

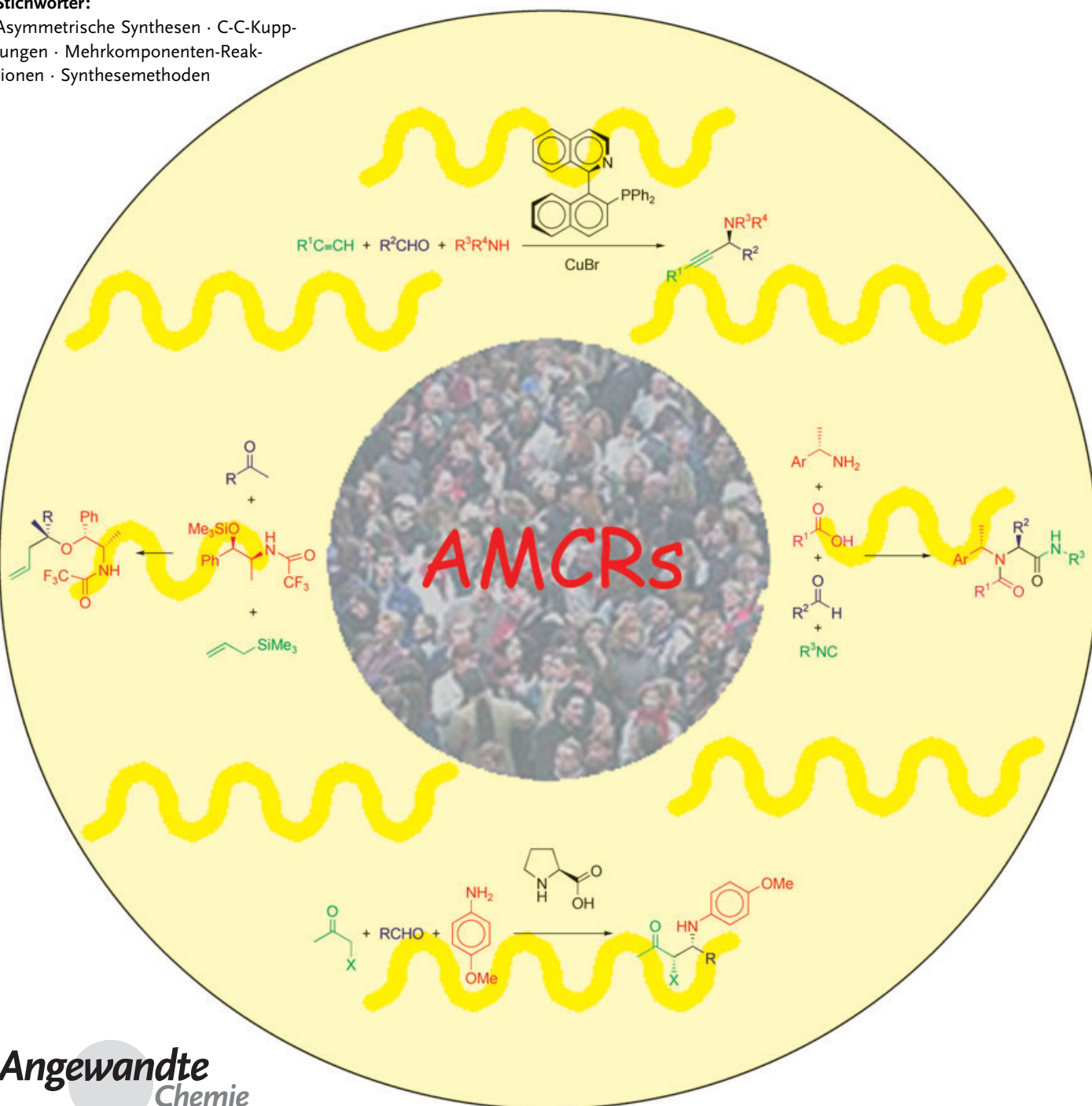
Asymmetrische Synthesen

Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion

Diego J. Ramón und Miguel Yus*

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen · C-C-Kupp-
lungen · Mehrkomponenten-Reak-
tionen · Synthesemethoden



Unter der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion versteht man die Synthese von chiralen Verbindungen aus drei oder mehr gleichzeitig zusammengegebenen Reaktionspartnern. Diese Art der Zugabe und Umsetzung hat gegenüber klassischen divergenten Strategien eine Reihe von Vorteilen, darunter ein geringerer Aufwand an Kosten, Zeit und Energie sowie eine bessere Umweltverträglichkeit. Dies und die hohe Stereoselektivität mancher Reaktionen werden diese neue Synthesestrategie für die chemische Industrie und für Hochschulen zunehmend wichtig machen. In diesem Aufsatz werden die Vorzüge, aber auch die Probleme asymmetrischer Mehrkomponenten-Reaktionen diskutiert.

