

40 Jahre Mukaiyama-Aldolreaktion: eine Erfolgsgeschichte

Jun-ichi Matsuo* und Masahiro Murakami*

Aldolreaktion · Silylenolether · Stereoselektivität ·
Synthesemethoden · Wissenschaftsgeschichte

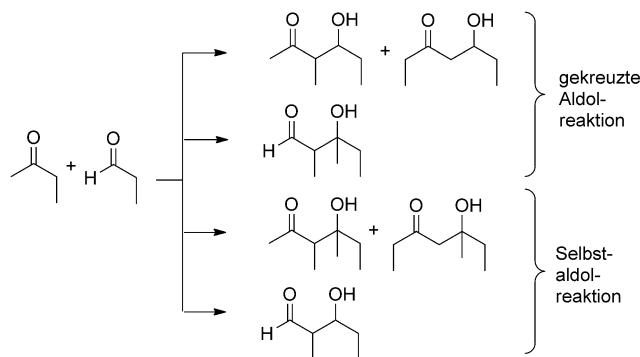
Professor Teruaki Mukaiyama gewidmet

Die Mukaiyama-Aldolreaktion, über die Teruaki Mukaiyama 1973 erstmals berichtete, ist eine gerichtete gekreuzte Aldolreaktion von Silylenolethern mit Carbonylverbindungen in Gegenwart einer Lewis-Säure. Varianten dieser Reaktion, die ebenfalls in der Arbeitsgruppe Mukaiyama entwickelt wurden, sind die gerichteten gekreuzten Aldolreaktionen in Gegenwart von Borenolaten und Zinn(II)-enolaten. Allesamt sind es wertvolle Methoden für den Aufbau von stereochemisch komplexen Molekülen aus zwei Carbonylverbindungen. Dieser Kurzaufsatz gibt einen historischen Überblick über die Entdeckung und frühe Entwicklungsphase dieser Reaktionen.

1. Einführung

Eine Aldolreaktion erzeugt β -Hydroxycarbonylverbindungen aus zwei Carbonylverbindungen durch die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei die Bildung zweier neuer stereogener Zentren möglich ist.^[1] Die so erhaltlichen β -Hydroxycarbonyl-Motive kommen in vielen wichtigen Synthesезielen vor, unter anderem auch in Naturstoffen. Zum Beispiel leitet sich die Hauptkohlenstoffkette von Polyketiden wie Makroliden von β -Hydroxycarbonyl-Einheiten ab. Der Biosyntheseweg der Makrolide besteht aus zwei Schritten: einer Claisen-Kondensation, die die Kohlenstoffkette verlängert, und einer anschließenden Reduktion zur Bildung von Stereozentren innerhalb der Kette. Da die Aldolreaktion in der Lage ist, beide Schritte gleichzeitig unter Bildung von β -Hydroxycarbonylverbindungen auszuführen, stellt die Anwendung einer Aldolreaktion in chemischen Synthesen solcher Verbindungen ein effizientes Vorgehen dar. Konventionelle Aldolreaktionen verwenden eine Brønsted-Base oder Brønsted-Säure als Katalysator in protischen Lösungsmitteln, wodurch es zu ungewollten Nebenreaktio-

nen wie Dehydratation, Selbstkondensation und Polykondensation kommt. Hinzu kommen Regioselektivitätsprobleme, die eine starke Einschränkung der konventionellen Methoden darstellen. Ein typisches Beispiel ist die Aldolreaktion von 2-Butanon mit Propionaldehyd. Sowohl 2-Butanon als auch Propionaldehyd wirken über ihren α -Kohlenstoff als Nukleophil und über ihren Carbonylkohlenstoff als Elektrophil. Unter den konventionellen Bedingungen einer Aldolreaktion sind folglich vier Reaktionsweisen möglich (Schema 1): nukleophile Addition von 2-Butanon an Propionaldehyd, von Propionaldehyd an 2-Butanon, von 2-Butanon an 2-Butanon und von Propionaldehyd an Propionaldehyd. Die ersten beiden Reaktionen werden als gekreuzte Aldolreaktionen bezeichnet, die anderen beiden als Selbstaldolreaktionen. Findet eine der beiden gekreuzten Aldolreaktionen



Schema 1. Gekreuzte Aldolreaktion, Selbstaldolreaktion und gerichtete Aldolreaktion.

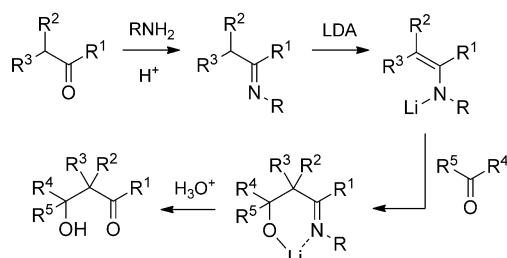
[*] Prof. Dr. M. Murakami

Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry
Kyoto University, Katsura, Kyoto 615-8510 (Japan)
E-Mail: murakami@sbchem.kyoto-u.ac.jp
Homepage: <http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>

Dr. J. Matsuo
Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa 920-1192 (Japan)
E-Mail: jimatsuo@p.kanazawa-u.ac.jp

selektiv statt, spricht man von einer gerichteten oder kontrollierten gekreuzten Aldolreaktion. Noch komplizierter wird der Fall, wenn 2-Butanon als Nukleophil agiert. 2-Butanon kann entweder über seinen Methylen- α -Kohlenstoff oder über seinen Methyl- α -Kohlenstoff addieren. Ein letztes Ziel ist es außerdem, die relative und absolute Konfiguration der beiden neu gebildeten Stereozentren zu steuern. Die selektive Synthese eines stereochemisch definierten Aldolprodukts aus einer Vielzahl möglicher Produkte stellte darum eine wichtige Herausforderung für die Syntheseforschung dar. Das Ziel war die Entwicklung einer bequemen, effizienten und steuerbaren Methode für gerichtete gekreuzte Aldolreaktionen.

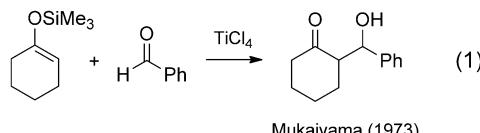
1963 berichteten Wittig et al. über eine Lithiumenolat-basierte Methode für eine gerichtete gekreuzte Aldolreaktion (Schema 2).^[2] Ein Aldehyd wird in ein Imin umgewandelt, das



Schema 2. Wittigs Methode einer gerichteten gekreuzten Aldolreaktion (1963). LDA = Lithiumdiisopropylamid.

dann durch LDA deprotoniert wird. Das entstehende Lithiumenamid addiert an einen Aldehyd, und anschließende Hydrolyse ergibt einen β -Hydroxyaldehyd. Wittigs Methode verhinderte Selbstkupplung und Polymerisation der Ausgangsverbindungen und war regioselektiv. Nachteilig waren jedoch die stark basischen Reaktionsbedingungen und die erforderliche Einführung und Entfernung der Iminogruppe unter sauren Bedingungen.

