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern eröffnen könnten.



**Schema 1.** Zugang zu  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern und deren Synthesepotential. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TMS = Trimethylsilyl.

Wir begannen unsere Untersuchungen unter Verwendung von Silyloxydienen **3** und *N*-Boc-Imin **2a** als Modellsubstrate. Um die Enantioselektivität zu maximieren, wurde eine systematische Untersuchung der Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 1). Tests verschiedener Lösungsmittel ergaben, dass Toluol am besten geeignet ist.<sup>[10]</sup> Disulfonimid **1a** konnte die Umsetzung von **2a** zu **4a** bei  $-30^{\circ}\text{C}$  bewirken und lieferte das gewünschte Produkt in weniger als drei Tagen mit  $>95\%$  Umsatz und 89:11 e.r. (Enantiomerenverhältnis, Eintrag 1). Von den untersuchten Katalysatoren **1b–g** ergab das Disulfonimid **1g**, welches verzweigte 3,3'-Substituenten aufweist, mit 92.5:7.5 e.r. die höchste Enantioselektivität (Einträge 2–7). Die Enantioselektivität war etwas geringer (89:11 e.r.), wenn das TBS-geschützte Silyloxydienen verwendet wurde (Eintrag 8 vs. Eintrag 7). Die Enantioselektivität konnte durch eine Absenkung der Temperatur auf  $-50^{\circ}\text{C}$  auf 95:5 e.r. erhöht werden (Eintrag 9). Auch mit einer geringeren Katalysatorladung von 1 Mol-% wurden  $>95\%$  Umsatz in weniger als drei Tagen und bei gleicher Enantioselektivität erreicht (Eintrag 10). Weiteres Abkühlen auf  $-78^{\circ}\text{C}$  erwies sich als unzweckmäßig, da die Enantioselektivität unverändert blieb, aber ein geringerer Umsatz erreicht wurde (Eintrag 11).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde das Substratspektrum der durch Disulfonimid **1g** katalysierten vinylogen Mannich-Reaktion von Silyloxydienen **3** untersucht (Tabelle 2). Ausgehend von dem Benzaldehyd-abgeleiteten *N*-Boc-Imin **2a** wurde das Produkt **4a** in 96% Ausbeute und mit 95:5 e.r. erhalten (Eintrag 1). Mit Naphthyl-substituierten *N*-Boc-Iminen wurden ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht (Einträge 2–4). Anschließend wurde der Einfluss von Regioisomerie untersucht. *meta*-Methylsubstituiertes Substrat ergab eine höhere Enantioselektivität als die *para*-Methyl- und *ortho*-methylsubstituierten

[\*] Dr. Q. Wang, M. van Gemmeren, Prof. Dr. B. List  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[\*\*] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Europäischen Forschungsrat (Advanced Grant „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium an M.v.G.) für großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201407532> zu finden.

**Tabelle 1:** Optimierung der Enantioselektivität.

Eintrag <sup>[a]</sup>	Katalysator	T [°C]	Ums. [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	<b>1a</b>	−30	> 95	89:11
2	<b>1b</b>	−30	> 95	86:14
3	<b>1c</b>	−30	> 95	84:16
4	<b>1d</b>	−30	> 95	86:14
5	<b>1e</b>	−30	> 95	87.5:12.5
6	<b>1f</b>	−30	> 95	73:27
7	<b>1g</b>	−30	> 95	92.5:7.5
8 <sup>[d]</sup>	<b>1g</b>	−30	> 95	89:11
9	<b>1g</b>	−50	> 95	95:5
10 <sup>[e]</sup>	<b>1g</b>	−50	> 95	95:5
11 <sup>[e]</sup>	<b>1g</b>	−78	< 60	95:5

[a] Reaktionen wurden für 3 Tage mit **2a** (0.05 mmol) und **3** (0.075 mmol) in Toluol (0.5 mL) durchgeführt. [b] Umsätze wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Analyse durch den Vergleich produkttypischer Signale mit den durch Hydrolyse gebildeten Aldehyden bestimmt. [c] Mittels HPLC-Analyse mit einer chiralen stationären Phase bestimmt. [d] Das TBS-geschützte Nucleophil wurde verwendet. [e] Es wurde 1 Mol-% Katalysatorladung verwendet.

