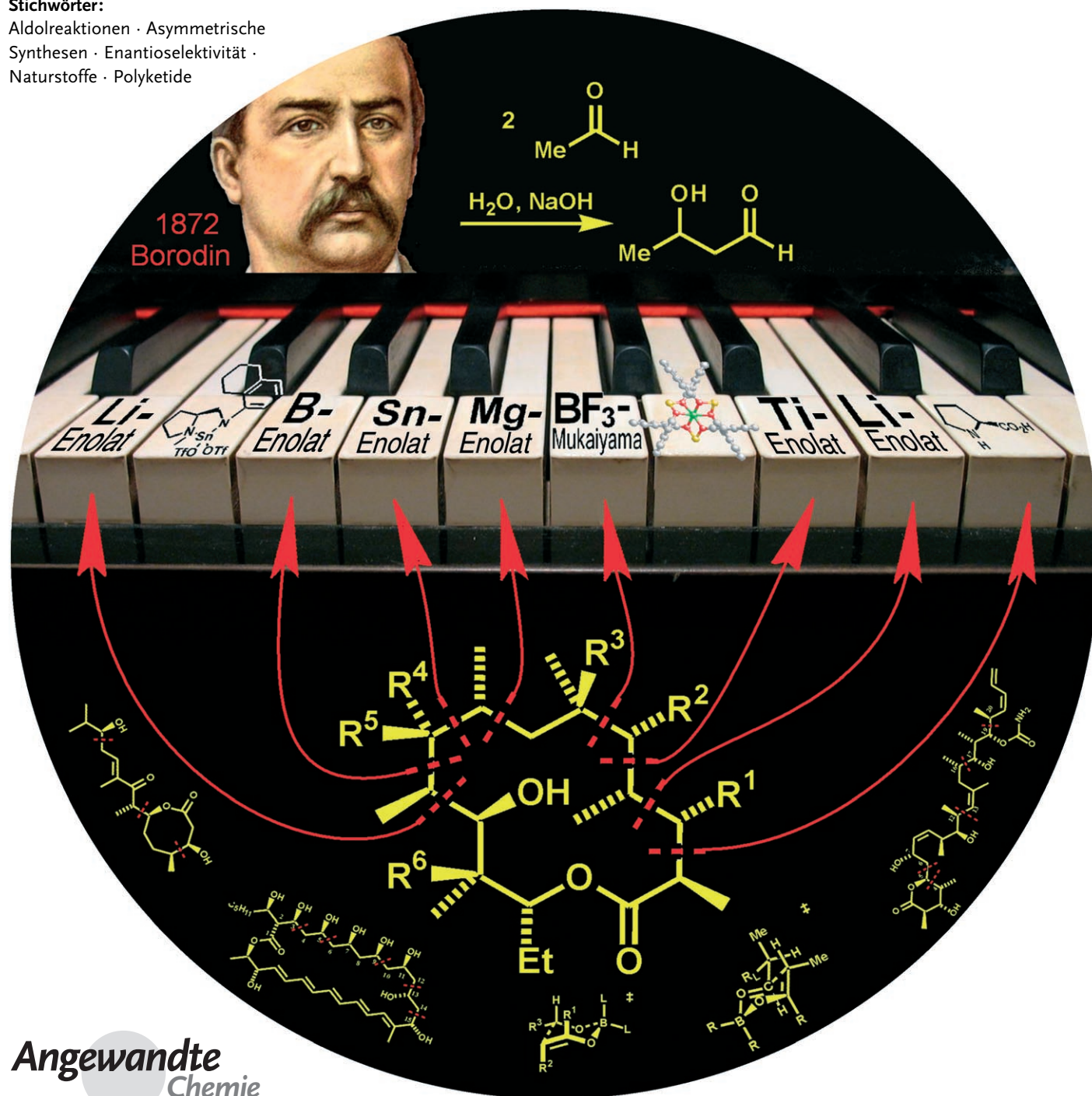


# Aldolreaktionen in der Totalsynthese von Polyketiden

Bernd Schetter und Rainer Mahrwald\*

**Stichwörter:**

Aldolreaktionen · Asymmetrische Synthesen · Enantioselektivität · Naturstoffe · Polyketide



**Die Aldolreaktion gehört zu den wichtigsten Methoden der organischen Synthesechemie für den stereoselektiven Aufbau von polyketiden Naturstoffen. Dabei bedient sich die Natur gleichermaßen wie der präparativ arbeitende Chemiker dieser fundamentalen Reaktion. Die rasante Entwicklung auf dem Gebiet der stereoselektiven Aldolreaktionen während der letzten 30 Jahre führte zur Totalsynthese vieler komplexer Naturstoffe. Dieser Beitrag illustriert anhand ausgewählter Totalsynthesen von Naturstoffen diese neuartigen Varianten der Aldoladdition. Dabei werden Aldoladditionen, die sich unterschiedlicher Metallenolate bedienen, ebenso behandelt wie metallkomplekatalysierte, organokatalytische sowie biokatalytische Methoden.**

## 1. Einleitung

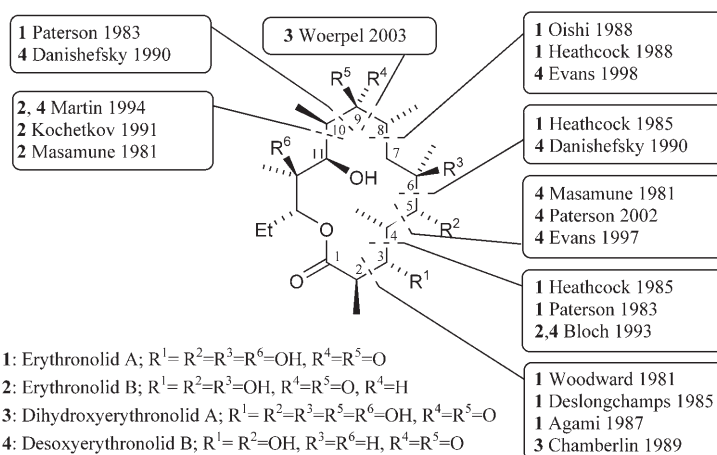
Erythromycin A, eine bedeutende Verbindung aus der Gruppe der Polyketide, „scheint gegenwärtig hoffnungslos komplex, besonders wegen seiner Unzahl von asymmetrischen Zentren“. Dieses Zitat Woodwards aus dem Jahre 1956<sup>[1]</sup> verdeutlicht den zu dieser Zeit unterentwickelten Stand bei stereoselektiven Varianten von C-C-Bindungsknüpfungen. Dies betraf auch die Aldoladdition, die eine der bedeutendsten Reaktionen zum Aufbau von Polyketiden ist. Die in den darauffolgenden Jahrzehnten einsetzende Entwicklung neuer Varianten der Aldoladdition führte zu einem immer größeren Spektrum an Möglichkeiten, stereogene Zentren gezielt aufbauen zu können. Aufgrund dieser Fortschritte gelangen auch immer mehr Totalsynthesen von Polyketiden.<sup>[2,3]</sup> Die Gruppe um Woodward konnte 1981 die Totalsynthese des Erythromycins A erfolgreich abschließen.<sup>[4]</sup> Dabei fand eine stereoselektive Aldolreaktion von Lithiumenolaten Anwendung, die zur Knüpfung der C2-C3-Bindung diente. Nahezu zeitgleich veröffentlichten Masamune et al. eine Totalsynthese des verwandten 6-Desoxyerythronolids B, bei der Aldolreaktionen von chiralen Borenolaten Anwendung fanden.<sup>[5]</sup>

Immer mehr der verschiedensten Metallenolate fanden daraufhin Eingang in die Totalsynthese von Polyketiden. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Aldoladditionen, die in der Totalsynthese oder der Teilsynthese des Aglycons der Erythromycine eingesetzt wurden. Fast jede der möglichen C-C-Bindungen wurde inzwischen mithilfe von Aldoladditionen geknüpft. Tabelle 1 fasst diese Fortschritte zusammen.

Die beeindruckenden Entwicklungen auf dem Gebiet der stereoselektiven Aldolreaktionen innerhalb der letzten 25 Jahre sind die Folge wichtiger Entdeckungen, die die Totalsynthese polyketider Naturstoffe revolutioniert haben. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die modernen Varianten der Aldolreaktion und berücksichtigt dabei auch die jüngsten Entwicklungen. Er zeigt die Rolle der Struktur der Metallenolate [Lithium, Bor, Titan und Zinn(II)] bezüglich der erzielten Diastereoselektivitäten auf und behandelt die Lewis-Säure-katalysierten Additionen von Silylenolthern an

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7669
2. Aldoladditionen mit Lithiumenolaten	7670
3. Aldoladditionen mit Titanenolaten	7672
4. Aldoladditionen mit Borenolaten	7675
5. Aldoladditionen von Zinnenolaten	7677
6. Katalytische Aldoladditionen mit Lewis-Säuren	7678
7. Direkte Aldoladditionen	7681
8. Katalytische Aldolreaktionen mit Lewis-Basen	7683
9. Organokatalyse	7683
10. Enzymkatalysierte Aldolreaktionen	7684
11. Zusammenfassung und Ausblick	7684



**Abbildung 1.** Aldoladditionen in Totalsynthesen oder Teilsynthesen der Erythromycine.

Aldehyde (Mukaiyama-Reaktion). Ferner werden chirale Metallkatalysatoren für die direkte Aldoladdition und jüngste Entwicklungen auf dem Gebiet der Prolin- und Enzymkatalyse diskutiert.

[\*] B. Schetter, Dr. habil. R. Mahrwald  
Chemisches Institut  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-2093-6940  
E-Mail: rainer.mahrwald@hz.hu-berlin.de

**Tabelle 1:** Entwicklungen bei Methoden der Aldoladdition.

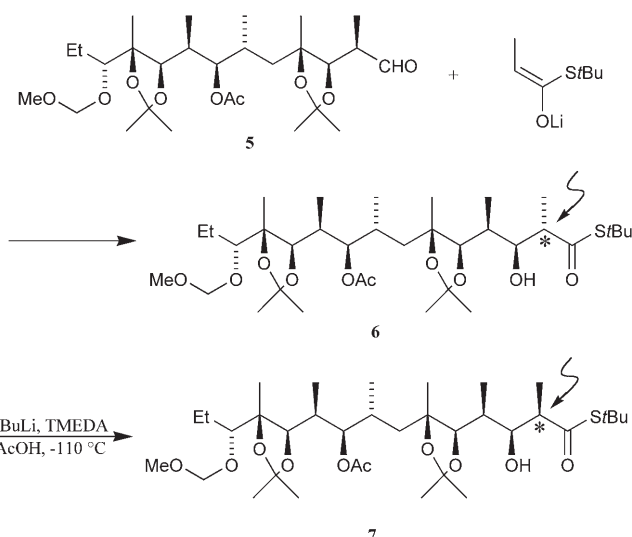
Ansatz	Reagens/Methode
C2-C3-Bindung	Lithiumenolate, <sup>[4,6]</sup> Zirconiumenolate, <sup>[7]</sup> Prolinkatalyse <sup>[8]</sup>
C3-C4-Bindung	Lithiumenolate, <sup>[9,10]</sup> Borenolate <sup>[11,12]</sup>
C4-C5-Bindung	Borenolate, <sup>[5,13]</sup> Titanenolate <sup>[14]</sup>
C5-C6-Bindung	Lithiumenolate, <sup>[9]</sup> BF <sub>3</sub> -katalysierte Mukaiyama-Reaktion <sup>[15]</sup>
C7-C8-Bindung	Lithiumenolate, <sup>[16]</sup> Magnesiumenolate, <sup>[17]</sup> BF <sub>3</sub> -katalysierte Mukaiyama-Reaktion <sup>[18]</sup>
C8-C9-Bindung	Zinnenolate <sup>[19]</sup>
C9-C10-Bindung	Borenolate, <sup>[11]</sup> BF <sub>3</sub> -katalysierte Mukaiyama-Reaktion <sup>[15]</sup>
C10-C11-Bindung	Lithium- und Titanenolate, <sup>[20–22]</sup> Lithiumenolate, <sup>[23–25]</sup> Borenolate <sup>[5]</sup>

Wegen des gewaltigen Fortschritts auf dem Gebiet der Aldolreaktionen und der damit verbundenen Fülle an Informationen ist es an dieser Stelle unmöglich, eine umfassende Auflistung aller Totalsynthesen zu präsentieren. Aus diesem Grund beschränken wir uns darauf, ausgesuchte und methodisch wertvolle Totalsynthesen von Polyketiden und polyketidartigen Teilstrukturen vorzustellen.

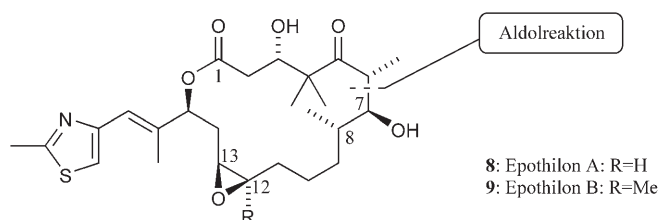
## 2. Aldoladditionen mit Lithiumenolaten

Besonders eindrucksvolle Beispiele für die Verwendung von Lithiumenolaten finden sich in den Totalsynthesen von Erythronolid A und von Epothilonen. Woodward et al. verwendeten Lithiumenolate des *tert*-Butylthiopropionsäureesters, um die C1-C2-Teilstruktur der Erythronolid-A-Secosäure **7** aufzubauen (Schema 1). Auf diesem Weg wurde ausschließlich das Produkt **6** erhalten, das allerdings die „falsche“ Konfiguration am Kohlenstoffatom C2 trägt. Das gewünschte Zielmolekül **7** mit der „natürlichen“ Konfiguration an C2 wurde schließlich durch kinetisch kontrollierte Protonierung von **6** erhalten.<sup>[4]</sup>

Die Fortschritte, die in der Totalsynthese der Epothilone erzielt wurden, verdeutlichen den Nutzen von Lithiumenolaten bei stereoselektiven Aldoladditionen. Epothilone enthalten eine typische polyketide Teilstruktur (Abbildung 2), deren erste Totalsynthese von Nicolaou et al. mithilfe einer stereoselektiven Aldoladdition erreicht wurde. Hierzu wurde



**Schema 1.** Synthese des Erythronolids A nach Woodward et al.<sup>[4]</sup>



**Abbildung 2.** Epothilon A und B.

der chirale Aldehyd (*S*)-**11** mit der Ketocarbonsäure **10** in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid (LDA) zur Reaktion gebracht (Schema 2). Es stellte sich aber heraus, dass diese Reaktion nur mit geringer Stereoselektivität abläuft (**12/13** 2:3).<sup>[26]</sup> Aus diesem Grund wurde in einem zweiten Versuch die modifizierte Ketocarbonsäure **14** eingesetzt, jedoch blieben auch in diesem Fall die erzielten Stereoselektivitäten gering.<sup>[27]</sup>

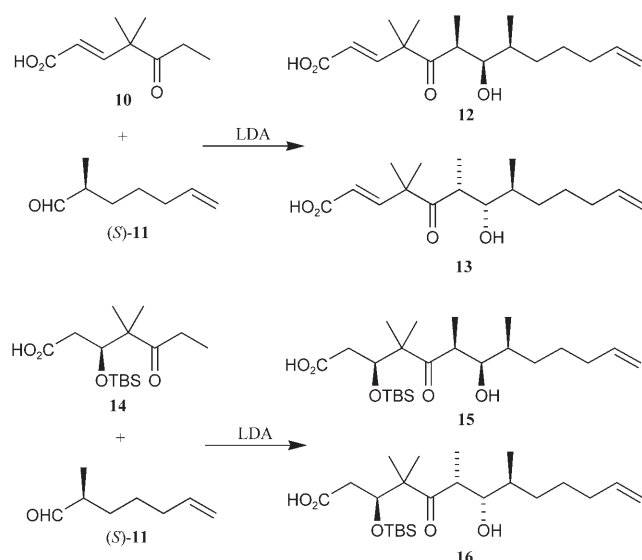
Ein anderer Syntheseweg wurde von der Gruppe um Schinzer entwickelt, die das Lithiumenolat des chiralen Acetonids **17** als En-Komponente verwendeten. Die Aldoladdition von **17** mit dem chiralen Aldehyd (*S*)-**11** ergab das Aldoladdukt **18** mit sehr guter Selektivität (25:1)



Bernd Schetter studierte Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, wo er 2003 sein Diplom unter der Anleitung von Prof. Dr. B. Speiser erwarb, in dessen Arbeitskreis er an der Entwicklung redoxaktiv modifizierter Nanopartikel im Rahmen des Graduiertenkollegs „Interphasen“ beteiligt war. Anschließend begann er seine Promotion in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. R. Mahrwald an der Humboldt-Universität zu Berlin über die Entwicklung direkter Aldolreaktionen. Er wird durch ein Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer-Stiftung unterstützt und ist seit zwei Jahren Sprecher einer Berliner Stipendiatengruppe.