1973 stellten Mukaiyama et al. eine bahnbrechende Aldolreaktion vor,^[3] bei der Silylenolether (SEE)^[4] in Gegenwart der Lewis-Säure Titanetetrachlorid mit Aldehyden reagierten [Gl. (1)].^[5] Interessant ist, dass ebenfalls 1973 House et al. erstmals über eine gerichtete gekreuzte Aldolreaktion berichtete, die über Lithiumenolate als Zwischenstufen verlief.^[6] Hinsichtlich der Reaktionsbedingungen unterscheiden



Mukaiyama (1973)

sich die beiden Reaktionen drastisch – die eine verläuft unter sauren, die andere unter basischen Bedingungen –, ihr Einfluss auf die organische Synthese war aber gleichermaßen immens, und der präparative Nutzen von Aldolreaktionen wurde rasch erkannt. Insbesondere die Mukaiyama-Aldolreaktion lieferte ein erstaunliches Beispiel für die Aktivierung von Aldehyden (oder Ketonen) durch eine Lewis-Säure in Gegenwart eines Kohlenstoff-Nukleophils. Die Aktivierung einer Carbonylgruppe durch eine Lewis-Säure erleichtert den Angriff eines Nukleophils, und somit wird eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung unter sauren Bedingungen gebildet. Die Mukaiyama-Aldolreaktion war Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Vielzahl von Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen dieser Art; Beispiele sind die Sakurai-Hosomi-Allylierung^[7] und die Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit Danishefskys Dien.^[8] Sie war außerdem Vorläufer einer reichhaltigen Chemie basierend auf chiralen Lewis-Säuren auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese.

Neben der Aldolreaktion von Silylenolethern entwickelte Mukaiyama auch gerichtete gekreuzte Aldolreaktionen, die durch Borenolate^[9] und Zinn(II)-enolate^[10] vermittelt werden. Diese Aldolreaktionen hatten einen enormen Einfluss auf die stereoselektive Synthese von acyclischen polyoxygenierten Kohlenstoffgerüsten. Dieser Kurzaufsatz schildert die Frühphase all dieser Entwicklungen (Abbildung 1). Vollständigere, exzellente Übersichtartikel zur Aldolchemie sind in der Literatur verfügbar.^[1,11]

2. Gekreuzte Aldolreaktion mit Silylenolethern

2.1. Entdeckung und Entwicklung von gekreuzten Aldolreaktionen mit SEEs

Mukaiyama entdeckte die Bor-vermittelte Aldolreaktion in den frühen 70er Jahren (siehe Abschnitt 3.1).^[12] Zu jener Zeit beschäftigte er sich auch mit der Entwicklung neuer organischer Reaktionen mit Titan(IV)-chlorid, das eine metallische Lewis-Säure ist, sich aber dennoch leicht destillieren



Masahiro Murakami ist Professor an der Kyoto University. Er promovierte 1984 an der University of Tokyo bei Professor Teruaki Mukaiyama und war Forschungsassistent in Tokyo (1984–1987) und Kyoto (1987–1993). 1993 wurde er zum Associate Professor ernannt und 2002 zum Professor. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer und nützlicher organischer Reaktionen.



Jun-ichi Matsuo promovierte 1999 an der University of Tokyo bei Prof. Shū Kobayashi und Kenji Koga. Nach einem Postdoktorat in Tokyo wechselte er als Forschungsassistent in die Gruppe von Prof. Teruaki Mukaiyama an der Science University of Tokyo und am Kitasato Institute (2000–2004). Nach einem weiteren Forschungsaufenthalt bei Prof. Satoshi Ōmura am Kitasato Institute (2004–2005) wurde er 2005 zum Associate Professor an der Kanazawa University ernannt.

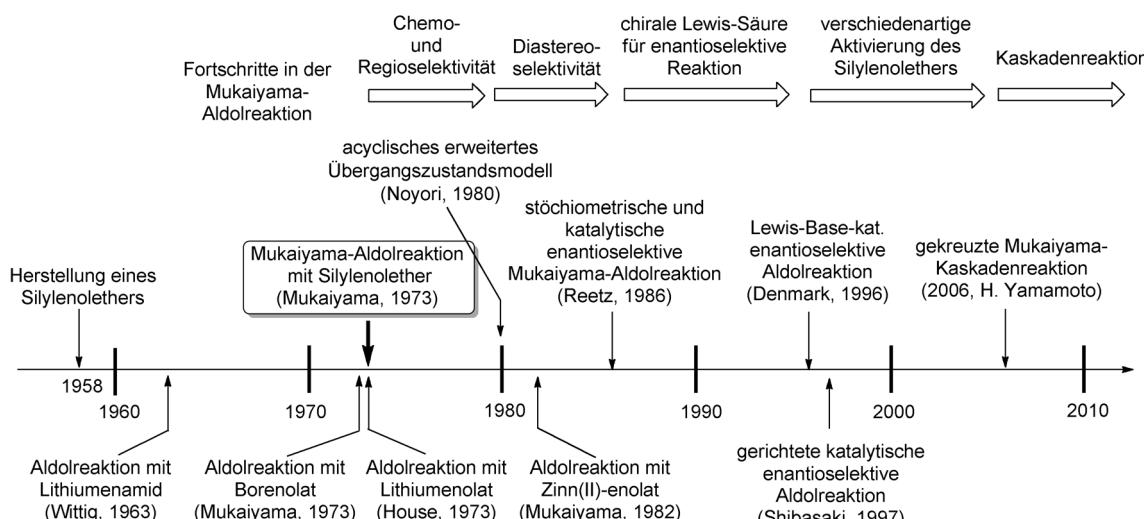
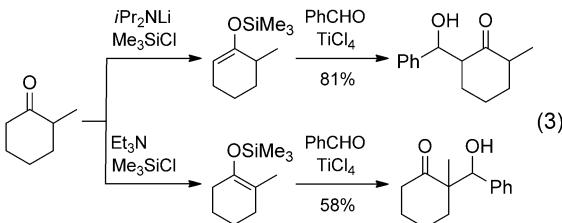
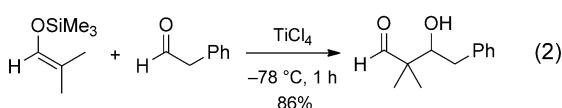
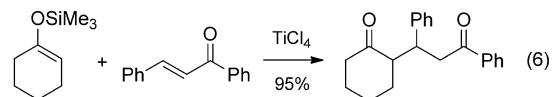
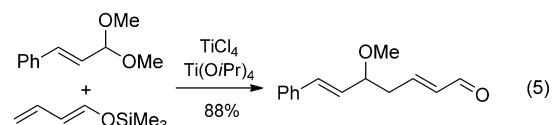
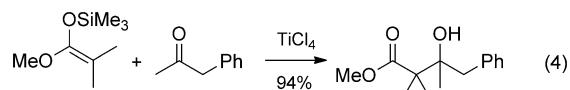