Varianten (Eintrag 6 vs. Einträge 5 und 7). Das *meta*-methylsubstituierte Produkt **4f** wurde in 93 % Ausbeute und mit einem e.r. von 95.5:4.5 isoliert. Ausgehend von halogenierten Substraten wurden die entsprechenden Produkte **4h–j** (Einträge 8–10) mit vergleichbaren Enantioselektivitäten erhalten. Das *meta*-methoxysubstituierte *N*-Boc-Imin stellte sich als gutes Substrat heraus und ergab **4k** in 89 % Ausbeute und mit 98:2 e.r. (Eintrag 11). Mit *meta*-Vinyl-*N*-Boc-Imin wurden 96 % Ausbeute und 97.5:2.5 e.r. erhalten (Eintrag 12). Mit 3,5-dimethylsubstituiertem *N*-Boc-Imin wurde das Produkt **4m** in 94 % Ausbeute und einem e.r. von 95:5 isoliert (Eintrag 13). Da Alkoxygruppen in Naturstoffen und deren Synthese weit verbreitet sind,<sup>[11]</sup> wurden mehrere di- und trimethoxysubstituierte *N*-Boc-Imine getestet, und die Produkte **4n–q** wurden in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten erhalten (Einträge 14–17). Mit dem *N*-Boc-Imin **2n**, welches Methoxygruppen in den 3,5-Positionen aufweist wurde ein e.r. von 98.5:1.5 beobachtet. Ausgehend von 3,4-Dimethoxyimin **2q** wurde unter Verwendung von (*S*)-**1a** als Katalysator das enantiomere Produkt **4q** in 96 % Ausbeute und mit 90:10 e.r. erhalten (Eintrag 17). Für heterocyclische Substrate wurden die entsprechenden Produkte mit annehmbaren bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Mit dem Chinolin-substituierten *N*-Boc-

**Tabelle 2:** Substratspektrum der vinylogenen Mukaiyama-Mannich-Reaktion.

Eintrag <sup>[a,b]</sup>	R	Produkt	Ausb. [%]	e.r. <sup>[c]</sup>
1		<b>4a</b>	96	95:5
2		<b>4b</b>	88	95:5
3		<b>4c</b>	91	99:1
4		<b>4d</b>	98	91:9
5		<b>4e</b>	99	91:9
6		<b>4f</b>	93	95.5:4.5
7		<b>4g</b>	98	89.5:10.5
8		<b>4h</b>	93	95:5
9		<b>4i</b>	90	94:6
10 <sup>[d]</sup>		<b>4j</b>	85	93.5:6.5
11		<b>4k</b>	89	98:2
12		<b>4l</b>	96	97.5:2.5
13		<b>4m</b>	94	95:5
14		<b>4n</b>	89	98.5:1.5
15		<b>4o</b>	90	95:5
16		<b>4p</b>	94	94:6
17 <sup>[e]</sup>		<b>4q</b>	96	90:10
18		<b>4r</b>	99	94:6
19		<b>4s</b>	87	90:10

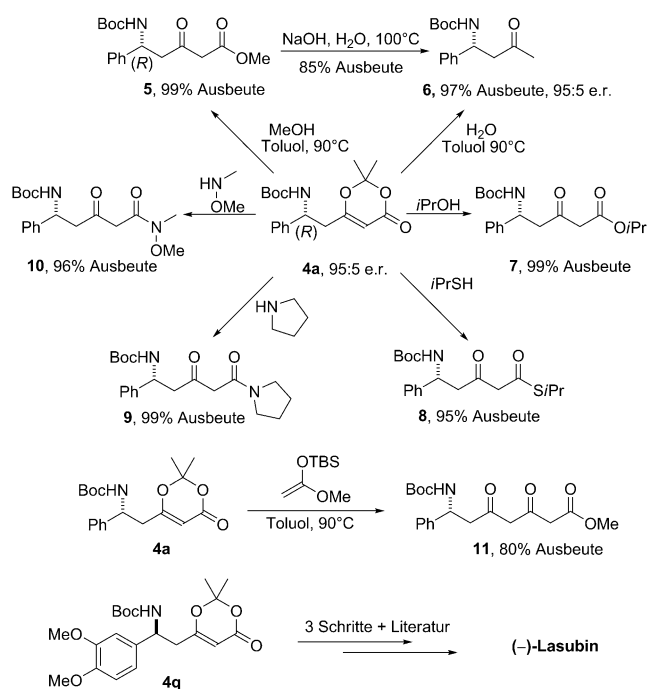
Tabelle 2: (Fortsetzung)