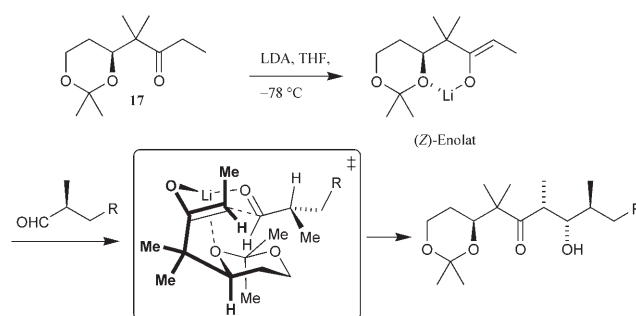


Rainer Mahrwald studierte Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle und leitete anschließend die Synthesegruppe am Forschungsinstitut „Manfred von Ardenne“. Er promovierte 1979 bei Prof. Dr. G. Wagner in Leipzig und wechselte dann an das Institut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften in Berlin, wo er bis zum Jahre 1990 blieb. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Philipps-Universität Marburg bei Prof. Dr. M. Reetz habilitierte er an der Humboldt-Universität zu Berlin, wo er nun als Privatdozent arbeitet. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung stereoselektiver C-C-Kupplungen.



**Scheme 2.** Synthese einer Teilstruktur der Epothilone nach Nicolaou et al.<sup>[26]</sup>

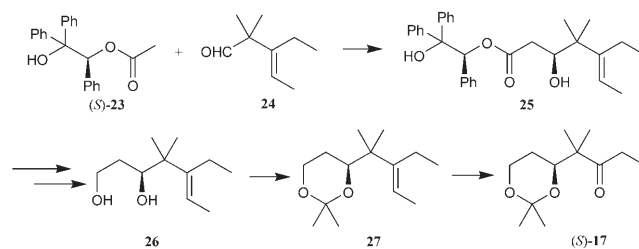
(Schema 3).<sup>[28–30]</sup> Weitere Versuche mit dem chiralen Aldehyd **19** und dem Lithiumenolat des Acetonids **17** ergaben schließlich vollständige Selektivität, und es wurde ausschließlich das Produkt **20** mit der „natürlichen“ Konfiguration des Epothilons isoliert. Ausgehend von dem hochfunktionalisierten Aldehyd **21** konnte schließlich ein Diastereomergemisch im Verhältnis 10:1 zugunsten der Stereotriade **22** mit der „richtigen“ Konfiguration isoliert werden. Eine Erklärung für dieses bemerkenswerte Ergebnis kann mithilfe des in Abbildung 3 gezeigten Übergangszustandes gegeben werden, der von zwei strukturellen Besonderheiten des Acetonids **17** geprägt ist. Zum einen führt der Einfluss der beiden Methylgruppen am Kohlenstoffatom C4 zur bevor-



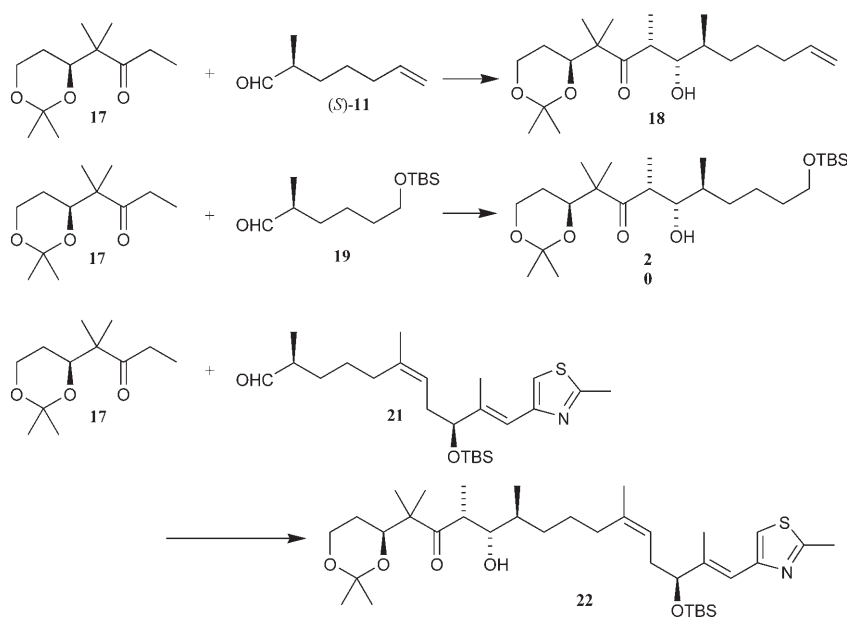
**Abbildung 3.** Bicyclischer Übergangszustand.

zugten Bildung eines (Z)-Enolats, zum anderen ermöglicht der Sauerstoff an C3 die Bildung einer starren bicyclischen Chelatstruktur. Für damit zusammenhängende Untersuchungen und Ergebnisse verweisen wir auf Lit. [31–34].

Bereits die Synthese des oben beschriebenen S-konfigurierten Acetonids **17** ist ein eindrucksvolles Beispiel für die Verwendung von Lithiumenolaten in der stereoselektiven Aldoladdition. In diesem Fall wurde erfolgreich die bewährte HYTRA-Methode angewendet, wobei der Aldehyd **24** mit dem Lithium-Dianion von (S)-HYTRA (HYTRA = 1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiolacetat), (S)-**23**, umgesetzt wurde. Der



**Scheme 4.** HYTRA-Synthese des Acetonids (S)-17.

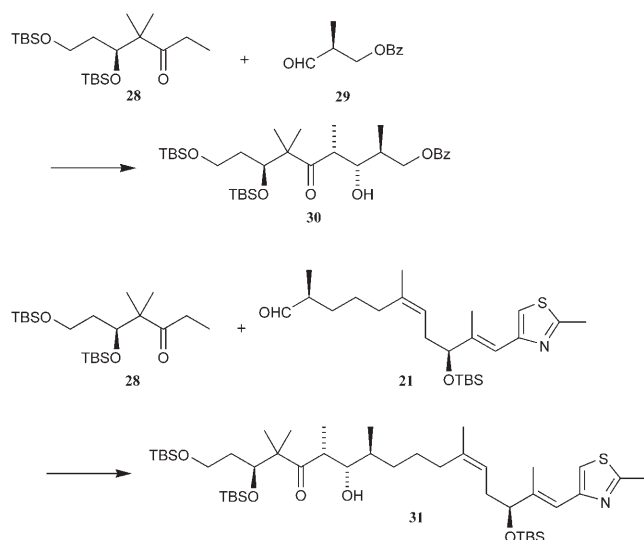


**Scheme 3.** Doppelt stereodifferenzierende Aldoladditionen nach Schinzer et al.<sup>[28–30]</sup> TBS = *tert*-Butylsilyl.

Ester **25** wurde mit hervorragender Diastereoselektivität (50:1, 75 % Ausbeute) isoliert. Weitere Reaktionsschritte ergaben schließlich das Acetonid (S)-**17** (Schema 4).<sup>[35]</sup> Zur HYTRA-Aldoladdition siehe Lit. [36].

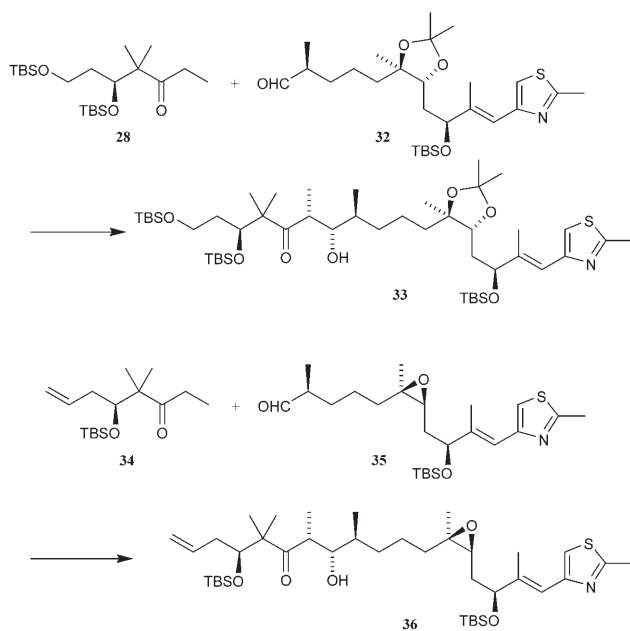
Ein weiterer Syntheseweg wurde von Kalesse et al. beschrieben. Das silylgeschützte Keton **28** wurde mit dem chiralen Aldehyd **29** umgesetzt, und es wurde ausschließlich die Stereotriade **30** erhalten (Schema 5).<sup>[37,38]</sup> Die gleiche Enkomponente **28** wurde von Nicolaou et al. mit dem vollständig funktionalisierten Aldehyd **21** zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde jedoch eine nur moderate Stereoselektivität von 3:1 zugunsten der „natürlichen“ konfigurierten Triade **31** beobachtet.<sup>[39]</sup>

Mulzer et al. publizierten eine Studie über Aldoladditionen der gleichen Enolatkomponente **28** mit dem vollständig



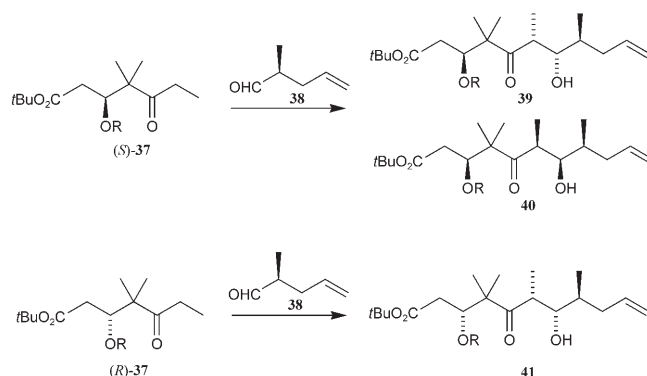
**Schema 5.** Synthese nach Kalesse et al.<sup>[37,38]</sup> und Nicolaou et al.<sup>[39]</sup>

funktionalisierten Aldehyd **32**. Dabei wurde ein Gemisch der Stereoisomere in einem Verhältnis 6:1 zugunsten des Stereoisomers **33** mit der „natürlichen“ Konfiguration des Epithilons erhalten (Schema 6).<sup>[40,41]</sup> Die Aldoladdition mit dem Aldehyd **35**, der die natürliche Epoxidfunktion enthält, ergab nahezu ausschließlich das gewünschte Stereoisomer **36** in einem Verhältnis von 19:1.<sup>[42]</sup>



**Schema 6.** Doppelt stereodifferenzierende Synthese nach Mulzer et al.<sup>[40–42]</sup>

Danishefsky et al. beschrieben doppelt stereodifferenzierende Aldoladditionen der funktionalisierten Ketone (*S*)- und (*R*)-**37** mit dem ungesättigten Aldehyd **38** (Schema 7). Die Verwendung des Lithiumenolats von (*S*)-**37** ergab die beiden Diastereomere **39** und **40** in einem Verhältnis von 2:3



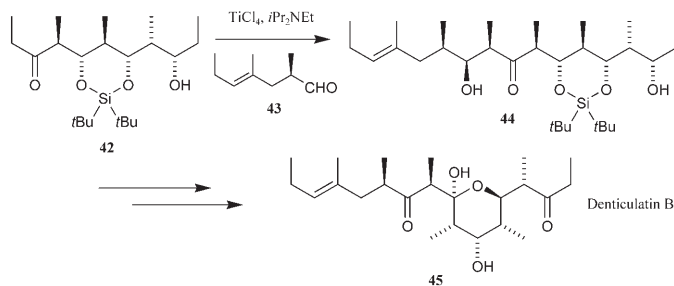
**Schema 7.** Doppelt stereodifferenzierende Synthese nach Danishefsky et al.<sup>[43,44]</sup>

(„mismatched“), während die Verwendung des Lithiumenolats von (*R*)-**37** nur ein Diastereomer **41** mit der „natürlichen“ Konfiguration ergab („matched“).<sup>[43,44]</sup>

### 3. Aldoladditionen mit Titanenolaten

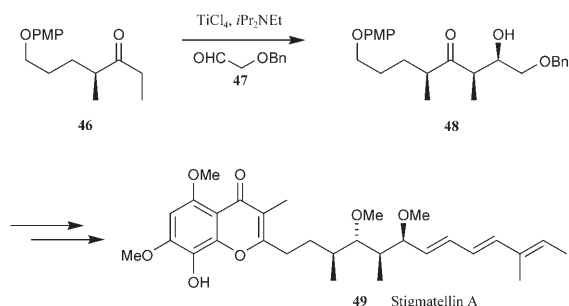
20 Jahre sind vergangen, seitdem die ersten Publikationen über die Verwendung von chiralen Titanenolaten erschienen sind (zur Verwendung der aus Aminosäuren gewonnenen Oxazolidinone verweisen wir auf die Literatur;<sup>[45–47]</sup> dasselbe gilt für die von der Glucofuranose abgeleiteten chiralen Liganden<sup>[48–50]</sup> und für die Verwendung der vom Campher abgeleiteten Imidazolidinone<sup>[51]</sup>). Dennoch halten die Fortschritte bei der Verwendung von Titanenolaten bei stereoselektiven Aldoladditionen bis zum heutigen Tage an. Für einen Übersichtsartikel zu diesem Thema von Gosh und Shevli verweisen wir auf die Literatur.<sup>[52]</sup> Anfangs wurden  $\text{TiCl}_4$  oder verwandte Titan(IV)-halogenalkoxide und -amine in der diastereoselektiven Aldoladdition verwendet. Diese Methode wurde zuerst von Evans et al. in der Polypropionatreihe beschrieben. Unter den verwendeten Bedingungen erhielten die Autoren ausschließlich *syn*-konfigurierte Aldole.<sup>[53]</sup> Ein Beispiel hierfür ist die Totalsynthese von Denticulatin B (**45**) (Schema 8).<sup>[54]</sup> Totalsynthesen von Denticulatin mithilfe von Borenolaten oder Allylboranen sind in Lit. [55, 56] zu finden.