Abbildung 1. Geschichte der Mukaiyama-Aldolreaktion.

lässt.^[13] Es war also kein Zufall, dass er Titan(IV)-chlorid als Promotor in Aldolreaktionen ausprobte. Die Überlegung war, dass die Koordination des Carbonyl-Sauerstoffs eines Aldehyds (oder eines Ketons) an das Lewis-saure Titan(IV)-chlorid den Carbonyl-Kohlenstoff elektrophiler machen würde, sodass er mit einem schwachen Kohlenstoff-Nukleophil reagieren könnte. Er wendete sich den Silylenolethern zu, bei denen die Möglichkeit bestand, dass sie als Enolat-anion-Äquivalente dienen konnten. Silylenolether werden aus Ketonen durch Enolisierung/Silylierung hergestellt, und weil sie sehr viel stabiler sind als andere Metallenolate wie Lithiumenolate, konnten sie durch Destillation oder sogar durch Chromatographie isoliert werden. Dabei sind sie noch deutlich nukleophiler als gewöhnliche Alkylenolether. Die Verwendung von Silylenolethern in der organischen Chemie war damals kaum erforscht. Stork und Hudrik verwendeten sie als Vorstufen von Lithiumenolaten,^[14] und Murai et al. beschrieben eine direkte Reaktion mit Elektrophilen wie Sulfenylchlorid.^[15] Mukaiyama setzte einen Silylenolether mit einem Aldehyd in der Gegenwart von Titan(IV)-chlorid um und erhielt das Produkt einer gekreuzten Aldolreaktion in guten Ausbeuten [Gl. (2)].^[3,16] Da Silylenolether regioselektiv aus Ketonen hergestellt werden können, konnte auch die Mukaiyama-Aldolreaktion insgesamt regioselektiv geführt werden [Gl. (3)].^[16]



Mukaiyama entwickelte auch einer Reihe verwandter Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.^[17] Die Verwendung von Silylketenacetalen (SKAs), die aus Carbonsäureestern hergestellt wurden, anstelle von Silylenolethern führte zu β -Hydroxyestern [Gl. (4)].^[17a] Eine vinyloge Aldolreaktion wurde bei der Verwendung von Silyldienolethern gefunden [Gl. (5)].^[17b] Die konjugierte 1,4-Addition von Silylenolethern an Enone wurde ebenfalls durch $TiCl_4$ katalysiert [Gl. (6)].^[17c] Diese Umwandlung wird oft als Mukaiyama-Michael-Reaktion bezeichnet, da sie die gleichen Produkte liefert, die klassischerweise durch die Addition von Metallenolaten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen erhalten werden.



Die Mukaiyama-Aldolreaktion wurde von anderen Forschungsgruppen ausführlich untersucht, und verschiedenste Aspekte wie Diastereoselektivität, die Aktivität anderer Lewis-Säuren, der Einfluss von Substituenten an der Silylgruppe usw. wurden aufgeklärt.^[18] Die Induktion von Chiralität an neu gebildeten stereogenen Zentren wurde Mitte der 80er Jahre vor allem durch Verwendung entweder chiraler Silylenolether^[19] oder chiraler Aldehyde untersucht. Die Mukaiyama-Aldolreaktion lief sogar mit einer katalytischen Menge

der Lewis-Säure ab, sodass die Reaktionsbedingungen nun mit einer breiteren Auswahl von funktionellen Gruppen kompatibel waren. Letzteres war entscheidend für die Anwendung der Reaktion in der Synthese komplexer Naturstoffe. Die katalytische Mukaiyama-Aldolreaktion war auch der Ausgangspunkt für die Entwicklung katalytischer enantioselektiver Reaktionen, die mittels chiraler Auxiliare oder chiraler Metallenolate nur schwer durchführbar waren.

2.2. Der Reaktionsmechanismus der Mukaiyama-Aldolreaktion

Da es zahlreiche Varianten der Mukaiyama-Aldolreaktion gibt, ist es schwierig, den Mechanismus mit einem einzelnen Modell zu erklären. Abbildung 2 zeigt ein erweitertes

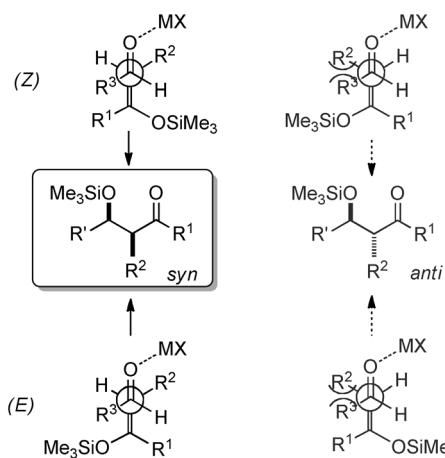


Abbildung 2. Offenes Übergangszustandsmodell der Mukaiyama-Aldolreaktion.

Modell mit offenem Übergangszustand, das ursprünglich von Noyori und Mitarbeitern vorgeschlagen wurde.^[20] Der Mechanismus hat breite Akzeptanz gefunden,^[21] allerdings wurden auch Modelle mit geschlossenem cyclischem Übergangszustand vorgeschlagen, um das stereochemische Ergebnis der Reaktion zu erklären.^[19a,22] Bei der Interpretation der beobachteten *syn/anti*-Diastereoselektion sollten dipolare, induktive und sterische Effekte berücksichtigt werden. Der detaillierte Mechanismus war Gegenstand experimenteller und theoretischer Studien.^[23]

2.3. Fluorid-katalysierte Aldolreaktionen von Silylenolethern

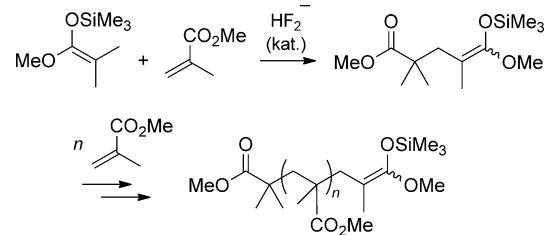
1977 berichteten Noyori, Kuwajima und Mitarbeiter, dass ein Fluorid die Aldolreaktion von Silylenolethern mit Aldehyden effektiv katalysierte.^[24a] Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)^[24a,b] und später Tris(diethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsiliconat^[24c] wurden als geeignete Fluorid-Quellen identifiziert (Schema 3). Durch Einwirkung eines Fluoridanions auf einen Silylenether wird ein nacktes Enolatanion erzeugt, das mit einem Aldehyd zu einem Aldolatanion reagiert, welches dann durch einen zweiten Silylenether zu



Schema 3. Fluorid-katalysierte Aldolreaktion eines Silylenolethers mit einem Aldehyd (Noyori und Kuwajima, 1977).

einem silylierten Aldol abgefangen wird. Unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie der Silylenether wurden selektiv die *syn*-Diastereomere gebildet.