Eintrag <sup>[a,b]</sup>	R	Produkt	Ausb. [%]	e.r. <sup>[d]</sup>
20		<b>4t</b>	80	86.5:13.5
21		<b>4u</b>	89	80:20
22		<b>4v</b>	60	60:40
23		<b>4w</b>	< 5	–

[a] Reaktionen wurden für 3 Tage mit **2a** (0.1 mmol) und **3** (0.15 mmol) in Toluol (1 mL) durchgeführt. [b] Die ausschließliche Bildung von  $\gamma$ -Produkten wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Reaktionsgemischs bestätigt. [c] Mittels HPLC-Analyse mit einer chiralen stationären Phase bestimmt. [d] Die Absolute Konfiguration wurde durch Einkristallröntgenstrukturanalyse von **4j** bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen). [e] 1 Mol-% (*S*)-**1a** wurde als Katalysator verwendet.

Imin **2r** wurden 99% Ausbeute und ein e.r. von 94:6 beobachtet (Eintrag 18). Unter Verwendung des von 1-Benzothiophen-5-carbaldehyd abgeleiteten *N*-Boc-Imins, wurde das Produkt **4s** in 87% Ausbeute und 90:10 e.r. erhalten (Eintrag 19). 2-Thiophenylprodukt **4t** und 3-Furylprodukt **4u** wurden mit niedrigeren Enantioselektivitäten erhalten (Einträge 20 und 21). Die aliphatischen *N*-Boc-Imine **2v** und **2w** ergaben enttäuschende Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Einträge 22 und 23). Weitere Untersuchungen zur Entwicklung eines für aliphatische Substrate geeigneten Katalysatorsystems werden derzeit durchgeführt. Die Absolute Konfiguration von **4j** wurde durch Einkristallröntgenstrukturanalyse als (*R*) bestimmt und alle anderen Produkte über deren Analogie zugeordnet.

Wir untersuchten die erhaltenen chiralen Dioxinonderivate auf ihre Eignung für Folgeumsetzungen zu nützlichen enantiomerenreinen Bausteinen (Schema 2).<sup>[10,12,13]</sup> Beispielsweise konnte ausgehend von **4a** durch Behandeln mit MeOH in Toluol bei 90°C der  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoester **5** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Nach ausgiebigen Untersuchungen folgerten wir, dass in diesem Prozess keine Racemisierung auftritt, da das Enantiomerenverhältnis selbst nach der weiteren Umsetzung von Ester **5** zu Keton **6** unter basischen Bedingungen erhalten blieb.  $\beta$ -Aminoketon **6** konnte auch direkt und ohne Verlust der Enantiomerenreinheit aus **4a** generiert werden, indem dieses mit  $\text{H}_2\text{O}$  anstelle von Methanol denselben Bedingungen ausgesetzt wurde. Weitere vielseitige Umsetzungen wurden durchgeführt, indem verschiedene Nukleophile, darunter Alkohole, Amine und Thiole, unter ähnlichen Bedingungen eingesetzt wurden. Der entsprechende  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoester **7**, der  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketothioester **8** und die  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoamide **9** und **10** wurden in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Bemerkenswerterweise fand bei der Behandlung von **4a** mit einem Silylketenacetal eine C-C-Bindungsknüpfung statt, welche den  $\varepsilon$ -Amino- $\delta,\beta$ -diketoester **11** in 80% Ausbeute ergab. Unsere Methode wurde darüber hinaus in der Formalsynthese von (–)-Lasubin ausgehend von **4q** angewendet (siehe die Hintergrundinformationen).



Schema 2. Vielseitige Umsetzung zu nützlichen Bausteinen und Formalsynthese von (–)-Lasubin.