Ein weiteres Beispiel ist die Totalsynthese von Stigmatellin A (**49**). Im Verlauf der Synthese gelang Enders et al. die Aldoladdition von Benzyloxyacetaldehyd (**47**) mit dem Keton **46** in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  und Diisopropylethylamin. Das Produkt **48** dieser Aldolreaktion wurde mit hoher *syn*-

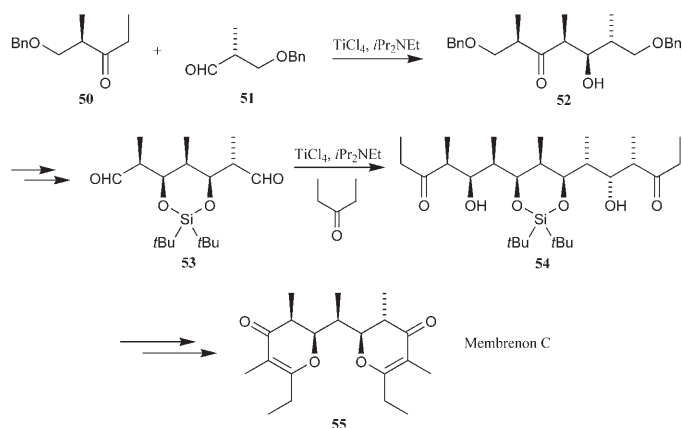


**Schema 8.** Totalsynthese von Denticulatin B.

Selektivität erhalten (83:17) (Schema 9).<sup>[57]</sup> Perkins und Samson beschrieben eine Totalsynthese von Membrenon C (**55**). Im Verlauf der Totalsynthese wurden zwei Aldoladditionen in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  und Diisopropylethylamin ausgeführt. Die Reaktionsprodukte wurden ebenfalls mit einer hohen *syn*-Selektivität erhalten (Aldol-Produkt **52** mit 39:1 und Diketon **54** mit 19:1) (Schema 10).<sup>[58]</sup>



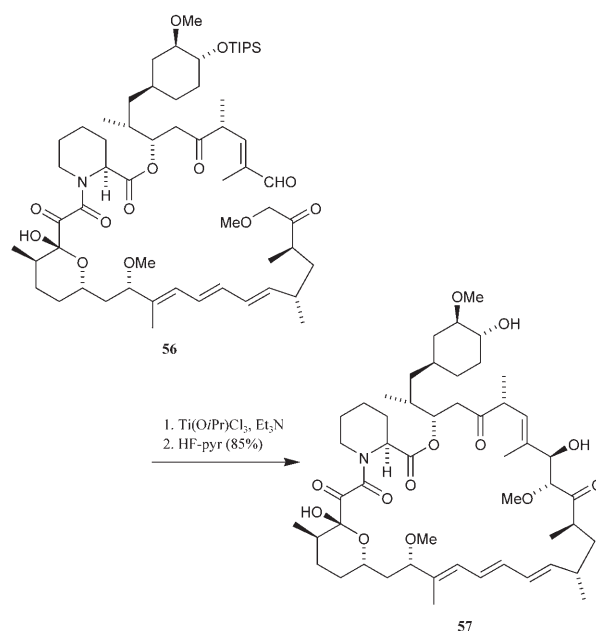
**Schema 9.** Totalsynthese von Stigmatellin A. PMP = *p*-Methoxyphenyl, Bn = Benzyl.



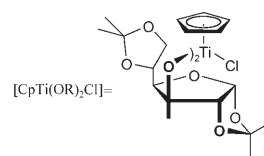
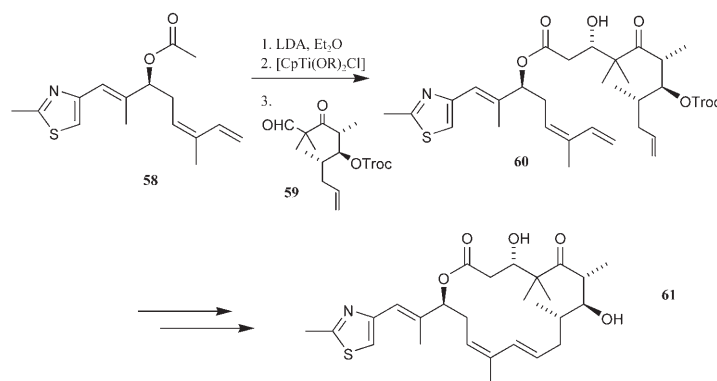
**Schema 10.** Totalsynthese von Membrenon C.

Ein weiteres Beispiel, das die erfolgreiche Anwendung von Titan(IV)-halogenalkoxiden in Aldoladditionen unterstreicht, ist die Totalsynthese von Rapamycin (**57**). Zu einem sehr späten Zeitpunkt der Synthese erfolgte die Cyclisierung des acyclischen Ketoaldehyds **56** über eine Aldoladdition, die in Gegenwart von  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})\text{Cl}_3$  und Triethylamin ausgeführt wurde. Das cyclische Reaktionsprodukt **57** wurde mit 11 % Ausbeute isoliert, zusammen mit 22 % des unerwünschten *syn*-konfigurierten Aldolprodukts. Dieses Ergebnis unterstreicht erneut die üblicherweise beobachtete *syn*-Selektivität bei Aldolreaktionen in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  und Aminen (Schema 11).<sup>[59]</sup>

Im Weiteren werden Aldoladditionen mit chiralen Titanenolaten beschrieben. Ein erstes Beispiel hierfür stammt aus der Totalsynthese des Epothilons 490 von Danishefsky et al. (Schema 12).<sup>[60–63]</sup> Für diese Totalsynthese verwendeten die Autoren die zuverlässige und weit verbreitete Titanenolat-Aldolreaktion nach Duthaler. Ein Übersichtsartikel zu dieser Aldolmethode ist in Lit. [49] zu finden. Das Titanenolat



**Schema 11.** Totalsynthese von Rapamycin.

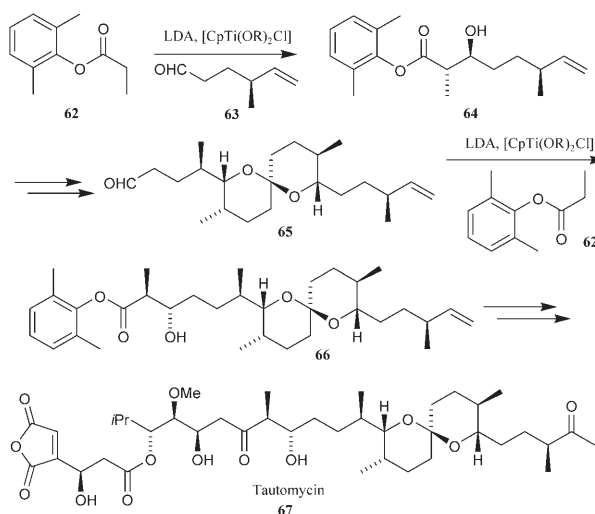


**Schema 12.** Totalsynthese von Epothilon 490 nach Danishefsky et al.<sup>[60–63]</sup> Troc = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl; Cp = Cyclopentadienyl.

wurde durch Transmetallierung des Lithiumenolats von **58** mit  $[\text{CpTi}(\text{OR})_2\text{Cl}]$  [ $\text{R} = (R)\text{-1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-}\alpha\text{-D-glucopyranose}$ ] erhalten. Die sich anschließende Aldolreaktion mit dem Aldehyd **59** ergab nur ein Isomer des Aldoladduktes **60** in einer Ausbeute von 85 %. Eine nachfolgende Ringschlussmetathese lieferte Epothilon 490 (**61**) in 64 % Ausbeute.

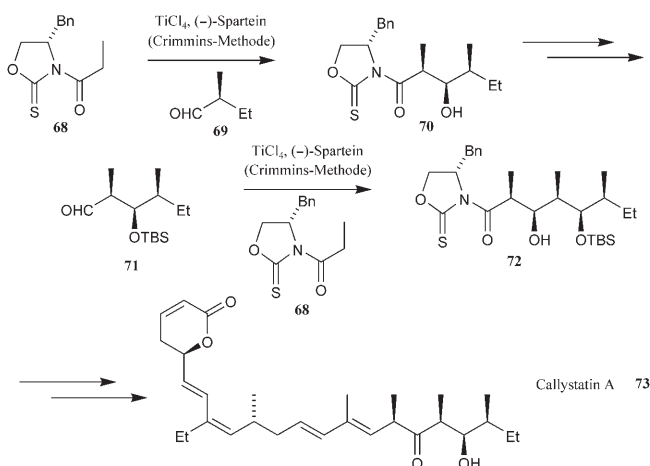
Die Aldolmethode nach Duthaler wurde in der Totalsynthese von Tautomycin (**67**) nach Chamberlin et al. gleich zweimal angewendet.<sup>[64]</sup> Wieder wurden die Titanenolate durch Transmetallierung der Lithiumenolate des Propionsäureesters **62** mit dem Duthaler-Reagens  $[\text{CpTi}(\text{OR})_2\text{Cl}]$

erzeugt (Schema 13). Eine  $\text{TiCl}_4$ -katalysierte Mukaiyama-Reaktion in der Totalsynthese von Tautomycin wurde in Lit. [65] beschrieben.



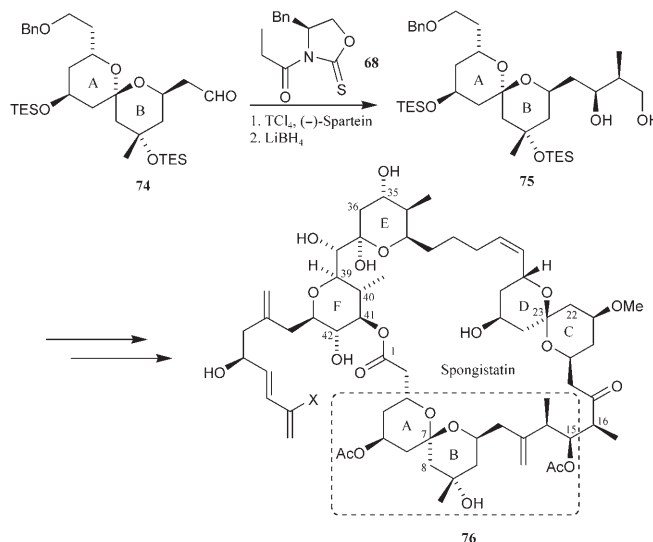
Schema 13. Synthese von Tautomycin nach Chamberlin et al.<sup>[64]</sup>

Eine der am häufigsten verwendeten und zuverlässigsten Aldolreaktionen zur Synthese von Naturstoffen beruht auf der Umsetzung von Titanenolaten, die aus optisch aktiven Oxazolinonen als chiralen Auxiliaren erzeugt wurden. Die Oxazolinone sind leicht aus chiralen Aminosäuren zugänglich. Diese Methode fußt auf den oben beschriebenen Entdeckungen von Thornton et al.<sup>[45–47]</sup> Crimmins verwendete diese Methode in der Totalsynthese von Callistatin A (73) zweimal hintereinander (Schema 14).<sup>[66]</sup> Die chiralen Titanenolate wurden in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  und (–)-Sparteine erhalten (Crimmins-Methode). Die Reaktion des Titanenolats 68 mit (S)-2-Methylbutanal (69) ergab das *syn*-Aldol 70 mit einer Selektivität von 98%. Zur Kettenverlängerung wurde anschließend die gleiche Methode eingesetzt, wobei eine zweite Aldoladdition mit dem Aldehyd 71 ausgeführt wurde. Die Stereopentade 72 wurde mit einer Selektivität von 98% isoliert. Syntheserouten zu Callistatin A und 20-*epi*-



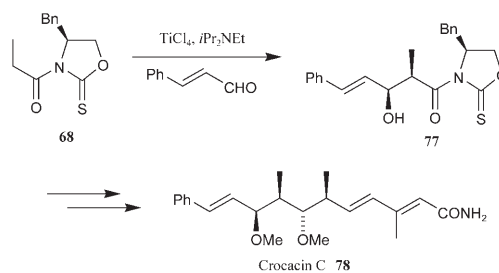
Schema 14. Totalsynthese von Callistatin A.

Callistatin finden sich in der Literatur.<sup>[67]</sup> Totalsynthesen von Callistatin mit Borenolaten und Lithiumenolaten sind in Lit. [68,69] beschrieben. Eine Übersicht über die Totalsynthese von Callistatin A findet sich in Lit. [70]. In einer weiteren Studie gelang Crimmins und Mitarbeitern die Totalsynthese von Spongistatin (76), wobei die gleichen Reaktionsbedingungen für die Aldoladdition verwendet wurden. Durch Reaktion des Aldehyds 74 mit dem Titanenolat von 68 wurde das Diol 75 mit hoher *syn*-Selektivität (96:4) erhalten (Schema 15).<sup>[71–73]</sup>



Schema 15. Totalsynthese von Spongistatin 1 (X = Cl) und 2 (X = H) nach Crimmins et al.<sup>[71–73]</sup> TES = Triethylsilyl.

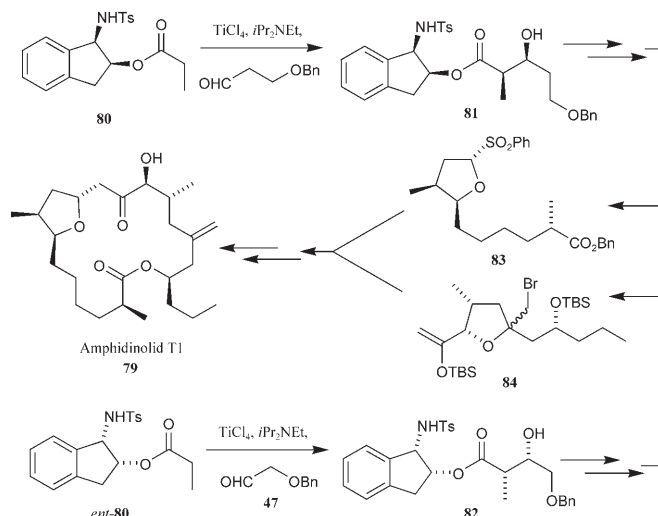
Chakraborty et al. verwendeten die Crimmins-Methode bei der Totalsynthese von Crocacin. In Reaktionen von Zimtaldehyd mit dem Titanenolat von 68 konnten die Autoren ausschließlich den *syn*-konfigurierten Allylkohl 77 isolieren (Schema 16).<sup>[74]</sup> Totalsynthesen von Crocacin mit Borenolaten sind in Lit. [75] zu finden. Die erste Synthese von Crocacin mithilfe von Zinnenolaten ist in Lit. [76] beschrieben.



Schema 16. Totalsynthese von Crocacin.