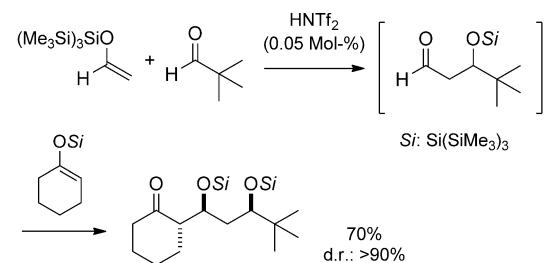
Die Fluorid-katalysierte Mukaiyama-Michael-Reaktion fand wertvolle Anwendungen in der Polymerchemie. Zum Beispiel gelang die Gruppentransferpolymerisation von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen durch die Einwirkung des HF_2^- -Anions auf Silylketenacetale zur Bildung der entsprechenden Polyester (Schema 4).^[25]



Schema 4. Gruppentransferpolymerisation (Webster, 1983).

2.4. Sequenzielle Aldolreaktionen

Ein interessantes Beispiel einer sequenziellen Mukaiyama-Aldolreaktion wurde von Yamamoto und Mitarbeiter 2006 vorgestellt.^[26] Die Mukaiyama-Aldolreaktion eines Tris(trimethylsilyl)silyl(supersilyl)enoethers, der von einem Aldehyd abgeleitet war, mit einem anderen Aldehyd wurde in Gegenwart einer extrem kleinen Menge (0.05 Mol-%) von HNTf_2 durchgeführt, und der erzeugte Aldehyd konnte anschließend einer zweiten Mukaiyama-Aldolreaktion im selben Reaktionsgefäß unterzogen werden (Schema 5). Der erfolgreiche Verlauf dieses sequenziellen Prozesses wird dem sterischen Anspruch der Tris(trimethylsilyl)silyl-Gruppe und der niedrigen Katalysatormenge an HNTf_2 zugeschrieben.

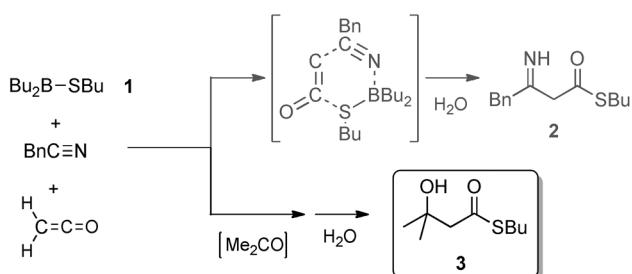


Schema 5. Sequenzielle Aldolreaktion (Yamamoto, 2006).

3. Bor-vermittelte Aldolreaktion

3.1. Entdeckung der Bor-vermittelten Aldolreaktion

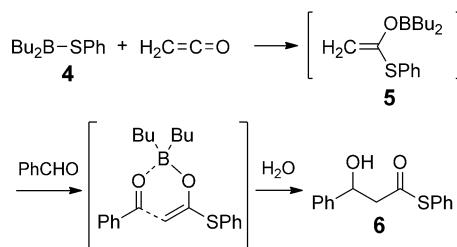
In der Arbeitsgruppe Mukaiyama war man in den 70er Jahren auf das Konzept des „Kombinierens von Elementen“ fokussiert. Die kombinierte Verwendung von Silicium und Titan war ein typisches Beispiel. Ebenfalls von Interesse waren Verbindungen, die eine σ -Bindung zwischen zwei Elementen unterschiedlichen Charakters aufweisen. Thio-boronite (z. B. **1**) mit einer Bor-Schwefel-Bindung gehörten dazu, und man untersuchte die Reaktion eines Ketens, das durch thermische Behandlung von Aceton, Phenylacetonitril und dem Dibutylthioboront **1** erzeugt wurde, um den 3-Iminothioester **2**^[27] zu erhalten (Schema 6). Unerwarteter-



Schema 6. Unerwartete Bildung des β -Hydroxyalkanthioats **3** bei der Umsetzung eines Ketens mit dem Thioboront **1** und Aceton (Mukaiyama, 1971).

weise lieferte die Reaktion jedoch das β -Hydroxyalkanthioat **3**. Mukaiyama schlug vor, dass das destillierte Keten noch Aceton enthielt, das in das Endprodukt **3** eingebaut wurde.^[28]

In einer anschließenden Studie wurde ein Keten in Gegenwart von anderen Aldehyden als Aceton mit **1** umgesetzt. Die entsprechenden β -Hydroxythioester wurden gebildet,^[29] was auf die Beteiligung eines Enolat-artigen, von einem Thioester abgeleiteten Nukleophils hindeutet. Die Reaktion wurde mechanistisch untersucht, und es wurde nachgewiesen, dass die Addition des Thioboronts **4** an ein Keten zunächst das Borenolat **5** als Schlüsselzwischenstufe bildet, das dann an einen Aldehyd addiert und Produkt **6** liefert (Schema 7).^[12] Damit war Mukaiyama unerwarteterweise auf die Bor-vermittelte Aldolreaktion gestoßen. Der Befund, dass die Addition des Nukleophils an ein Keten durch die Koordination

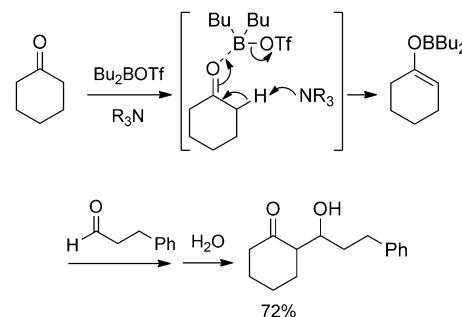


Schema 7. Das erste Beispiel einer Bor-vermittelten Aldolreaktion zur Bildung des β -Hydroxythioesters **6** über das Borenolat **5**, das aus dem Thioboront **4** und einem Keten gebildet wird (Mukaiyama, 1973).

an ein Lewis-saures Bor eingeleitet wurde, stellte ein wichtiges Konzept dar, das später zur Entwicklung der TiCl_4 -vermittelten Mukaiyama-Aldolreaktion führen sollte.