Zusammenfassend wurde eine vielseitige organokatalytische asymmetrische Synthese von  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoestern entwickelt. Disulfonimid **1g**, welches unter den Reaktionsbedingungen zu einer starken *Si*-Lewis-Säure wird, dient als hocheffizienter Präkatalysator für die asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktion mit Silyloxydienen **3**,<sup>[14]</sup> welche die gewünschten Produkte mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefert. Es wurden diverse nützliche Umsetzungen von Produkt **4a** entwickelt, wodurch die Synthese von verschiedenen enantiomerenangereicherten Aminoketoestern ermöglicht wird. Unsere Methode wurde weiterhin in der Formalsynthese von (–)-Lasubin eingesetzt. Unsere Ergebnisse stellen eine Anwendung der asymmetrischen Gegenanionen-vermittelten Katalyse (ACDC) in der Lewis-Säure-Katalyse dar.<sup>[15]</sup>

Eingegangen am 23. Juli 2014

Online veröffentlicht am 27. Oktober 2014

**Stichwörter:**  $\delta$ -Amino- $\beta$ -ketoester · Disulfonimide · Organokatalyse · Vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktion

- [1] a) F. A. Davis, B. Chao, T. Fang, J. M. Szweczyk, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1041–1043; b) F. A. Davis, B. Chao, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2623–2625; c) F. A. Davis, T. Fang, B. Chao, D. M. Burns, *Synthesis* **2000**, 2016–2112; d) F. A. Davis, B. Chao, A. Rao, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3169–3171; e) F. A. Davis, T. Fang, R. Goswami, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1599–1602; f) F. A. Davis, A. Rao, P. J. Carroll, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3855–3857; g) F. A. Davis, Y. Zhang, G. Anilkumar, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8061–8064; h) F. A. Davis, J. Zhang, Y. Li, H. Xu, C. DeBrosse, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5413–5419; i) F. A. Davis, N. Theddu, P. M. Gaspari, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1647–1650.