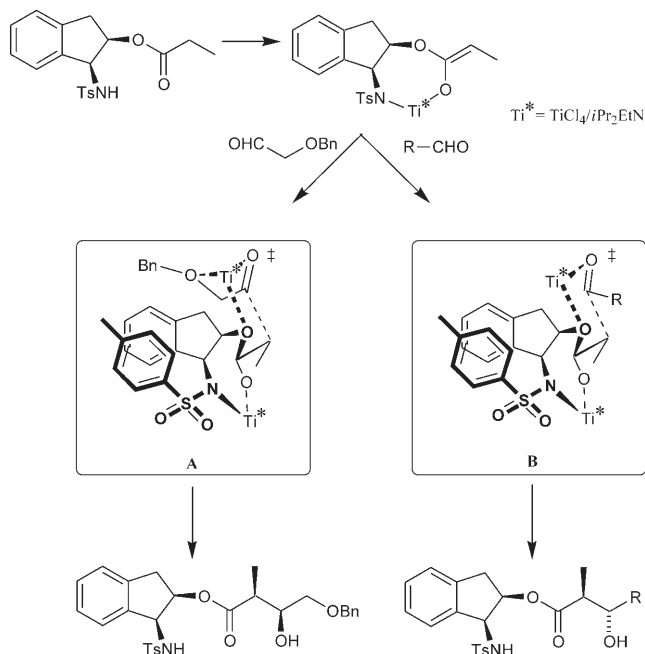
Auf der Basis chiraler Auxiliare, die sich von Aminoindanol ableiten, entwickelte die Gruppe um Gosh einige hochselektive Aldolreaktionen.<sup>[77,78]</sup> Bei der ersten Totalsynthese von Amphidinol T1 (79) stellten die Autoren die

Anwendbarkeit ihrer Methoden unter Beweis (Schema 17).<sup>[79]</sup> Die beiden Schlüsselfragmente wurden nach der Gosh-Methode aufgebaut. Die Aldolreaktion des Titanenolats des chiralen Esters **80** mit 3-Benzoyloxypropionalde-



**Scheme 17.** Synthese von Amphidinolid T1 nach Gosh et al.<sup>[79]</sup> Ts = Tosylat.

hyd ergab ausschließlich den *syn*-konfigurierten Ester **81**. Bei Reaktionen des Titanenolats von *ent*-**80** mit Benzoyloxyacetaldehyd (**47**) wurde nur das *syn*-konfigurierte Stereoisomer **82** isoliert. Weitere Reaktionsschritte und die Verknüpfung der beiden Fragmente **83** und **84** führten schließlich zum Zielmolekül Amphidinolid T1 (**79**). Das stereochemische Ergebnis der Reaktionen lässt sich anhand der in Schema 18 gezeigten Übergangszustände erklären. Die Chelatisierung



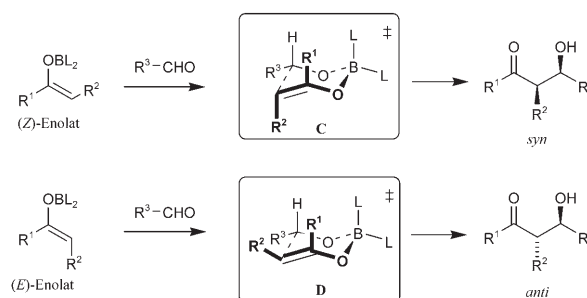
**Scheme 18.** Asymmetrische Aldoladditionen mit Aminoindanolauxiliaren.

des Titanatoms führt zu einer *anti*-Diastereoselektivität über einen siebengliedrigen Übergangszustand nach Zimmerman-Traxler (**B**). Demgegenüber resultiert *syn*-Diastereoselektivität bei Verwendung von Aldehyden mit Sauerstoff-Funktionalitäten am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom aus dem Übergangszustand **A**.

#### 4. Aldoladditionen mit Borenolaten

Vor 30 Jahren beschrieben Mukaiyama et al. Studien, die die Möglichkeit zur Herstellung von Borenolaten aus Carbonylverbindungen eröffneten.<sup>[80,81]</sup> Diese Untersuchungen führten zur Entwicklung der im großen Stil genutzten Aldolreaktion von Borenolaten. Wie schon in der Einleitung erwähnt, verwendeten Masamune et al. bei einer der ersten Totalsynthesen von Desoxyerythronolid B in zwei Reaktionsschritten chirale Borenolate (Abbildung 1).<sup>[6]</sup> Dies unterstreicht die Bedeutung und Anwendbarkeit dieser Variante der Aldolreaktion.

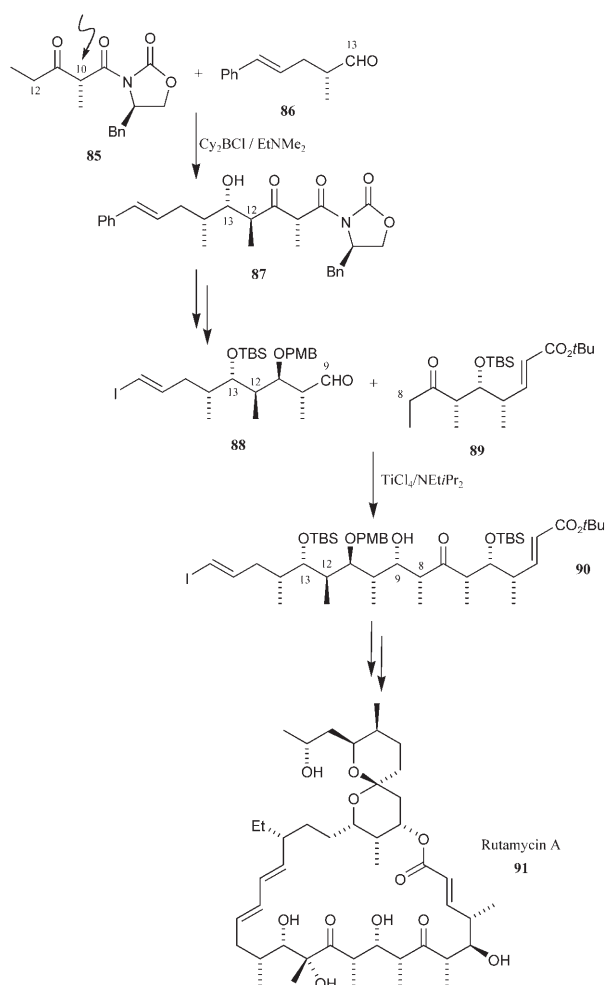
Die Konfiguration der Aldolprodukte hängt streng von der Geometrie der eingesetzten Enolate ab: (*E*)-Enolate ergeben *anti*-Aldole, (*Z*)-Enolate ergeben *syn*-Aldole. Eine Erklärung hierfür bieten die in Schema 19 gezeigten Über-



**Scheme 19.** Aldoladditionen von (*Z*)- oder (*E*)-Borenolaten mit Aldehyden.

gangszustände. Die Aldoladdition verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand mit Sesselkonformation, der deutlich starrer ist als vergleichbare Übergangszustände, bei denen Alkalimetalle beteiligt sind. Durch die kürzeren Bor-Sauerstoff-Bindungen wird ein Maximum an 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Übergangszustand erzielt ( $R^3 \leftrightarrow L$ ). Da die Konfiguration der gebildeten Aldole mit der Geometrie der eingesetzten Enolate korreliert, können so wahlweise *syn*- und *anti*-konfigurierte Aldole erzeugt werden. Nicht zuletzt deswegen hat diese Methode eine weite Verbreitung bei der Synthese von Polyketiden erfahren. Wir verweisen an dieser Stelle auf mehrere Übersichtsartikel.<sup>[82–85]</sup>

Als erstes Beispiel soll hier die konvergente Totalsynthese des Rutamycins A (**91**) dienen. Evans et al. verwendeten alternierend Bor- und Titanenolate für den Aufbau der polyketiden Substruktur **90** (Schema 20). Bei Umsetzung des (*E*)-Borenolats von Keton **85** mit dem Aldehyd **86** wird das *anti*-konfigurierte Aldol **87** mit hoher Stereoselektivität erhalten (97:3). Die Zusammenführung der Fragmente zu Keton **90** gelang durch Reaktion des Aldehyds **88** mit dem Titanenolat

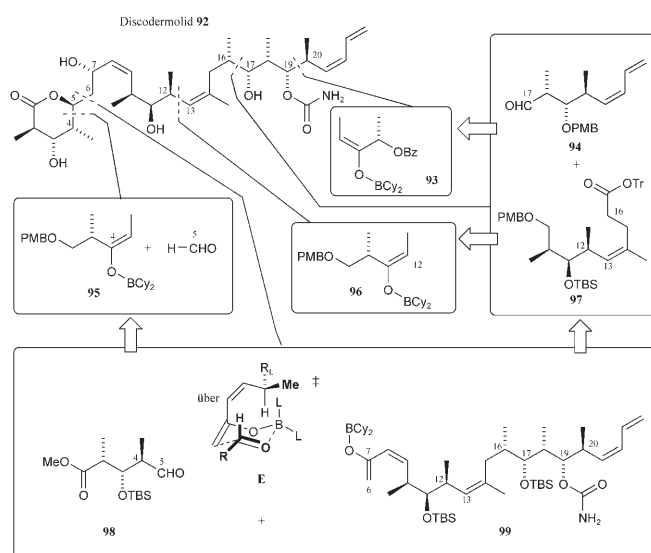


**Scheme 20.** Totalsynthese von Rutamycin A nach Evans et al.<sup>[86]</sup>

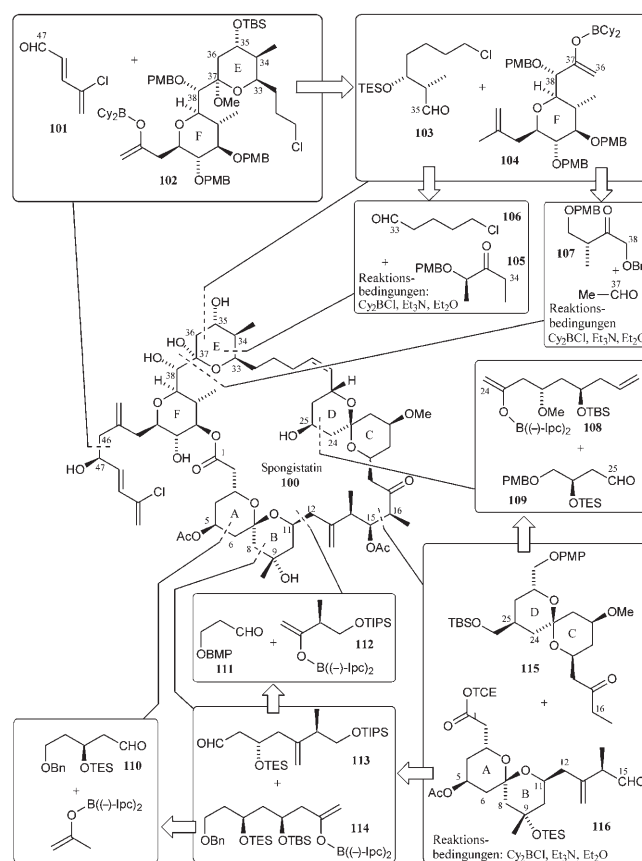
des Ketons **89**. Das *syn*-konfigurierte Aldol **90** wurde mit hoher Stereoselektivität isoliert (97:3).<sup>[86]</sup> Zur Totalsynthese von Rutamycin B mit Titanenolaten verweisen wir auf Lit. [87].

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für die Anwendung von Borenolaten ist die Totalsynthese von Discodermolid (**92**) (Schema 21). Zum Aufbau der polyketiden Struktur dieses Naturstoffs verwendeten Paterson und Mitarbeiter mehrfach ihre selbstentwickelte Methode auf der Basis von Borenolaten.<sup>[88–90]</sup> Die Konfiguration des Produkts der Aldolreaktion des Aldehyds **98** mit dem Borenolat des Ketons **99** wird mithilfe des Übergangszustands **E** erklärt. Ein Übersichtsartikel, der die unterschiedlichen Strategien zur Totalsynthese von Discodermolid behandelt, ist in Lit. [91] zu finden. Weiterhin gelang Paterson et al. die Totalsynthese von Spongistatin (**100**). Hierbei wurden in großem Umfang Aldoladditionen von Borenolaten genutzt (Schema 22).<sup>[92,93]</sup>

Evans und Mitarbeiter verwendeten unterschiedliche Aldolmethoden bei der Totalsynthese von Spongistatin 2 (**117**). Diese Synthese ist ein beeindruckendes Beispiel für den virtuos Umgang mit unterschiedlichen Varianten der Aldoladdition (BF<sub>3</sub>-katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion von **118** mit **119** und von **122** mit **123**, durch Zinn-Lewis-Säuren katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion von **120** mit

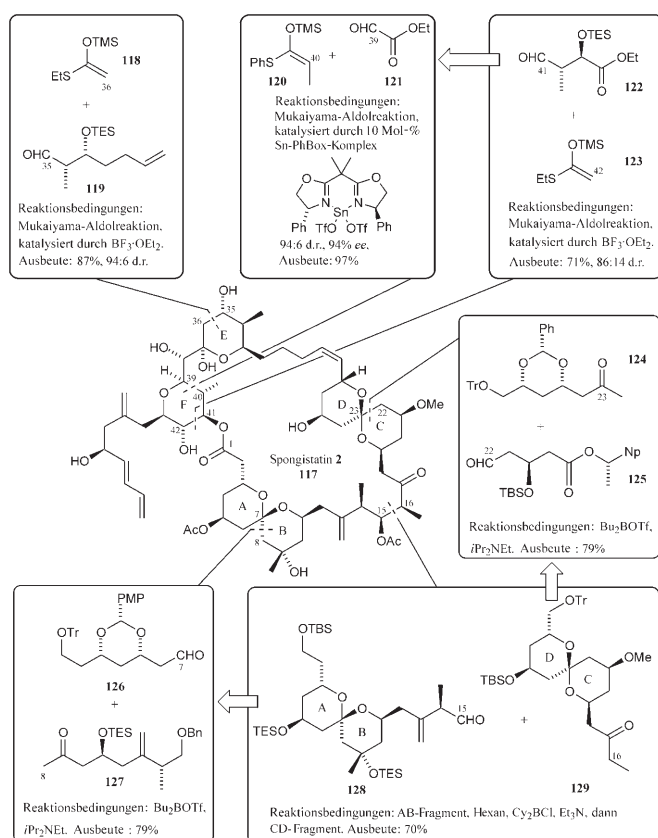


**Scheme 21.** Totalsynthese von Discodermolid nach Paterson et al.<sup>[88–90]</sup>



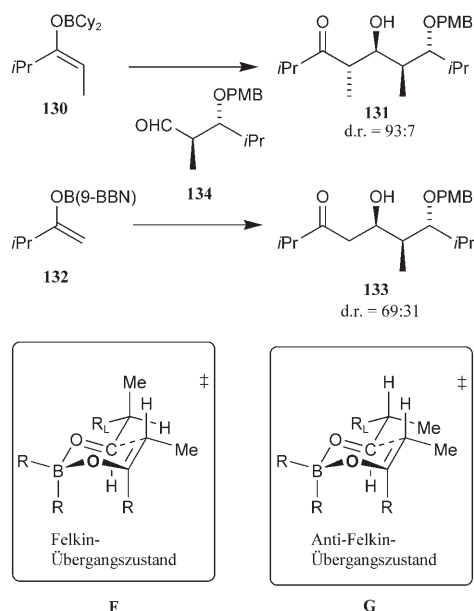
**Scheme 22.** Totalsynthese von Spongistatin nach Paterson et al.<sup>[92,93]</sup> Ipc = Isopinocampheyl; TIPS = Triisopropylsilyl; TCE = 2,2,2-Trichloräthyl.

dem Aldehyd **121**, Aldolreaktion mit Borenolaten von **127** mit dem Aldehyd **126**, Aldolreaktion mit Lithiumenolaten von **124** mit dem Aldehyd **125**) (Schema 23). Die AB- und CD-Fragmente wurden durch eine Aldoladdition des (*E*)-Borenolats des Ketons **129** mit dem Aldehyd **128** aufgebaut (Schema 23). Das erwünschte *anti*-konfigurierte Aldolpro-



**Schema 23.** Totalsynthese von Spongistatin 2 nach Evans et al.<sup>[94–96]</sup>

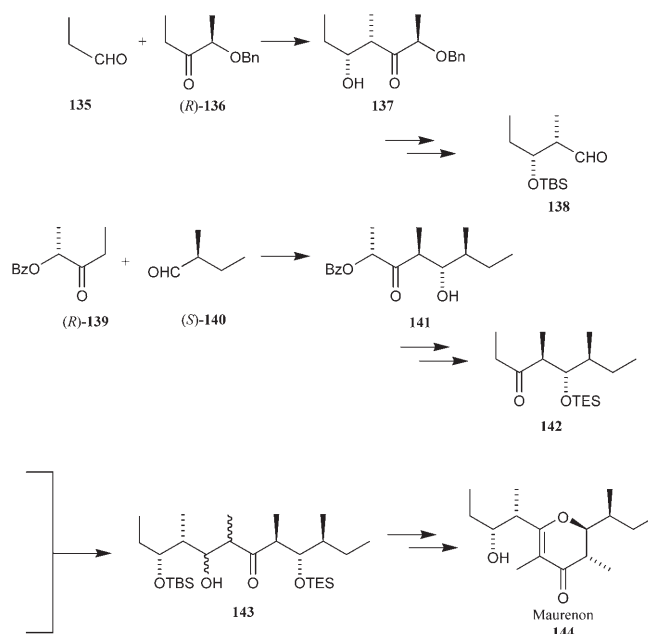
dukt wurde dabei mit hoher Stereoselektivität erhalten.<sup>[94–96]</sup> Dieses bemerkenswerte stereochemische Ergebnis wurde durch Modellreaktionen bestätigt.