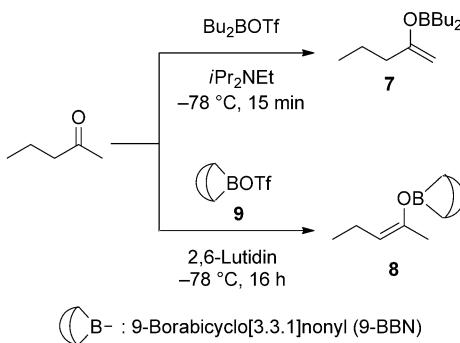
3.2. Direkte Bildung von Borenolaten aus Carbonylverbindungen

Es waren damals mehrere Methoden zur Herstellung von Borenolaten bekannt, jedoch waren diese zu kompliziert, um für einen praktischen Einsatz in organischen Reaktionen in Frage zu kommen.^[30] Da Mukaiyama nun aber Borenolate als Schlüsselzwischenstufe identifiziert hatte, begann er eine Suche nach einer bequemeren Methode für deren direkte Erzeugung aus Ketonen. Die Hoffnung war, weniger basische Bedingungen als bei Verwendung von LDA finden zu können. Das Projekt wurde im Arbeitskreis Mukaiyama mehrere Jahre verfolgt, bevor 1976 schließlich der Durchbruch erfolgte. Die Idee war, eine elektronenziehende Gruppe am Bor einzuführen, die dessen Lewis-Acidität erhöhen und die Koordination einer Carbonylgruppe erleichtern würde. Die Koordination eines Ketons an ein Lewis-saures Boratom würde außerdem die Acidität des α -Protons erhöhen, sodass sogar eine schwache Base wie ein tertiäres Ammonium in der Lage wäre, das α -Proton zu abstrahieren. Eine Deprotonierung würde Enolisierung auslösen und ein Borenolat erzeugen, wobei die elektronenziehende Gruppe als eine exzellente Abgangsgruppe agieren würde. Supersäuren waren damals in Mode gekommen, und Trifluormethansulfonsäure (TfOH) war in Japan gerade erst kommerziell erhältlich geworden. Die Wahl der Abgangsgruppe fiel auf die Trifluormethansulfoxy-Gruppe. Gab man Tributylboran und TfOH zusammen, wurde die Entwicklung von gasförmigem Butan beobachtet. Einfaches Destillieren ergab Dibutylboryl triflat. Schließlich wurde gefunden, dass die Behandlung von Ketonen mit Dibutylboryl triflat in der Gegenwart eines Amins wie *N,N*-Diisopropylethylamin zu Borenolaten führte (Schema 8).^[31] Bei der Zugabe von Aldehyden fand eine gerichtete gekreuzte Aldolreaktion unter Bildung von β -Hydroxyalkanonen statt. Damit wurde es möglich, Borenolate direkt aus Ketonen und unter Bedingungen herzustellen, die mild genug waren, um für die Synthese komplexer Moleküle mit base- oder säurelabilen Funktionalitäten geeignet zu sein.



Schema 8. Mukaiyamas ursprüngliche Methode für die Bildung von Borenolaten aus Ketonen durch die Einwirkung von Bortriflatten und Aminen sowie die anschließende Aldolreaktion (1976).

Auch der Aspekt der Regioselektivität bei der Bildung von Borenolaten wurde untersucht. Das kinetisch kontrollierte Borenolat **7** entstand selektiv aus 2-Pentanon, wenn für eine kurze Zeit mit Dibutylboryltriflat und *N,N*-Diisopropylethylamin bei -78°C umgesetzt wurde.^[31a] Dagegen wurde hauptsächlich das thermodynamische Enolat **8** erhalten, wenn mit 9-BBN*Tf* (**9**) und 2,6-Lutidin bei -78°C für eine längere Zeit umgesetzt wurde (Schema 9).^[31b] Die Regiochemie blieb in der nachfolgenden Aldolreaktion mit Aldehyden aufrechterhalten.



Schema 9. Regioselektive Bildung von Borenolaten (Mukaiyama, 1976, 1977).

3.3. Stereoselektive Bor-vermittelte Aldolreaktion

Die Fortschritte in der Elektronik- und Computertechnologie in den 70er Jahren führten zu rasanten Entwicklungen bei spektroskopischen Instrumenten für die Strukturbestimmung, z.B. NMR-Geräten. Dies wiederum belebte die Forschung zur Stereochemie, die stark von der Verfügbarkeit von Methoden zur Strukturbestimmung abhängt. Der wichtige stereochemische Zusammenhang zwischen der Geometrie der Borenolate und der Konfiguration der Aldolprodukte wurde erstmals von Fenzl und Köster aufgezeigt.^[32] Die *E*- und *Z*-Borenolate wurden aus 3-Pentanon bei 85–110°C durch Verwendung von Diethylborylpivalat und Triethylboran (als Base) hergestellt. Sie reagierten mit Benzaldehyd zu *anti*- bzw. *syn*-Aldol-Addukten.

An Mukaiyamas Bericht über die Bor-vermittelte Aldolreaktion aus dem Jahr 1976 schlossen sich sehr bald intensive Studien zur Stereochemie dieses Prozesses an. Die Gruppen um Masamune und Evans untersuchten unabhängig voneinander verschiedene Kombinationen von Bortriflates und Aminen und fanden, dass *E*-Borenolate selektiv entstehen, wenn sterisch gehindertes Dicyclopentylboryltriflat und *N,N*-Diisopropylethylamin bei 0°C eingesetzt werden. Dagegen führte die Verwendung des sterisch weniger gehinderten 9-BBN-Triflats zur Bildung des *Z*-Isomers (Abbildung 3).^[33] Die Möglichkeit, Borenolate mit kontrollierter Doppelbindungsgeometrie herstellen zu können, bot einen beträchtlichen Vorteil gegenüber konventionellen Methoden. Darüber hinaus ermöglichte die Aldolreaktion stereoselektiv hergestellter Enolate höhere Diastereoselektivitäten als mit Lithiumenolaten.^[33a] Zwar verlaufen beide Aldolreaktionen

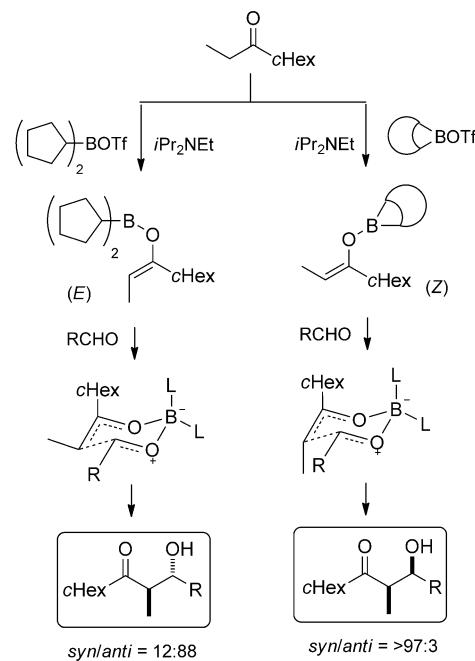


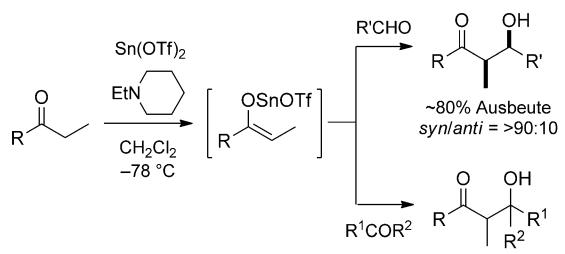
Abbildung 3. Stereoselektive Aldolreaktion über *E*- und *Z*-Borenolate (Masamune und Evans, 1979).