- [2] a) D. A. Elbein, R. Molyneux in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Bd. 57 (Hrsg.: S. W. Palletier), Wiley, New York, **1987**; b) „Pyridine and Piperidine Alkaloids“: G. B. Fodor, B. Colasanti in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Bd. 3, Pergamon, New York, **1996**; c) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, H. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2515–2521; d) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633–640; e) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446; f) B. G. Davis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 579–601; g) F. A. Luzzio, A. V. Mayorov, S. S. W. Ng, E. A. Kruger, W. D. Figg, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3793–3799; h) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556–1575; i) J. C. Hannam, J. J. Kulagowski, A. Madin, M. P. Ridgill, E. M. Seward, *PCT Int. Appl.* **2006**, 043064; j) V. P. Vyavahare, S. Chattopadhyay, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *Synlett* **2007**, 559–562; k) M. N. Erichsen, T. H. V. Huynh, B. Abrahamsen, J. F. Bastlund, C. Bundgaard, O. Monrad, A. Bekker-Jensen, C. W. Nielsen, K. Frydenvang, A. A. Jensen, L. Bunch, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7180–7191; l) A. Olmos, B. Louis, P. Pale, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4894–4901.
- [3] a) K. Tohdo, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, *2*, 105–106; b) P. Chalarid, R. Remuson, Y. Gelas-Mailhe, J.-C. Gramian, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4361–4368; c) N. Leflemme, P. Dallemagne, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8997–8999; d) J. Marin, C. Didierjean, A. Aubry, J.-R. Casimir, J.-P. Briand, G. Guichard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130–141; e) M.-P. Brun, L. Bischoff, C. Garbay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3432–3436; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3514–3518; f) F. Buron, A. Turck, N. Plé, L. Bischoff, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4327–4330; g) A. Dondoni, A. Massi, M. Aldhoun, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7677–7687; h) M. M. Adams, P. Damani, N. R. Perl, A. Won, F. Hong, P. O. Livingston, G. Ragupathi, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1939–1945; i) A. R. Mohite, R. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5423–5428.
- [4] a) C. Dong, F. Mo, J. Bo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971–1974; b) C.-L. Gu, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5754–5757; c) F. Mo, F. Li, D. Qiu, J. Wang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1274–1279; d) H. T. Cao, T. Roisnel, A. Valleix, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3430–3436; e) C. S. Shanahan, N. O. Fuller, B. Ludolph, S. T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4076–4079.
- [5] Für ein einzelnes Beispiel einer metallkatalysierten asymmetrischen vinylogenen Mannich-Addition von Silyloxydien **3** an Ketimin mit 94:6 e.r., siehe: S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145–6154.
- [6] a) „Catalytic, Enantioselective, Vinylogous Mannich Reactions“: C. Schneider, M. Sickert in *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) „Mannich Reaction“: N. Z. Burns, E. N. Jacobsen in *Stereoselective Synthesis 2 (Science of Synthesis)* (Hrsg.: G. A. Molander), Thieme, Stuttgart, **2011**; für kürzlich erschienene organokatalytische vinyloge Mukaiyama-Mannich-Reaktionen, siehe: c) M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631–3634; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3687–3690; d) D. S. Giera, M. Sichert, C. Schneider, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259–4262; e) M. Sickert, F. Abels, M. Lang, J. Sieler, C. Birkemeyer, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2806–2818; f) F. Abels, C. Schneider, *Synthesis* **2011**, 4050–4058; g) T. Akiyama, Y. Honma, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 399–402; h) R. Villano, M. R. Acocella, A. Massa, L. Palombi, A. Scettri, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12317–12323.
- [7] a) S. Prévost, N. Dupré, M. Leutzsch, Q. Wang, V. Wakchaure, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8770–8773; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8915–8918; für Beiträge anderer Gruppen nach unserer grundlegenden Veröffentlichung, siehe: b) L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141–7147; c) M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697; d) B. He, L.-T. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184.
- [8] a) M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Aldrichimica Acta* **2014**, *47*, 3–13; b) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; c) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780–784; d) J. Guin, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8859–8863; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8989–8993; e) M. Mahlau, P. García-García, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283–16287; f) Z. Zhang, B. List, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 957–960; g) L. Ratjen, M. van Gemmeren, F. Pesciaoli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8765–8769; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8910–8914.
- [9] a) S. Gandhi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2573–2576; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2633–2636; b) Q. Wang, M. Leutzsch, M. van Gemmeren, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15334–15337.
- [10] Siehe die Hintergrundinformationen für Details.
- [11] a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. Wesley Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; b) K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 783–785; c) F. Zuccotto, M. Zvelebil, R. Brun, S. F. Chowdhury, R. Di Lucrezia, I. Leal, L. Maes, L. M. Ruizperez, D. G. Pacanowska, I. H. Gilbert, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 395–405; d) Y. Jia, E. Gonzalez-Zamora, N. Ma, Z. Liu, M. Bois-choussy, A. Malabarba, C. Brunati, J. Zhou, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 4594–4599; e) L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990–6993; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7146–7150; f) S. Kolb, O. Mondésert, M.-L. Goddard, D. Jullien, B. O. Villoutreix, B. Ducommun, C. Garbay, E. Braud, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 633–648; g) P. Lacotte, C. Puente, Y. Ambroise, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 104–111; h) S. H. Lim, K. Nahm, C. S. Ra, D. W. Cho, U. C. Yoon, J. A. Latham, D. Dunaway-Mariano, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9431–9443.
- [12] a) N. Aubry, R. Plante, R. Déziel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6311–6312; b) F. F. Fleming, L. A. Funk, R. Altundas, V. Sharief, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9414–9416; c) T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854–2855; d) A. Fürstner, K. Radkowski, H. Peters, G. Seidel, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1929–1945; e) J. P. Michael, C. B. de Koning, C. W. van Westhuyzen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 836–847; f) E. Knobloch, R. Brückner, *Synlett* **2008**, 1865–1869; g) K. Kato, S. Motodate, S. Takaishi, T. Kusakabe, H. Akita, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4627–4636; h) Lit. [3].
- [13] a) J. A. Hyatt, P. L. Feldman, R. J. Clemens, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5105–5108; b) D. M. Birney, X. Xu, S. Ham, X. Huang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7114–7120; c) N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 122–129; d) J. Toueg, J. Prunet, *Synlett* **2006**, 2807–2811; e) E. J. Roh, J. M. Keller, Z. Olah, M. J. Iadarola, K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9349–9358; f) V. Sridharan, M. Ruiz, J. C. Menendez, *Synthesis* **2010**, 1053–1057.
- [14] Vinyloge Silylketenacetale wurden ebenfalls als Nukleophile untersucht, allerdings mit mäßigem Erfolg (siehe die Hintergrundinformationen für Details).
- [15] Aktuelle Aufsätze zur asymmetrischen Gegenanionen-vermittelten Katalyse (ACDC): a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; b) M. Mahlau, B. List, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 630–638; siehe auch: c) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; d) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.