**Schema 24.** Übergangszustände bei Aldoladditionen von Borenolaten mit chiralen  $\alpha$ -substituierten Aldehyden. BBN = Borabicyclo-[3.3.1]nonan.

In Reaktionen von (*E*)-Borenolaten des Isopropylethylketons **130** und Isopropylmethylketons **132** mit dem chiralen  $\alpha$ -substituierten Aldehyd **134** wurde das gewünschte *anti*-konfigurierte Aldolprodukt mit hoher Stereoselektivität isoliert (Schema 24). Das stereochemische Ergebnis wird mit der Destabilisierung des Anti-Felkin-Übergangszustands **G** erklärt, die durch *syn*-Pentan-Wechselwirkungen hervorgerufen wird (Schema 24). Etliche andere Arbeitskreise berichteten ebenfalls über die erfolgreiche Verknüpfung der AB- und CD-Fragmente unter den gleichen Bedingungen.<sup>[97–99]</sup> Bezüglich weiterer Totalsynthesen von Spongistatin verweisen wir auf die Literatur.<sup>[100,101]</sup>

Ein neues Beispiel für die Anwendung von Patersons Borenolat-Methode ist die Totalsynthese von Maurenon (**144**) (Schema 25). Über eine Kaskade von Aldoladditionen



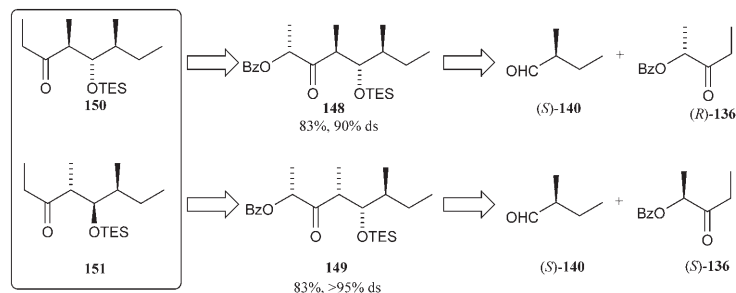
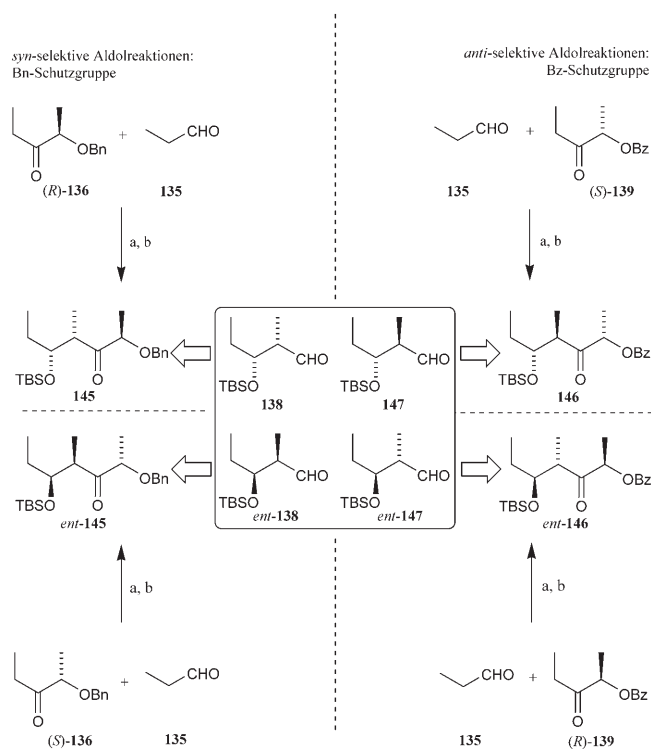
**Schema 25.** Synthesestrategie zur Totalsynthese von Maurenon. Bz = Benzoyl.

unter Beteiligung von Borenolaten wurden die vier chiralen Aldehyde **138**, *ent*-**138**, **147** und *ent*-**147** sowie die zwei chiralen Ketone **150** und **151** mit hoher Stereoselektivität synthetisiert (Schemata 26 und 27).<sup>[102]</sup> Auf diese Weise konnten alle gewünschten Isomere des Maurenons erhalten werden.

## 5. Aldoladditionen von Zinnenolaten

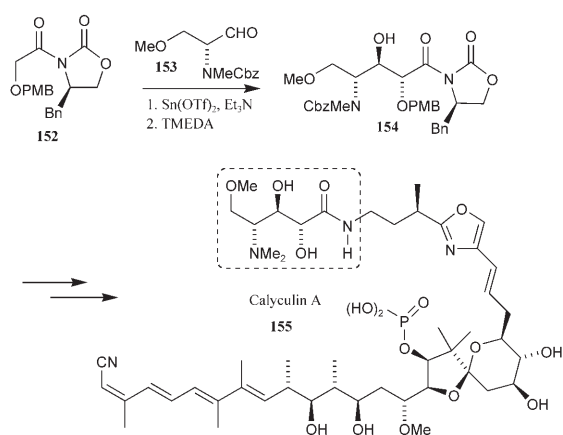
Mukaiyama und Iwasawa waren die ersten, die Aldoladditionen auf der Basis von Zinn(II)-enolaten entwickelten. Sie verwendeten bei ihren Umsetzungen  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  und tertiäre Amine und erhielten die Aldoladdukte mit ausgezeichneter *syn*-Selektivität.<sup>[103–105]</sup> Diese Methode wurde später von mehreren anderen Autoren bei der Totalsynthese von Naturstoffen angewendet.

Wie schon eingangs erwähnt, verwendeten Woerpel und Peng Zinnenolate, um in einer Aldolreaktion die beiden

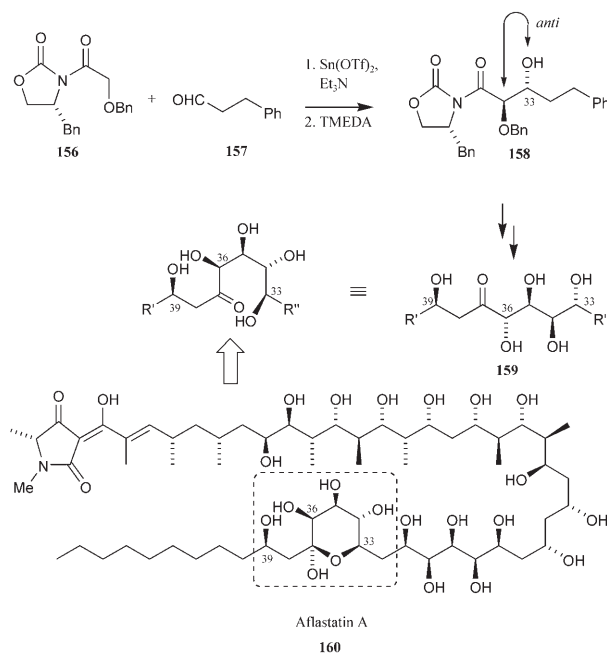


Teilstücke des Dihydroxyerythronolids A zu verknüpfen (siehe auch Abbildung 1).<sup>[19]</sup> Evans et al. verwendeten eine Aldoladdition mit Zinnenolaten in der Totalsynthese von Calyculin A (**155**). Das Zinnenolat des Glycolatimids **152** wurde mithilfe von Zinn(II)-triflat in Gegenwart von Triethylamin erhalten und diente zum stereoselektiven Aufbau des in Schema 28 markierten Bereichs des Zielmoleküls **155**. Die *anti*-Selektivität wurde durch Einsatz von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) erzielt.<sup>[106]</sup> Eine Syntheseroute zu Calyculin A unter Beteiligung von Aldoladditionen mit Lithiumenolaten ist in Lit. [107] beschrieben.

In jüngster Zeit wurde diese Methode von Evans et al. in der Totalsynthese von Aflastatin A (**160**) eingesetzt. Zinn(II)-triflat und Triethylamin in Gegenwart von TMEDA dienten dazu, die gewünschte *anti*-Konfiguration im Aldoladdukt **158** zu erzeugen. Die sich anschließende Aldoladdition mit Bor-



enolaten ergab ausschließlich die benötigte *anti-syn-anti*-Konfiguration in der Region C33–C36 (Schema 29).<sup>[108,109]</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Aflastatin A ist in Lit. [110] beschrieben.



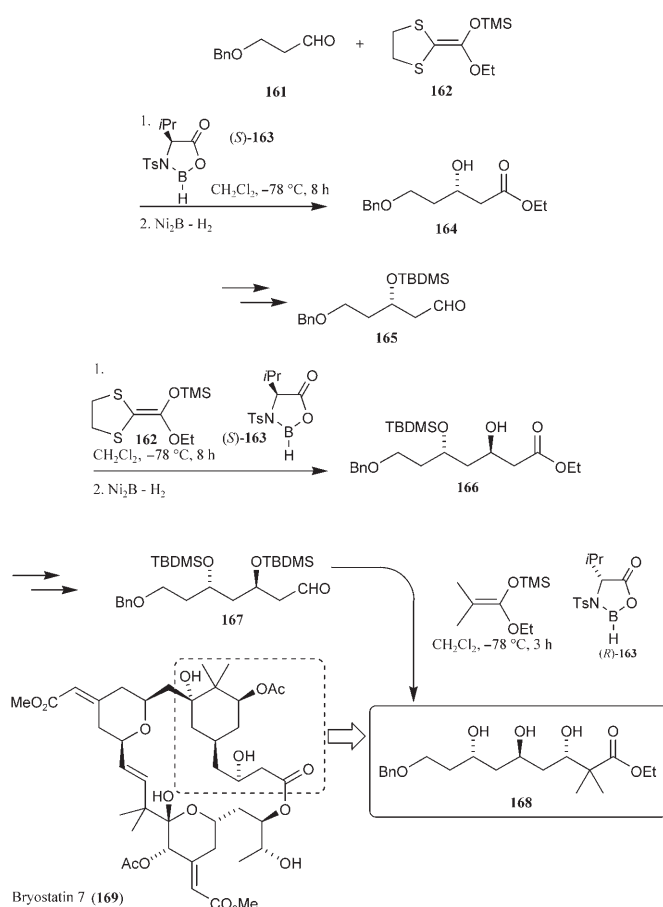
## 6. Katalytische Aldoladditionen mit Lewis-Säuren

In den oben behandelten Synthesen unter Beteiligung von Metallenolaten waren äquimolare Mengen chiraler Auxiliare notwendig. Ein katalytischer und gleichzeitig enantioselektiver Reaktionsverlauf ist unter diesen Bedingungen nicht möglich. Die wichtige Entwicklung katalytischer Aldolreaktionen begann etwa vor 30 Jahren, als Mukaiyama et al. Aldoladditionen von Silylenolthern an Carbonylverbindungen in Gegenwart von Lewis-Säuren entdeckten.<sup>[111,112]</sup> Zum ersten Mal ergab sich die Möglichkeit, die Reaktion enan-

tioselektiv und gleichzeitig katalytisch auszuföhren. Durch weitere Entdeckungen anderer Arbeitsgruppen wurde bis Mitte der 80er Jahre das volle Potenzial dieser Reaktion erkannt, und viele Totalsynthesen wären ohne die Mukaiyama-Reaktion undenkbar. Übersichtsartikel zu dieser wichtigen Reaktion finden sich in Lit. [113,114]. Im Folgenden soll anhand einiger Beispiele die Verwendung von Lewis-Säuren vorgestellt werden. Wegen der vielen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet kann aber nur eine kleine Auswahl von Arbeiten berücksichtigt werden.

### 6.1. Mukaiyama-Reaktionen mit Bor-Lewis-Säuren

Im Unterschied zur weitverbreiteten Aldolreaktion mit Borenolaten ist verhältnismäßig wenig über die katalytische Verwendung von chiralen Bor-Lewis-Säuren in der Mukaiyama-Reaktion bekannt geworden. Kiyooka und Maeda beschrieben eine besonders kurze enantioselektive Syntheseroute zu einem Fragment von Bryostatin 7 (**169**), die durch den Einsatz substöchiometrischer Mengen an chiralen Bor-Lewis-Säuren realisiert wurde (Schema 30). Dieses Beispiel verknüpft auf eindrucksvolle Weise die Borenolatchemie, wie sie oben besprochen wurde, mit der katalytischen Verwendung von Bor-Lewis-Säuren in Mukaiyama-Reaktionen. Die



**Schema 30.** Totalsynthese von Bryostatin 7. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Autoren verwendeten drei aufeinander folgende Mukaiyama-Aldoladditionen in Gegenwart der chiralen Oxazaborolidinone (*S*)- und (*R*)-**163**, um den Triolester **166** aufzubauen. Die Oxazaborolidinone wurden aus Sulfonamiden von  $\alpha$ -Aminosäuren erhalten.<sup>[115]</sup> Eine Totalsynthese von Bryostatin mit Borenolaten ist in Lit. [116] beschrieben.

Ein weiteres Beispiel, das die Bedeutung dieser Variante der Mukaiyama-Reaktion aufzeigt, ist die Totalsynthese von Filipin III (**180**). Filipin III, ein Polyacetat-Makrolid, wurde mithilfe der chiralen Oxazaborolidinone (*S*)-**163** und (*R*)-**163** synthetisiert (Schema 31).<sup>[117]</sup>

### 6.2. Mukaiyama-Reaktionen mit Zinn-Lewis-Säuren

In ihren ersten Arbeiten testeten Mukaiyama et al. unter anderem auch Zinn(IV)-chlorid als Lewis-Säure.<sup>[111,112]</sup> Dabei stellte sich Zinn(IV)-chlorid als ein milder und chelatisierender Katalysator für die Mukaiyama-Reaktion heraus. Diese besonderen Eigenschaften der Zinn-Lewis-Säuren wurden in einer Reihe von Totalsynthesen genutzt.

1997 publizierten White und Deerberg eine Totalsynthese von Rapamycin (**181**). Die polyketide Substruktur **182** in der Osthälfte des Moleküls wurde mithilfe eines chiralen Zinnkatalysators aufgebaut. Dabei wurden hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten bei der Reaktion des chiralen Aldehyds **183** mit der Enolatkomponente **184** beobachtet (*syn/anti* 5:95; 92 % *ee anti*) (Schema 32).<sup>[118]</sup> Eine Totalsynthese von Rapamycin mithilfe konventioneller Borenolatchemie wird in Lit. [119] beschrieben.