über einen sesselartigen sechsgliedrigen Übergangszustand, allerdings ist der chelatisierte Bor-Komplex kompakter und starrer als der Lithium-Komplex, weil B-O-Bindungen stärker und kürzer als Li-O-Bindungen sind.

Mit der erreichten Regio- und Stereokontrolle bildete die Bor-vermittelte Aldolreaktion nun eine der allgemeinsten und verlässlichsten Methoden für die stereoselektive Synthese von acyclischen polyoxxygenierten Verbindungen.

4. Aldolreaktion mit Zinn(II)-enolaten

1980 begann Mukaiyama Studien zur Verwendung von Zinn(II)-Verbindungen in der organischen Synthese. Bis dahin hatten zweiwertige Zinn(II)-Verbindungen weit seltener Verwendung in der Synthese gefunden als vierwertige Zinn(IV)-Verbindungen. Er entwickelte eine durch Zinn(II)-chlorid vermittelte Reaktion von Allyliodid mit Carbonylverbindungen zur Bildung von Homoallylkoholen.^[34] Schon damals war allgemein anerkannt, dass die Silicium- und Bor-vermittelten Reaktionen, die Mukaiyama erstmals entdeckt hatte, leistungsfähige Synthesewerkzeuge waren. Eine Einschränkung der Bor-vermittelten Aldolreaktion war, dass Borenolate schlecht mit Ketonen reagierten. Die Idee war, Zinn(II)-Verbindungen für Aldolreaktionen zu verwenden, und auch hier sollte das Triflat erprobt werden. 1982 berichtete Mukaiyama, dass $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ eine gerichtete gekreuzte Aldolreaktion zwischen Ketonen und Aldehyden vermittelte (Schema 10).^[35] Die erhöhte Lewis-Acidität von $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, unterstützt durch ein tertiäres Amin wie *N*-Ethylpiperidin, ermöglichte die Enolisierung eines Ketons. Eine Aldolreaktion lief unter recht milden Reaktionsbedingungen ab und ergab gute bis exzellente *syn*-Selektivitäten.



Schema 10. Gekreuzte Aldolreaktion über ein Zinn(II)-enolat (Mukaiyama, 1982).

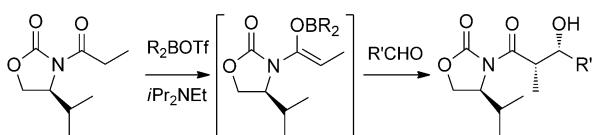
Der Einfluss der Struktur der Base wurde untersucht, und es wurde gefunden, dass eine Selbstaldolreaktion des Ketons ablief, wenn *N*-Methylmorpholin eingesetzt wurde, was ein Anzeichen für die hohe Reaktivität des Zinn(II)-enolats war. Eine gekreuzte Aldolreaktion zwischen zwei Ketonen wurde später ebenfalls entwickelt.^[36]

5. Asymmetrische Synthesen mit der Mukaiyama-Aldolreaktion

Führt eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung zu einem neuen Stereozentrum, so ist es außerordentlich wichtig, dessen absolute Konfiguration kontrollieren zu können. In Anbetracht der Leistungsfähigkeit der von Mukaiyama entwickelten Aldolreaktionen wurden große Anstrengungen zur Entwicklung asymmetrischer Varianten unternommen.^[37]

5.1. Diastereoselektive und enantioselektive asymmetrische Bor-vermittelte Aldolreaktion

Evans et al. beschrieben 1981 eine diastereoselektive asymmetrische Bor-vermittelte Aldolreaktion durch die Einführung chiraler Auxiliare in Carbonsäuren.^[38] Ein Bor-enolat, das aus einem chiralen Oxazolidinonderivat erzeugt wurde, Dialkylbortriflat und Diisopropylethylamin reagierten mit Aldehyden zum entsprechenden *syn*-Aldol-Addukt mit exzellenter chiraler Induktion an den neu gebildeten stereogenen Zentren (Schema 11). Diese stereoselektive Methode



Schema 11. Asymmetrische Bor-Aldolreaktion nach Evans (1981).

erwies sich als universell und verlässlich und fand Anwendung in verschiedenen asymmetrischen Synthesen von Naturstoffen und biologisch aktiven Molekülen.^[39]

Die Gruppen von Masamune, Paterson und Corey entwickelten unabhängig voneinander Bortriflate (oder Borbromide) mit chiralen Auxiliaren (Abbildung 4), die die Al-

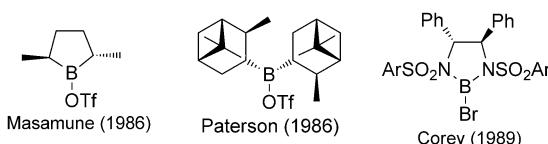
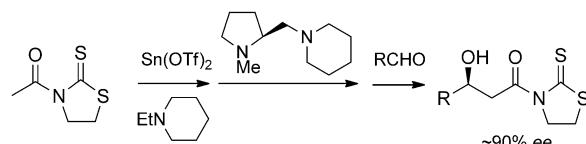


Abbildung 4. Bortriflate und Borbromid mit chiralen Auxiliaren.

dolprodukte in guten bis hohen Enantioselektivitäten erzeugten.^[40]

5.2. Enantioselektive Aldolreaktion über Zinn(II)-enolate

Mukaiyama entwickelte eine enantioselektive Aldolreaktion durch den Einsatz von chiralen chelatisierenden Diaminen in der durch Zinn(II)-enolat vermittelten Aldolreaktion. Zweiwertiges Zinn(II) weist mehrere unbesetzte d-Orbitale auf, die die Koordination eines Aldehyds zusätzlich zu einem Diamin ermöglichen. Er fand, dass die Koordination eines chiralen, von (*S*)-Prolin abgeleiteten Diamins an ein Zinn(II)-enolat zu einer hoch enantioselektiven Aldolreaktion zwischen zwei achiralen Carbonylverbindungen führt (Schema 12).^[41] Während die von Evans entwickelte diaste-



Schema 12. Enantioselektive Aldolreaktion über ein Zinn(II)-enolat (Mukaiyama, 1982).

reoselektive Methode mit Oxazolidinonderivaten unbefriedigende Ergebnisse für die Umsetzung von Essigsäure-Substraten lieferte, ergab das Zinn(II)-enolat/Diamin-Protokoll hohe Enantioselektivitäten mit *N*-Acetylthiazolidinthion als Substrat.