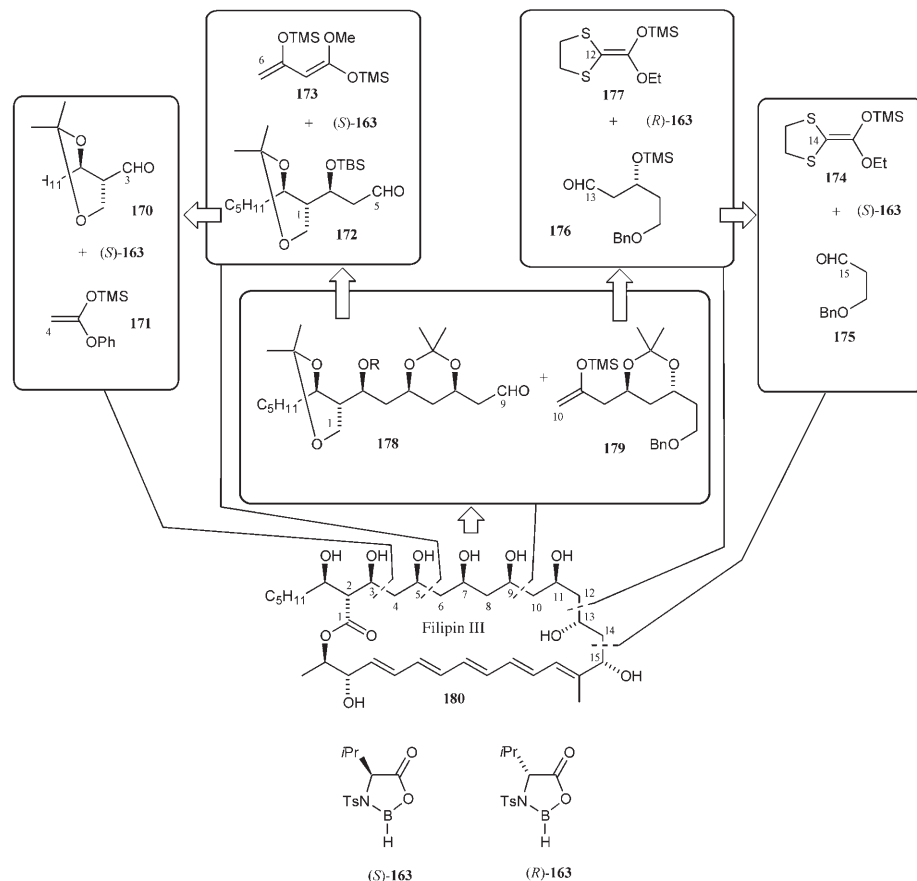
Shiina et al. beschrieben die Totalsynthesen von Octalactin A und B (**186**). Die chiralen Ester **187**, **188** und **189** wurden als Vorstufen in Gegenwart der chiralen Zinn(II)-Lewis-Säuren (*S*)-**190**, (*R*)-**191** und (*S*)-**191** mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (Schema 33).<sup>[120,121]</sup> Diese Arbeiten sind in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.<sup>[122]</sup>

Als letztes Beispiel soll die Totalsynthese von Spongistatin 2 (**117**) nach Evans et al. dienen. Der chirale Ester **193** wurde in einer durch den (box)-Sn(OTf)<sub>2</sub>-Komplex **192** katalysierten Mukaiyama-Reaktion erzeugt (Schema 34). Das *anti*-konfigurierte Aldolprodukt **193** wurde dabei mit einem Enantiomerenüberschuss von über 94 % *ee* erhalten (siehe auch Schema 23).<sup>[123]</sup>

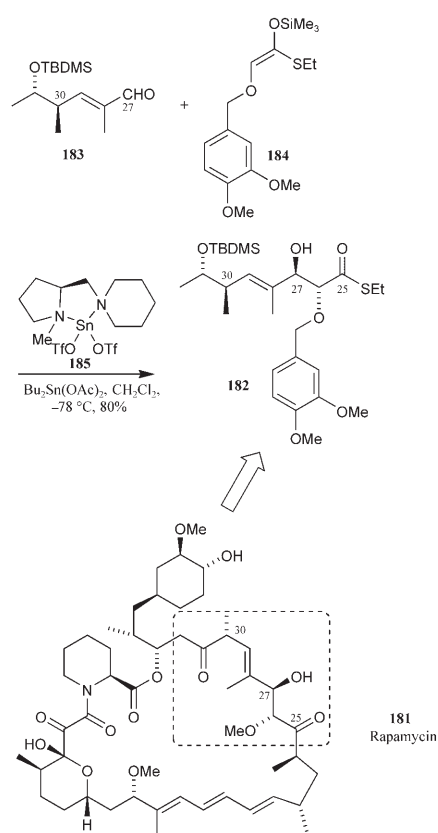
### 6.3. Mukaiyama-Reaktionen mit Titan-Lewis-Säuren

1994 beschrieben Carreira et al. erstmals die Verwendung der chiralen dreizähligen Titan-Lewis-Säure **194** in enantioselektiven Mukaiyama-Reaktionen.<sup>[124]</sup> Rychnovsky et al. setzten diese Salen-Titan-Komplexe bei einer Totalsynthese des mehrfach ungesättigten Makrolids Roflamycin (**195**) ein (Schema 35). Die absolute Konfiguration am Kohlenstoffatom C29 im C35–C27-Segment **197** des Roflamycins wurde mithilfe des chiralen Titan(IV)-Komplexes **194** in einer Mukaiyama-Reaktion aufgebaut.<sup>[125]</sup>

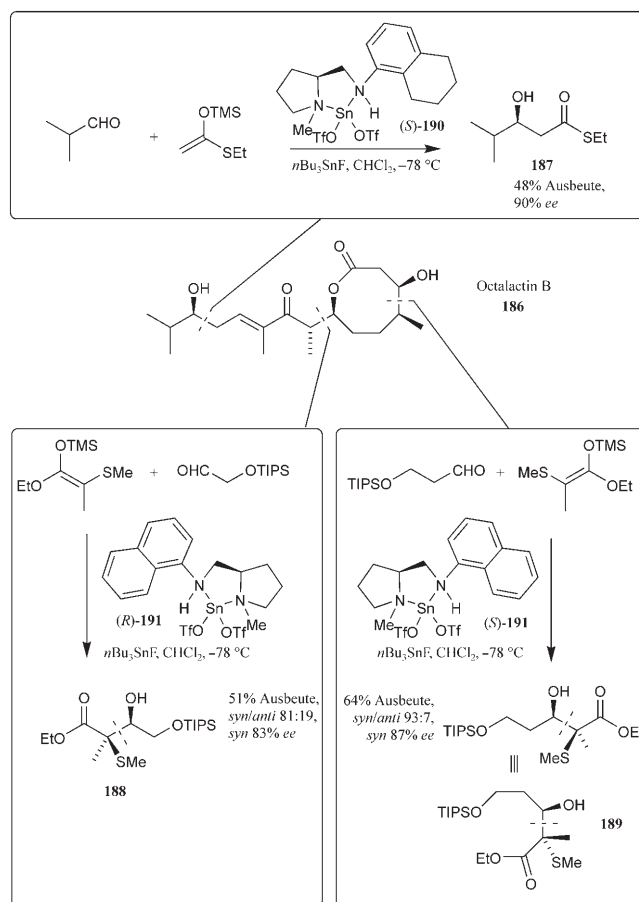
Eine weitere Anwendung des Carreira-Katalysators wurde bei der Totalsynthese des Macrolactins A (**198**) beschrieben. Dabei ergab der (*S*)-konfigurierte Titankatalysator



Scheme 31. Totalsynthese von Filipin III.



Scheme 32. Zinn(II)-Katalyse in der Totalsynthese von Rapamycin.

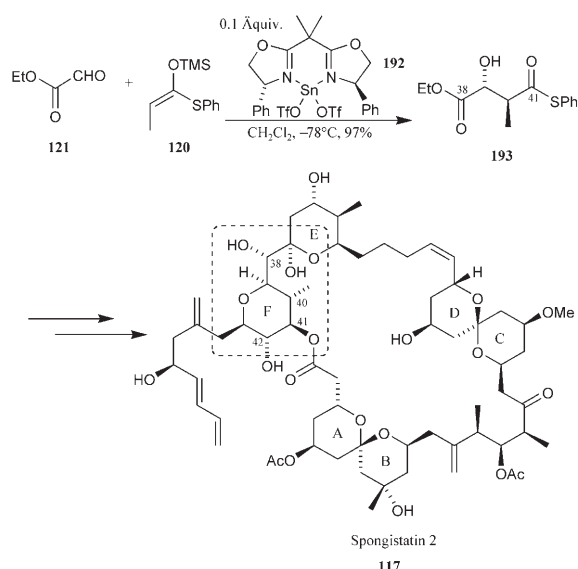


Scheme 33. Totalsynthese von Octalactin nach Shiina et al.<sup>[120, 121]</sup>

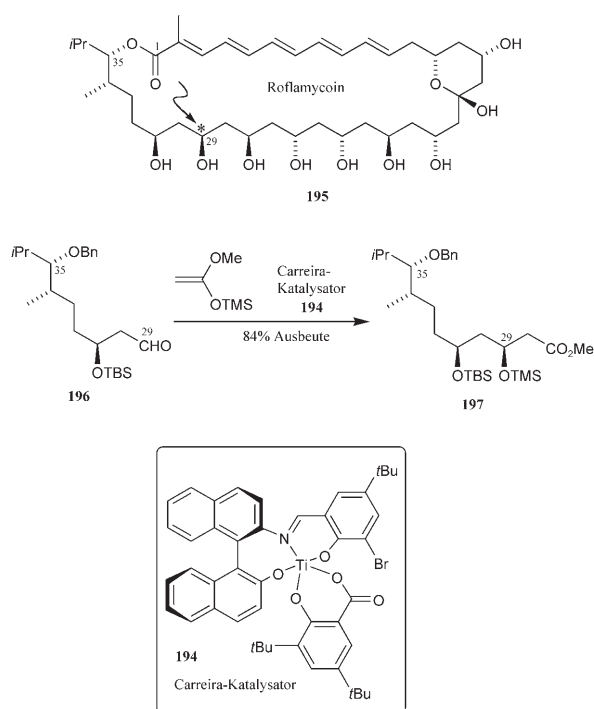
(*S*)-**194** die C3–C7-Einheit (*S*)-**201** und der (*R*)-konfigurierte Titankatalysator (*R*)-**194** die C11–C15-Einheit (*R*)-**201**, jeweils mit der gleichen Ausbeute und dem gleichen Enantiomerenüberschuss von 92 % *ee* (Schema 36).<sup>[126]</sup>

#### 6.4. Mukaiyama-Reaktionen mit Kupfer-Lewis-Säuren

Vor zehn Jahren berichteten Evans et al. über die erste Mukaiyama-Reaktion, die durch einen chiralen Kupferkomplex katalysiert wurde. Sie erhielten die Aldole mit hohen Enantioselektivitäten.<sup>[127]</sup> Im Wesentlichen sind zwei Klassen von Kupferkatalysatoren bekannt: die chiralen Pyridylbis(oxazolin)-Kupfer(II)-Komplexe (pyboxCu) und die chiralen Binap-Kupfer(II)-fluoride. Ein Beispiel für die Verwendung der ersten Klasse ist der Einsatz von [(pybox)Cu(SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>] (**202**) in der Totalsynthese von Bryostatins 2 (**205**). Das für die Synthese als Ausgangsverbindung benötigte Aldoladdukt **204** wurde



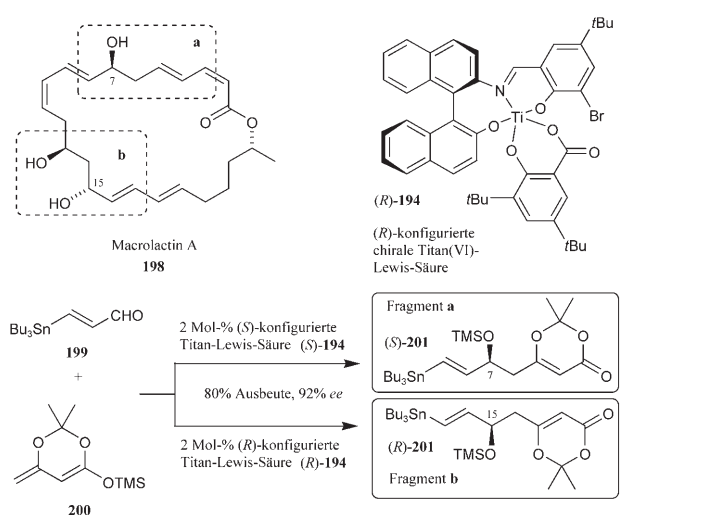
**Scheme 34.** Totalsynthese von Spongistatin 2 nach Evans et al.<sup>[123]</sup>



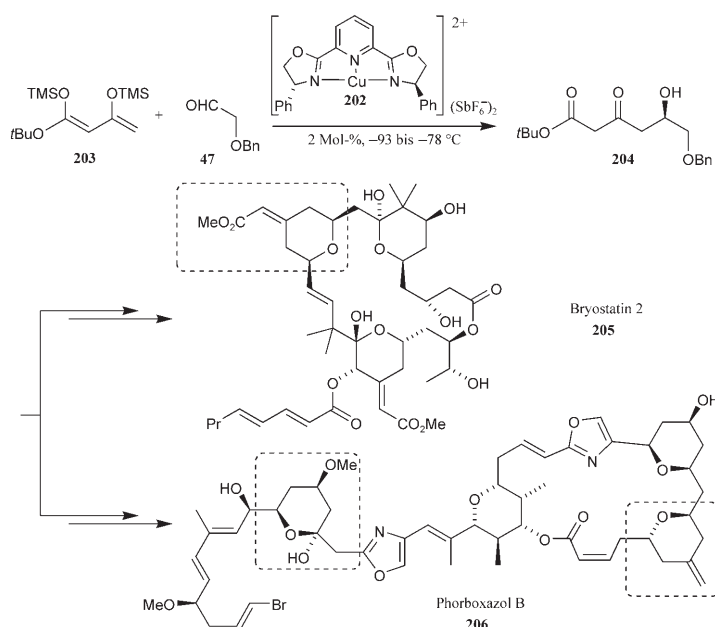
**Scheme 35.** Totalsynthese von Roflamycin nach Rychnovsky et al.<sup>[125]</sup>

mit einer sehr hohen Enantioselektivität erhalten ( $> 99\%$  ee) (Schema 37).<sup>[128]</sup>

Ein weiteres Beispiel für die Anwendung von chiralen Kupferkatalysatoren ist die Totalsynthese des Callipeltosids A (**211**) nach Evans et al. Der als Ausgangsverbindung dienende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **210** wurde mit einer sehr hohen Enantioselektivität in einer stereoselektiven vinylogenen Aldoladdition erhalten. Die Reaktion wurde durch den luftstabilen chiralen  $[(\text{Ph-pybox})\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SbF}_6)$ -Komplex **209** katalysiert (Schema 38).<sup>[129]</sup> Weitere Synthesewege zu Callipeltosid A sind in Lit. [130–135] beschrieben.