5.3. Enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion

1986 berichteten Reetz et al. über das erste Beispiel einer enantioselektiven Variante der Mukaiyama-Aldolreaktion von Silylenolethern mit chiralen Lewis-Säuren (Abbildung 5).^[42] Auch wenn in Gegenwart katalytischer Mengen chiraler Lewis-Säuren nur niedrige bis mittlere Enantioselektivitäten erreicht wurden, waren diese Ergebnisse dennoch geeignet, das große Potenzial von chiralen Lewis-Säuren für die asymmetrische Synthese aufzuzeigen.

Mukaiyama entwickelte 1989 eine enantioselektive Aldolreaktion von Silylketenacetalen (Abbildung 6).^[43] Exzellente Enantioselektivitäten von über 98 % ee wurden beobachtet, wenn Zinn(II) und das chirale Diamin **10** zusammen mit einer Zinn(IV)-Verbindung eingesetzt wurden. Von Thioestern der Propionsäure abgeleitete (*E*)-Silylketenacetale reagierten mit nahezu perfekter Stereoselektivität zu den

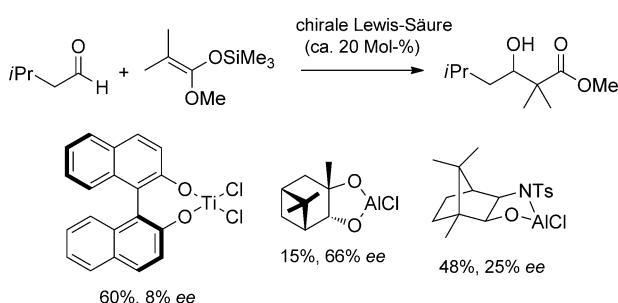


Abbildung 5. Enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion mit chiralen Lewis-Säuren (Reetz, 1986).

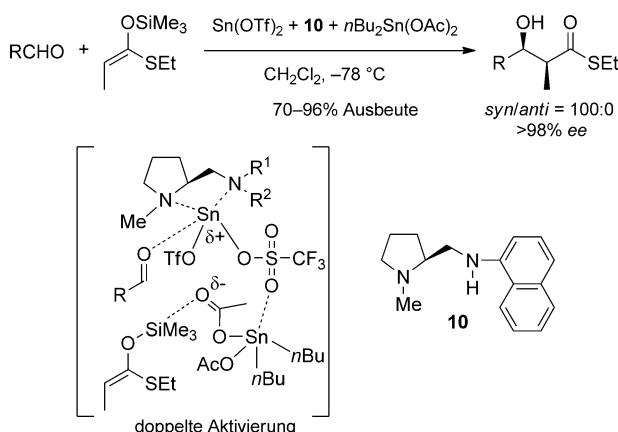


Abbildung 6. Hoch enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion mit einer chiralen Zinn(II)-Lewis-Säure (Mukaiyama, 1989).

syn-Aldol-Addukten. Zur Erklärung wurde eine simultane, doppelte Aktivierung des Aldehyds und des Silylketenacetals vorgeschlagen. Der Komplex aus dem chiralen Diamin **10** und Zinn(II) aktiviert den Aldehyd als eine Lewis-Säure, und der Ligand am Zinn(IV) aktiviert das Silylketenacetal als eine Lewis-Base.

1990 beschrieb Mukaiyama eine katalytische Variante der obigen enantioselektiven Aldolreaktion (Abbildung 7).^[44]

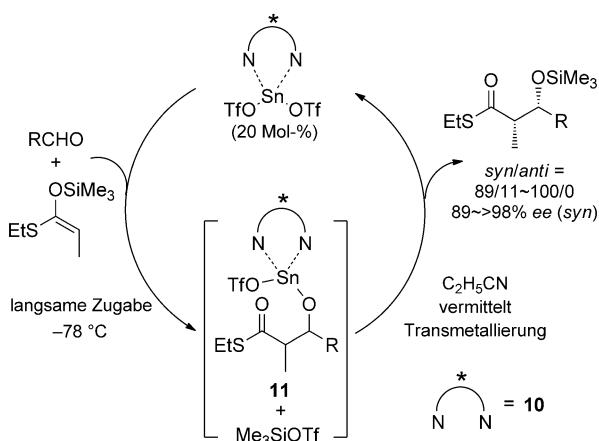


Abbildung 7. Katalytische enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion (Mukaiyama, 1990).

Das Zinn(II)-Zentrum, das den Aldehyd aktiviert, verblieb am Sauerstoff des erzeugten Aldolats **11** gebunden, und Me₃SiOTf wurde freigesetzt. Me₃SiOTf kann eine unerwünschte Hintergrund-Aldolreaktion fördern, allerdings war im Lösungsmittel Propionitril der Austausch von Zinn(II) gegen Silicium schnell genug, sodass sich die Hintergrundreaktion durch langsame Substratzugabe unterdrücken ließ.

Katalytische asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktionen waren während der 90er Jahre ein äußerst aktives Forschungsgebiet (Abbildung 8).^[45] Exzellente Enantioselektivitäten wurden mit chiralen Lewis-Säuren auf der Basis von Titan,^[46] Bor,^[47] Kupfer^[48] und anderen^[49] beobachtet.

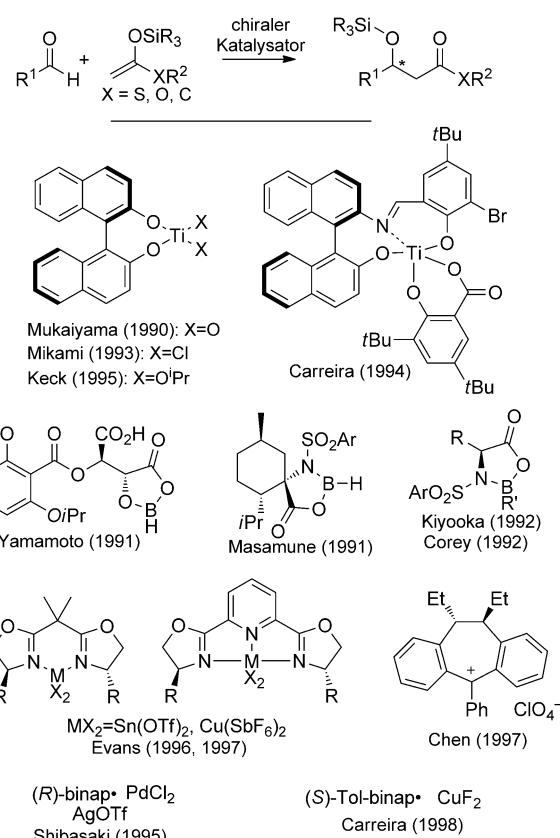


Abbildung 8. Chirale Katalysatoren für die katalytische enantioselektive Mukaiyama-Aldolreaktion (1990–1998). binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

6. Schlussfolgerungen

Dieser Kurzaufsatz schildert die historische Entwicklung der drei von Mukaiyama entdeckten Aldolreaktionen mit Silylenolethern, Borenolaten und Zinn(II)-enolaten. Diese Reaktionen hatten enormen Einfluss auf die stereoselektive Synthese acyclischer Moleküle. Als Werkzeuge für die organische Synthese sind sie heute unverzichtbar, wie an der steigenden Zahl ihrer Anwendungen in der Synthese komplexer Naturstoffe abzulesen ist.^[39] Auf dem von Mukaiyama gelegten Fundament schreitet die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter voran, hin zu verbesserten Varianten wie den

direkten Aldolreaktionen^[50] und organokatalytischen Aldolreaktionen.^[51]

Die Autoren danken Drs. Koichi Narasaka, Katsuhiko Inomata, Kazuhiko Saigo, Tan Inoue, Hisashi Yamamoto, Nobuharu Iwasawa, Shū Kobayashi, Takeshi Yura, Andre Beauchemin, Jared Shaw, Scott Stewart für hilfreiche Vorschläge.