**Scheme 36.** Totalsynthese von Macrolactin nach Carreira et al.<sup>[126]</sup>

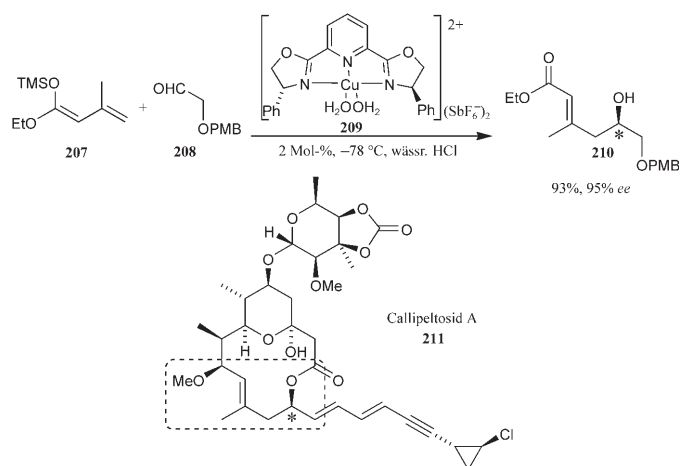


**Scheme 37.** Totalsynthese von Bryostatin 2 in Gegenwart chiraler Kupferkatalysatoren.

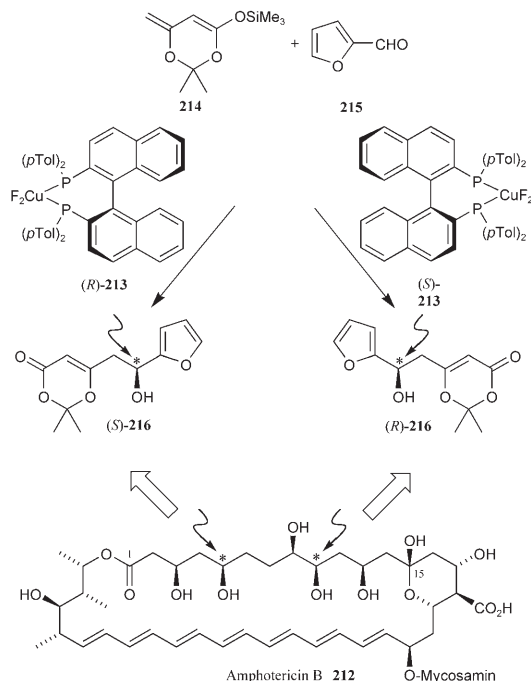
Zeitgleich entwickelten Carreira et al. eine kupferkatalysierte Mukaiyama-Reaktion, die auf der Verwendung von Kupfer(II)-fluorid basiert und in der Totalsynthese von Amphotericin B (**212**) eingesetzt wurde (Schema 39).<sup>[136]</sup> Beide Schlüsselfragmente, (*S*)-**216** und (*R*)-**216**, wurden durch die prinzipiell gleiche Reaktion hergestellt, wobei im einen Fall der (*R*)-, im anderen Fall der (*S*)-konfigurierte (Tol-Binap)- $\text{CuF}_2$ -Komplex **213** verwendet wurde.<sup>[137]</sup>

## 7. Direkte Aldoladditionen

Vor etwa zehn Jahren begann man Aldoladditionen zu entwickeln, die sich an Reaktionen in der Natur orientierten. In den natürlichen Aldolasen des Typs II aktivieren Zinkio-



**Schema 38.** Totalsynthese von Callipeltosid A nach Evans et al.<sup>[129]</sup>  
PMB = *p*-Methoxybenzyl.

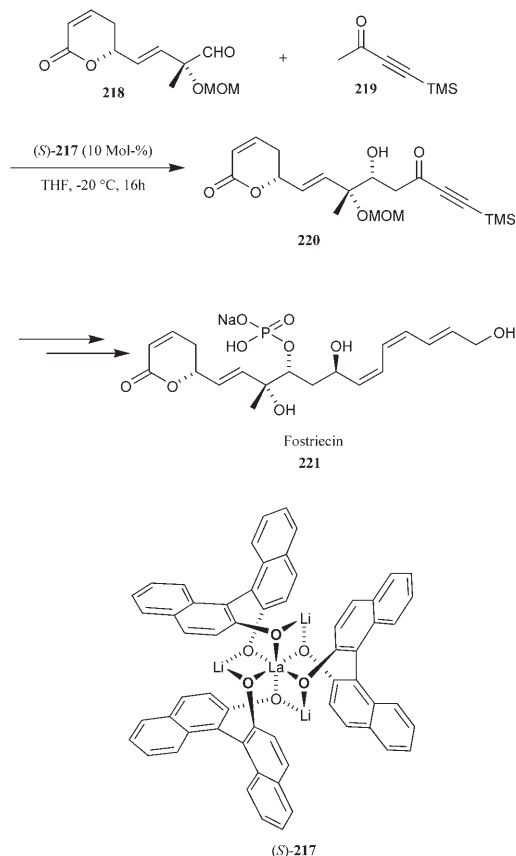


**Schema 39.** Totalsynthese von Amphotericin B.

nen die Enolatkomponenten, während gleichzeitig ein Tyrosinrest einer benachbarten Gruppe des Enzyms dazu dient, den Aldehyd zu aktivieren. Auf diese Weise resultiert eine gleichzeitig katalytische und hoch enantioselective Aldoladditionen, ohne dass vorab in einem separaten Reaktionsschritt ein Enolat oder ein Enoether gebildet werden muss.<sup>[138]</sup>

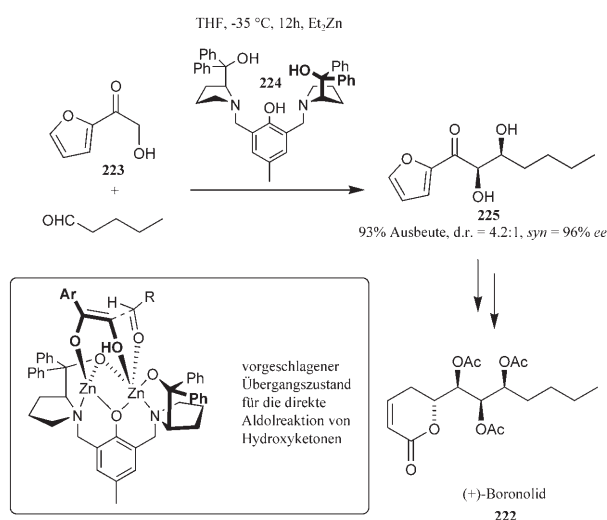
1997 beschrieben Shibasaki et al. die erste katalytische und enantioselective direkte Aldoladdition, die an diesem Modell orientiert war. Sie verwendeten substöchiometrische Mengen eines Heterodimetallkatalysators (Lanthan und Lithium), wobei diese Reaktionsführung eine vorherige Syn-

these reaktiver Enolate überflüssig macht.<sup>[139]</sup> Die gleichen Autoren wendeten die Methode in der Totalsynthese von Fostriecin (**221**) an. Mit 10 Mol-% des Dimetallkatalysators (*S*)-**217** wurde das Propargylketon **220** in einer Ausbeute von 70 % erhalten (Schema 40).<sup>[140]</sup> Die Totalsynthese von 8-*epi*-Fostriecin mit der gleichen Methode wird in Lit. [141] beschrieben. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Fostriecin siehe Lit. [142].

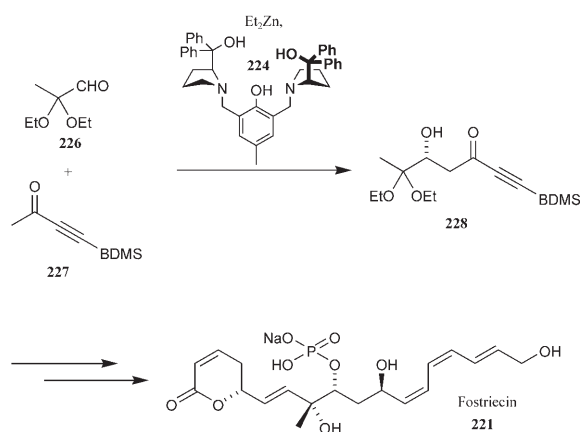


**Schema 40.** Totalsynthese von Fostriecin nach Shibasaki et al.<sup>[140]</sup>  
MOM = Methoxymethyl.

2001 beschrieben Trost et al. die direkte enantioselective Aldoladdition von enolisierbaren Aldehyden und  $\alpha$ -Hydroxyketonen. Die Umsetzung gelang mithilfe des zweikernigen Zinkkatalysators **224**, und die Aldolprodukte wurden mit hoher Enantioselectivität gebildet.<sup>[143]</sup> Die gleichen Autoren berichteten auch über die Anwendung dieser Reaktion in der Totalsynthese von Boronolid (**222**). Die Polyketidstruktur wurde durch eine Aldolreaktion von *n*-Pentanal mit dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **223** aufgebaut, und das *syn*-Aldol **225** wurde mit 96 % *ee* isoliert (Schema 41).<sup>[144]</sup> Ebenfalls Trost et al. beschrieben eine enantioselective Synthese von Fostriecin (**221**), in der der chirale zweikernige Zinkkatalysator **224** verwendet wurde. Das Propargylketon **228** wurde mit 99 % *ee* erhalten (Schema 42).<sup>[145]</sup>



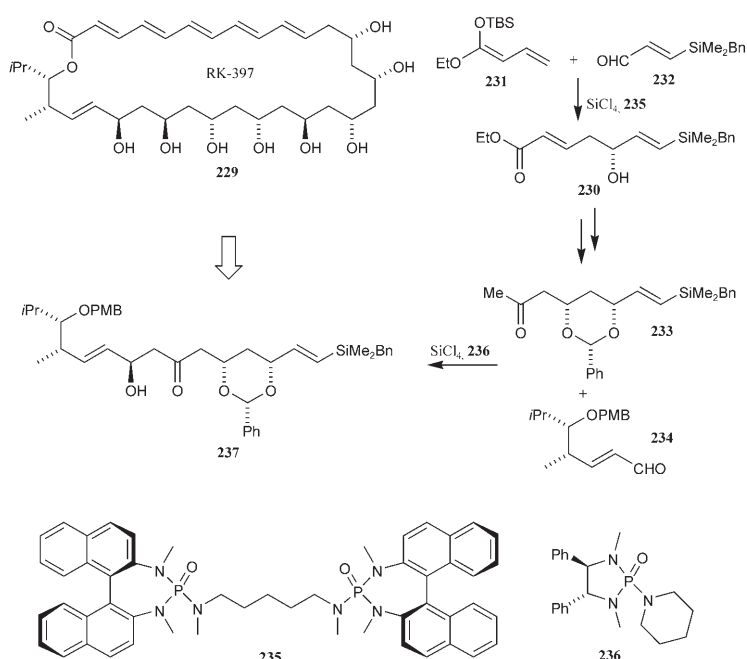
Schema 41. Totalsynthese von Boronolid nach Trost et al.<sup>[144]</sup>



Schema 42. Totalsynthese von Fostriecin nach Trost et al.<sup>[145]</sup>  
BDMS = Benzyltrimethylsilyl.

## 8. Katalytische Aldolreaktionen mit Lewis-Basen

1996 beschrieben Denmark et al. erstmals eine Aldoladdition von Trichlorsilylenolaten mit Aldehyden.<sup>[146]</sup> Im Unterschied zur Mukaiyama-Reaktion, bei der Lewis-Säuren eingesetzt werden, wird diese Reaktion durch Lewis-Basen katalysiert. Aldoladdukte wurden beim Einsatz chiraler Lewis-Basen mit hoher Enantioselektivität erhalten. Mehrere Übersichtsartikel geben einen Überblick über diese Methode.<sup>[147–149]</sup> Denmark et al. verwendeten die Methode zur Synthese des Polyenmakrolids RK-397 (**229**). Mit dem chiralen Phosphoramid **235** in Gegenwart von SiCl<sub>4</sub> wurde das chirale Aldoladdukt **230** durch eine vinyloge Aldoladdition erhalten (96% ee) (Schema 43). Eine zweite Aldolreaktion in dieser Totalsynthese wurde in Gegenwart des chiralen Phosphoramids **236** ausgeführt, allerdings betrug die Diastereoselektivität nur 2:1 zugunsten des gewünschten Produkts **237**. Bessere Diastereoselektivitäten wurden durch konventionelle Borenolatreaktionen erreicht (19:1).<sup>[150]</sup> Übersichten über vinyloge Aldoladditionen sind in Lit. [151] zu finden.



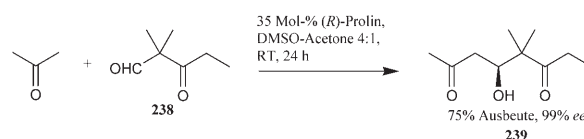
Schema 43. Totalsynthese von RK-397 nach Denmark et al.

## 9. Organokatalyse

Die Organokatalyse ist eine sehr breit anwendbare Methode für asymmetrische Synthesen.<sup>[152,153]</sup> Übersichtsartikel zur Verwendung von Aminen als Organokatalysatoren sind in Lit. [154,155] zu finden. Ein Teilgebiet der Aminokatalyse ist die prolinskatalysierte Aldolreaktion, die inzwischen in mehreren Totalsynthesen von Naturstoffen Anwendung fand. Die folgenden Beispiele unterstreichen die Bedeutung dieser Methode und stellen gleichzeitig eine Verbindung zu den Totalsynthesen der Epothilone her, die in Abschnitt 2 über Lithiumenolate diskutiert wurden.

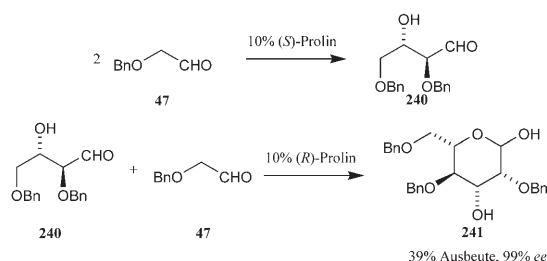
Nicolaou et al. verwendeten die chirale Ketocarbonsäure **14** oder später das chirale Keton **28** in ihrer Totalsynthese von Epothilon (siehe Schemata 2 und 5). Die beiden Ausgangsverbindungen wurden durch die Allylboran-Methode nach Brown erhalten.<sup>[156]</sup> Einen direkteren Zugang unter Anwendung einer enantioselektiven Prolinkatalyse beschrieben Avery und Zheng. Hierbei wurde das Hydroxyketon **239** (99% ee) isoliert, indem Aceton und der Aldehyd **238** in Gegenwart von Prolin zur Reaktion gebracht wurden (Schema 44).<sup>[157]</sup>

Die einfachsten Polyketide – die Triketide – wurden ebenfalls in prolinskatalysierten enantioselektiven Aldolreaktionen synthetisiert. So erhielten Córdova et al. polyketide Kohlenhydrate **241** mit hohen Enantioselektivitäten, indem



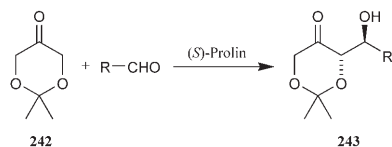
Schema 44. Prolinkatalyse bei der Synthese wichtiger Epothilonintermediate. DMSO = Dimethylsulfoxid.

sie den racemischen *anti*-konfigurierten  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **240** mit dem enolisierbaren Aldehyd **47** in Gegenwart katalytischer Mengen Prolin umsetzen. Aus Umsetzungen von Benzyloxyacetaldehyd konnten die Kohlenhydrate **241** in einer Eintopfreaktion synthetisiert werden. Auf diese Weise ergibt sich ein direkter Zugang zu Kohlenhydraten (Schema 45).<sup>[158–161]</sup> Eine weitere prolinkatalysierte Reaktion zum Aufbau von Kohlenhydraten ist in der Literatur beschrieben.<sup>[162,163]</sup>



**Schema 45.** Prolinkatalysierte De-novo-Synthese von Kohlenhydraten.

Enders et al. entwickelten einen sehr eleganten Zugang zu Kohlenhydraten, indem sie das Dihydroxyaceton-Äquivalent **242** in einer prolinkatalysierten Aldoladdition einsetzten. Aus Reaktionen mit zahlreichen Aldehyden wurden selektiv die geschützten Aldole **243** in hohen Enantioselektivitäten isoliert (Schema 46). Diese Produkte sind wertvolle Intermediate für die Totalsynthese von Kohlenhydraten wie Ribose, Lyxose, Psicose und sogar Aminopsicose und Aminotagatose.<sup>[164,165]</sup>



**Schema 46.**  $C_3 + C_n$ -Strategie zur Synthese geschützter Kohlenhydrate nach Enders et al.<sup>[164,165]</sup>

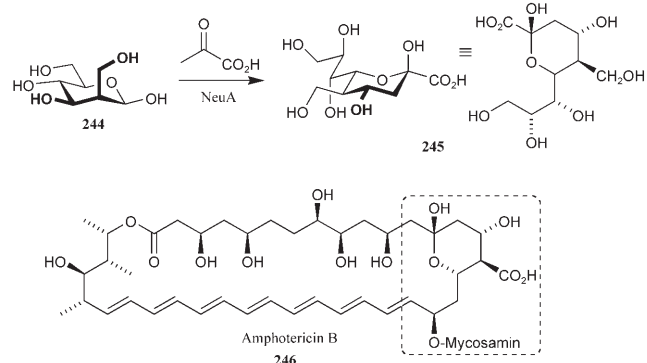
## 10. Enzymkatalysierte Aldolreaktionen

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen chemischen Methoden werden in steigendem Maße enzymatische Methoden eingesetzt, um Aldolreaktionen enantioselektiv zu katalysieren. Mehrere Übersichtsartikel zur Verwendung von Aldolasen sind erschienen.<sup>[138,166–169]</sup>

Das wichtigste Einsatzgebiet der Enzymkatalyse ist die De-novo-Synthese von Kohlenhydraten. Darüber hinaus kennt man Beispiele stereoselektiver Totalsynthesen von Polyketiden, in denen die Enzymkatalyse zum Einsatz kommt. Als besonders nützlich haben sich die hoch stereoselektiv wirkenden Aldolasen für die C-C-Bindungsknüpfung herausgestellt, wie an zwei Beispielen erläutert werden soll.