Eingegangen am 16. April 2013

Online veröffentlicht am 23. Juli 2013

- [1] a) A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–438; b) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203–331.
- [2] a) G. Wittig, H. D. Frommeld, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 978–979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 683–684. Siehe auch: b) G. Wittig, H.-J. Schmidt, H. Renner, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2377–2383.
- [3] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011–1014.
- [4] Silylenolether ist der übliche Name dieser Verbindungen, obwohl Bezeichnungen wie Alkenylsilylether, Alkenyloxysilan, Silyloxyalken oder Siliciumenolat aus Nomenklatursicht angemessener wären. In diesem Kurzaufsatz wird der Name Silylenolether benutzt, weil er seit der Veröffentlichung von Stork und Hudrik aus dem Jahr 1968^[14] so etabliert ist.
- [5] Aus 1,3-Dicarbonylverbindungen hergestellte Silylenolether reagieren bei hoher Temperatur auch ohne Katalysator mit Benzaldehyd: L. Birkofe, A. Ritter, H. Vernaleken, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2518–2520.
- [6] H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310–3324.
- [7] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298.
- [8] S. Danishefsky, J. F. Kerwin, Jr., S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358–360.
- [9] Übersichten: a) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 239–275; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- [10] Übersicht: T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.* **1994**, *46*, 1–103.
- [11] *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1,2 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [12] a) T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967–968 (eingereicht wurde diese Arbeit am 1. August 1972); b) K. Inomata, M. Muraki, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807–1810.
- [13] Übersicht: T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 858–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817–826.
- [14] a) G. Stork, P. F. Hudrik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462–4464; b) G. Stork, P. F. Hudrik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464–4465.
- [15] a) S. Murai, Y. Kuroki, T. Aya, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 741; b) S. Murai, Y. Kuroki, K. Hasegawa, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 946–947.
- [16] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
- [17] a) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 989–990; b) T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 319–322; c) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223–1224.
- [18] Übersicht: T.-H. Chan in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 595–628.
- [19] a) G. Helmchen, U. Leikauf, I. Taufer-Knöpfel, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 874–876; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 874–875; b) C. Gennari, A. Bernardi, L. Colombo, C. Scolastico, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5812–5813.
- [20] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248–3249.
- [21] a) C. H. Heathcock, K. T. Hug, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973–5976; b) C. Gennari, M. G. Beretta, A. Bernardi, G. Moro, C. Scolastico, R. Todeschini, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893–909.
- [22] a) T. H. Chan, T. Aida, P. W. K. Lau, V. Gorys, D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4029–4032; b) B. M. Trost, H. Urabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3982–3983; c) L. Gong, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6235–6236; d) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077–4078.
- [23] a) M. T. Reetz, B. Raguse, C. F. Marth, H. M. Huegel, T. Bach, D. N. A. Fox, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731–5742; b) S. E. Denmark, W. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707–709; c) B. W. Gung, Z. Zhu, R. A. Fouch, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2860–2864; d) W. W. Ellis, B. Bosnich, *Chem. Commun.* **1998**, 193–194; e) J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973–14981, zit. Lit.
- [24] a) R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265–1267; b) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932–945; c) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106–2108.
- [25] O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706–5709.
- [26] a) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2762–2763; b) M. B. Boxer, M. Akakura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1580–1582; c) J. Saadi, M. Akakura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14248–14251.
- [27] T. Mukaiyama, K. Inomata, S. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1097–1100.
- [28] T. Mukaiyama, persönliche Mitteilung.
- [29] T. Mukaiyama, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3215.
- [30] a) J. Hooz, S. Linke, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936–5937; b) D. J. Pasto, P. W. Wojtkowski, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 215–218.
- [31] a) T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559–562; b) T. Inoue, T. Uchimaru, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 153–154; c) T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174–178.
- [32] W. Fenzl, R. Köster, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1322–1338.
- [33] a) D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120–6123; b) M. Hirama, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2225–2228; c) H. D. E. Van, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2229–2232; d) Übergangszustände bei der stereoselektiven Bildung von E- und Z-Borenolaten sind in Lit. [9a] beschrieben.
- [34] T. Mukaiyama, T. Harada, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1980**, 1507–1510.
- [35] a) T. Mukaiyama, R. W. Stevens, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1982**, 353–356; b) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1903–1906.
- [36] R. W. Stevens, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1459–1462.
- [37] Übersicht: L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131–173.
- [38] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2109.
- [39] S. B. J. Kan, K. K.-H. Ng, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9267–9279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097–9108.
- [40] a) S. Masamune, T. Sato, B. M. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279–8281; b) I. Paterson, M. A. Lister,

- C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4787–4790; c) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495.
- [41] a) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1441–1444; b) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, 297–298; c) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381–1390.
- [42] a) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824; b) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721–4724.
- [43] a) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 297–300; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 39–52; c) S. Kobayashi, H. Uchiyo, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247–4252.
- [44] a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiyo, I. Shina, *Chem. Lett.* **1990**, 129–132; b) S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455–1458.
- [45] a) H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137–1141; b) E. M. Carreira in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 997–1065; c) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120; d) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1374; e) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
- [46] a) T. Mukaiyama, A. Inubushi, S. Suda, R. Hara, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 1015–1018; b) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837–8838; c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364. Siehe auch Lit. [22d].
- [47] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041–1042; b) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 439–440; c) E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365–9366; d) S. Kiyooka, Y. Kaneko, K. Kume, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927–4930; e) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907–6910.
- [48] a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814–5815; b) D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859–10860.
- [49] a) M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648–2649; b) C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341–11342; c) J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838; d) H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403–5404. Siehe Lit. [37] für neuere Entwicklungen der letzten Jahre.
- [50] „Direkt“ bedeutet in diesem Fall, dass auf die Umwandlung einer Carbonylverbindung in ein reaktiveres Nukleophil verzichtet werden kann: a) 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; b) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632; c) N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4856–4868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760–4772; d) J. M. García, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8952–8954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8790–8792.
- [51] a) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.