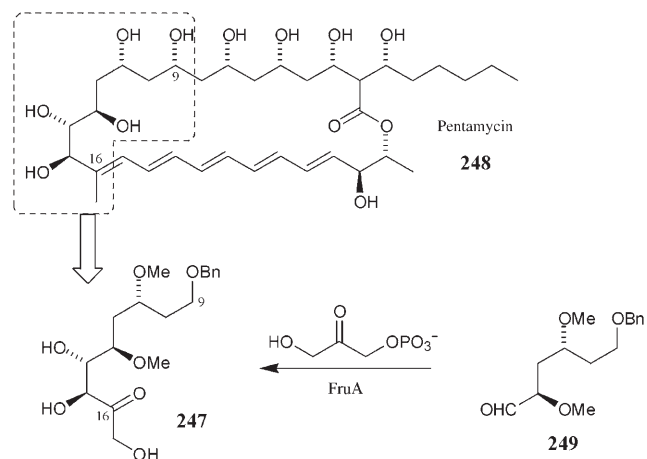
Durch Kettenverlängerung des *manno*-konfigurierten Substrats **244** mit Pyruvat in Gegenwart von NeuA (NeuA = *N*-Acetylneuraminsäurealdolase) wurde das cyclische Ketal

**245** bei der Synthese von Amphotericin B (**246**) in guten Ausbeuten und mit hoher Selektivität isoliert (Schema 47).<sup>[170,171]</sup> In der Totalsynthese des Antibiotikums Pentamycin (**248**) wurde das C9-C16-Teilstück durch



**Schema 47.** NeuA-Katalyse in der Totalsynthese von Amphotericin.

eine FruA-katalysierte Aldoladdition von DHAP (Dihydroxyacetonphosphat) mit dem chiralen Aldehyd **249** erhalten (FruA = *D*-Fructose-1,6-bisphosphataldolase; Schema 48).<sup>[172,173]</sup>



**Schema 48.** FruA-katalysierte Synthese von Pentamycin.

## 11. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Aufsatz beschreibt jüngste Entwicklungen im Gebiet der Aldoladditionen, die zur Synthese von polyketiden Naturstoffen genutzt werden können. Hierzu wurden unterschiedliche Strategien und Methoden verfolgt, einschließlich der Entwicklung von Metallenolaten unterschiedlicher Architekturen, von katalytischen Aldolprozessen und von organo- wie auch biokatalytischen Verfahren. Die hier diskutierten Totalsynthesen spiegeln den gegenwärtigen Stand bei der Steuerung von Regio-, Chemo- und Stereoselektivität in der Synthese von komplexen acyclischen Systemen wider.

Die in den Totalsynthesen erzielten Erfolge zeigten Möglichkeiten zur chemischen Synthese von Polyketiden auf. Dies führte zur weiteren Entwicklung und Anwendung neuer Methoden der acyclischen Stereokontrolle, die im Wesentlichen den korrekten Aufbau stereogener Kohlenstoffatome durch Substrat- wie auch Reagenskontrolle beinhaltet.

Auf der anderen Seite sind komplexe Naturstoffe nach wie vor eine Herausforderung für neue Synthesestrategien und -methoden. Vorrangige Ziele sind hierbei die Vermeidung von Schutzgruppen, die effektive Kupplung hochfunktionalisierter Zwischenprodukte und die Entwicklung neuer direkter Synthesewege.

Die Autoren danken der Konrad-Adenauer-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering AG für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 13. Juli 2006

- [1] R. B. Woodward in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Wiley-Interscience, New York, **1956**, S. 160.
- [2] a) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569–3624; b) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 602–624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585–607.
- [3] J. Mulzer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1484–1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1452–1484.
- [4] R. B. Woodward, E. Logush, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, K. W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
- [5] S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568–1571.
- [6] A. R. Chamberlin, M. Dezube, S. H. Reich, D. Sall, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247–6256.
- [7] B. Bernet, P. M. Bishop, M. Caron, T. Kawamata, B. L. Roy, L. Ruest, G. Sauvé, P. Soucy, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2810–2813.
- [8] C. Agami, N. Platzer, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1091–1098.
- [9] C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, R. Pilli, U. Bartscher, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2095–2105.
- [10] M. Ahmar, I. Romain, R. Bloch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2953–2957.
- [11] I. Paterson, S. K. Patel, J. R. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3395–3396.
- [12] I. Paterson, D. D. P. Laffan, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1461–1464.
- [13] I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473–2476.
- [14] D. A. Evans, A. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 53–56.
- [15] D. C. Myles, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1636–1648.
- [16] T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2223–2226.
- [17] C. H. Heathcock, siehe Zitierung in Lit. [2].
- [18] D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921–5942.
- [19] Z. H. Peng, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6018–6019.
- [20] S. F. Martin, G. J. Pacofsky, R. P. Gist, W. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7634–7636.
- [21] S. F. Martin, W.-C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2711–2714.
- [22] S. F. Martin, W.-C. Lee, G. J. Pacofsky, R. P. Gist, T. A. Mulhern, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4674–4688.
- [23] N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5109–5136.
- [24] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3839–3842.
- [25] A. F. Sviridov, V. S. Borodkin, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2317–2336.
- [26] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2399–2401.
- [27] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960–7973.
- [28] D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477–1482.
- [29] D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492–2500.
- [30] D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Synlett* **1998**, 861–864.
- [31] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066–1081.
- [32] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, D. S. Young, J. E. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7077–7079.
- [33] C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7076–7077.
- [34] C. H. Heathcock, *Science* **1981**, *214*, 395–400.
- [35] D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483–2491.
- [36] M. Braun in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 1–62.
- [37] K. Gerlach, M. Quitschalle, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3553–3556.
- [38] E. Claus, A. Pahl, P. G. Jones, H. M. Meyer, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1359–1362.
- [39] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.
- [40] J. Mulzer, G. Karig, P. Pojarliev, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7635–7638.
- [41] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8633–8636.
- [42] H. J. Martin, M. Drescher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 591–593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 581–583.
- [43] A. Balog, C. Harris, K. Savin, X.-G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821–2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675–2678.
- [44] C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappel, S. J. Stachel, T.-C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5249–5259.
- [45] M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 897–900.
- [46] S. Shirodkar, M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4699–4702.
- [47] M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498.
- [48] R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490–491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495–497.
- [49] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807–832.

- [50] R. O. Duthaler, F. Bienewald, A. Hafner in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl., Bd. 1 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 491–517.
- [51] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Gonz  les, J. M. Garc  a, F. Berr  e, A. Linden, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6931–6934.
- [52] A. K. Gosh, M. Shevli in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 63–125.
- [53] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047–1049.
- [54] I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1811–1834.
- [55] J. De Brabander, W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9169–9202.
- [56] M. W. Andersen, B. Hildebrandt, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 90–92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 97–99.
- [57] D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1302–1309.
- [58] M. V. Perkins, R. A. Sampson, *Org. Lett.* **2001**, 3, 123–126.
- [59] C. M. Hayward, D. Yohannes, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9345–9346.
- [60] K. Biswas, H. Lin, J. T. Njardarson, M. D. Chappell, T.-C. Chou, Y. Guan, W. P. Tong, L. He, S. B. Horwitz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9825–9832.
- [61] M. D. Chappell, S. J. Stachel, C. B. Lee, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1633–1636.
- [62] C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappell, S. J. Stachel, T. C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5249–5259.
- [63] Z. Wu, F. Zhang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4679–4682; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4505–4508.
- [64] J. E. Sheppeck II, W. Liu, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 387–398.
- [65] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048–5068.
- [66] M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9084–9085.
- [67] D. Enders, J. L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. M  ller, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4272–4284.
- [68] L. C. Dias, P. R. R. Meira, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762–4773.
- [69] M. Kalesse, K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1129–1136.
- [70] M. Kalesse, M. Christmann, *Synthesis* **2002**, 981–1003.
- [71] M. T. Crimmins, J. D. Katz, D. G. Washburn, S. P. Allwein, L. F. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5661–5663.
- [72] M. T. Crimmins, J. D. Katz, L. C. McAtee, E. A. Tabet, S. J. Kirincich, *Org. Lett.* **2001**, 3, 949–952.
- [73] M. T. Crimmins, J. D. Katz, *Org. Lett.* **2000**, 2, 957–960.
- [74] T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Laxman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9461–9467.
- [75] L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951–3954.
- [76] J. T. Feutrill, M. J. Lilly, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3365–3367.
- [77] A. K. Gosh, M. Onishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2527–2528.
- [78] A. K. Gosh, S. Fidanze, M. Onishi, K. A. Hussain, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7171–7174.
- [79] A. K. Gosh, C. J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2374–2375.
- [80] T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559–562.
- [81] T. Inoue, Z. Uchamaru, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 153–154.
- [82] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203–331.
- [83] B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, London, **1993**, S. 239–275.
- [84] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1–115.
- [85] T. Mukaiyama, J.-I. Matsuo in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 127–160.
- [86] D. A. Evans, P. N. Howard, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2229–2232.
- [87] J. D. White, R. Hanselmann, R. W. Jackson, W. J. Porter, Y. Ohba, T. Tiller, S. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5217–5231.
- [88] C. D. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1–200.
- [89] I. Paterson, D. C. Wallace, C. D. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639–652.
- [90] I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287–11314.
- [91] I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193–2208.
- [92] I. Paterson, D. Y. K. Chen, M. J. Coster, J. L. Acena, J. Bach, K. R. Gibson, L. E. Keown, R. M. Oballa, A. Trieselmann, D. J. Wallace, A. P. Hodgson, R. D. Norcross, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4179–4184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4055–4060.
- [93] I. Paterson, M. J. Coster, D. Y. K. Chen, K. R. Gibson, D. J. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2410–2419, zit. Lit.
- [94] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2951–2954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2738–2741.
- [95] D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Cote, P. J. Coleman, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2954–2957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2741–2744.
- [96] D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Cote, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2957–2961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2744–2747.
- [97] C. H. Heathcock, M. McLaughlin, J. Medina, J. L. Hubbs, G. A. Wallace, R. Scott, M. M. Claffey, C. J. Hayes, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12844–12849.
- [98] J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12836–12843.
- [99] A. B. Smith III, V. A. Doughty, C. Sfougattakis, C. S. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 783–786.
- [100] J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 187–190.
- [101] M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 190–196.
- [102] J. S. Crossman, M. V. Perkins, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 117–124.
- [103] T. Mukaiyama, R. W. Stevens, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1982**, 353–356.
- [104] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Gaga, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1381–1390.
- [105] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1984**, 753–756.
- [106] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434–9453.
- [107] G. R. Scarlato, J. A. DeMattei, L. S. Chong, A. K. Ogawa, M. R. Lin, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6139–6152.
- [108] D. A. Evans, F. Glorius, J. D. Burch, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3331–3333.
- [109] D. A. Evans, W. C. Trenkle, J. Zhang, J. D. Burch, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3335–3338.
- [110] H. Ikeda, N. Matsumori, M. Ono, A. Suzuki, A. Isogai, H. Nagasawa, S. Sakuda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 438–444.
- [111] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011–1014.
- [112] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503–7509.
- [113] C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1993**, Kap. 1.6, S. 181–238; B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1993**, Kap. 1.7, S. 239–275; M. W. Rathke, P. Weipert

- in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1993**, Kap. 1.8, S. 277–299; I. Paterson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1993**, Kap. 1.9, S. 301–319; C. Gennari in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1993**, Kap. 2.4, S. 629–660.
- [114] M. Braun in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl. 1952–, Bd. E21b, **1996**, S. 1603–1666.
- [115] S. Kiyooka, H. Maeda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371–3374.
- [116] M. A. Blanchette, M. S. Malamas, M. H. Nantz, J. C. Roberts, R. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2817–2825.
- [117] S. Kiyooka, M. A. Hena, T. Yabukami, K. Murai, F. Goto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7511–7516.
- [118] D. J. White, J. Deerberg, *Chem. Commun.* **1997**, 1919–1920.
- [119] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 565–631.
- [120] I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 543–547.
- [121] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822–1830.
- [122] I. Shiina, M. Hashizume, Y.-S. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y.-J. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6601–6608.
- [123] D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Cote, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671–8726.
- [124] E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837–8838.
- [125] S. D. Rychnovsky, U. R. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058–2059.
- [126] Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1321–1323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1261–1263.
- [127] D. A. Evans, J. A. Murry, M. J. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814–5815.
- [128] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540–7552.
- [129] D. A. Evans, D. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5654–5655.
- [130] I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 623–627; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 603–607.
- [131] I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heilmann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4477–4480.
- [132] B. M. Trost, O. Dirat, J. L. Gunzner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 869–871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 841–843.
- [133] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10396–10415.
- [134] H. Huang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4383–4385.
- [135] H. Huang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1991–1993.
- [136] J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837–838.
- [137] J. Krüger, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7013–7016.
- [138] T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352–1375.
- [139] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1942–1944; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871–1873.
- [140] K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 733–736.
- [141] K. Maki, R. Motoki, K. Fujii, M. Kanai, T. Kobayashi, S. Tamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17111–17117.
- [142] D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748–1753.
- [143] B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3367–3368.
- [144] B. M. Trost, Y. S. C. Yeh, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3513–3516.
- [145] B. M. Trost, M. U. Frederiksen, J. P. N. Papillon, P. E. Harrington, S. Shin, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3666–3667.
- [146] S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404–7405.
- [147] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432–440.
- [148] S. E. Denmark, T. Bui, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5439–5444.
- [149] S. E. Denmark, S. Fujimori in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 229–326.
- [150] S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8971–8973.
- [151] a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4760–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4682–4698; b) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 43–76.
- [152] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138–5175.
- [153] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [154] a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573–5590; b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548–557; c) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
- [155] R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 975–978.
- [156] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, D. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Zang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7960–7973.
- [157] Y. Zheng, M. A. Avery, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2091–2095.
- [158] E. Reyes, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6605–6609.
- [159] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9591–9595.
- [160] J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1367–1369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1343–1345.
- [161] A. Córdova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4772–4784.
- [162] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2204–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152–2154.
- [163] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, 305, 1725–1726.
- [164] C. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron* **2006**, 62, 329–337.
- [165] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1210–1212.
- [166] C. H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [167] U. Bornscheuer, R. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis – Regio- and Stereoselective Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [168] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [169] W.-D. Fessner in *Modern Aldol Reactions*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 201–272.
- [170] K. Koppert, R. Brossmer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8031–8034.
- [171] A. Malleron, S. David, *New J. Chem.* **1996**, 20, 153–159.
- [172] K. Matsumoto, M. Shimagaki, T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4935–4938.
- [173] M. Shimagaki, H. Muineshima, M. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 282–286.