1. Einleitung und Definitionen

Die asymmetrische Synthese wird manchmal als Teilgebiet der organischen Chemie betrachtet, tatsächlich lässt sie sich aber nicht in eine bestimmte Schublade stecken, sondern spielt eine Rolle in vielen Teilbereichen der Chemie.^[1] Einen erheblichen Einfluss hat die Synthese chiraler Verbindungen zweifellos auf die Bereiche der Pharmazeutischen Chemie und der Agrarchemie, da hier beide Enantiomere ganz unterschiedliche Wirkungen haben können.^[2] Diese Industriezweige sind einem wachsenden ökonomischen und ökologischen Druck ausgesetzt; dies führt ständig zur Entwicklung neuer Synthesestrategien für chirale Verbindungen. Seebach sagte, dass „for many chemists (and, too often, for those making decisions about funding research), the invention of new reactions, the development of synthetic methodology, the systematic (retrosynthetic) analysis of target structures, the investigation of reaction mechanisms, and the total synthesis of complex natural products have lost their glory. Chemists' attention has shifted to areas such as combinatorial synthesis (driven by robot, computer, and miniaturization), material sciences, supramolecular chemistry, the origin of life, the biological and even medical sciences. Yet, in all these fields chirality plays a central role“.^[3]

Zur Effizienzmaximierung bei der Synthese umfangreicher Bibliotheken von chiralen Verbindungen wird weitgehend die automatisierte Parallelsynthese^[4] oder die Kombinatorische Chemie genutzt.^[5] Dies hat die einfache Synthese von zahlreichen Verbindungen mit unterschiedlicher Struktur ermöglicht (Diversitäts-orientierte Synthese^[6]), die dann für die Untersuchung von Reaktionsmechanismen in Zellen und Organismen eingesetzt wurden. Das führte schließlich zur leichten, systematischen Identifizierung von therapeutischen Proteintargets (chemische Genetik^[7]) und in der Folge zum Hochdurchsatz-Screening von potenziellen Wirkstoffen.^[8] Dabei wurde die jeweilige Verbindung (oder die Substanzbibliothek) aber fast immer nach einer divergenten Strategie hergestellt, bei der in jedem Syntheseschritt nur zwei Reaktionspartner umgesetzt werden. Dieser mehrstufigen Strategie steht mit den Mehrkomponenten-Reaktionen ein neues, chemisch effizienteres Synthesekonzept gegenüber.^[9] Von

Aus dem Inhalt

| | |
|--|------|
| 2. Mehrkomponenten-Reaktionen, die auf der nucleophilen Addition an Imine basieren | 1630 |
| 3. Hantzsch-Mehrkomponenten-Reaktion | 1637 |
| 4. Mehrkomponenten-Reaktionen mit Isocyaniden | 1637 |
| 5. Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis von Cycloadditionen | 1644 |
| 6. Asymmetrische Sakurai-Mehrkomponenten-Allylierung | 1650 |
| 7. Asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis der Michael-Addition | 1651 |
| 8. Asymmetrische Palladium-katalysierte Mehrkomponenten-Reaktionen | 1653 |
| 9. Andere asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen | 1654 |

Bedeutung für die höhere Effizienz sind nicht nur Eigenschaften der Reaktion selbst, z. B. bessere Atomökonomie,^[10] Atomnutzung und -selektivität sowie weniger Nebenprodukte, sondern auch äußere, verfahrenstechnische Faktoren, z. B. einfachere Methoden und Apparaturen,^[11] Einsparungen bei Kosten, Zeit und Energie und ökologische Kriterien.

Über die Definition einer Mehrkomponenten-Reaktion (multicomponent reaction, MCR) herrscht einige Unklarheit. Diese Art der Umsetzung muss eindeutig von anderen Eintopfmethoden unterschieden werden, z. B. Domino-,^[12] Tandem-,^[13] Kaskaden-^[14] und Zip-Reaktionen,^[15] sowie allgemein von allen Verfahren, bei denen die Umsetzung zweier Reaktanten eine Zwischenstufe liefert, die durch Zugabe eines neuen Reaktionspartners abgefangen wird (Sequenzielle Komponenten-Reaktionen^[16]). Die Geschichte der MCRs reicht mit den von Strecker, Hantzsch und Biginelli beschriebenen Reaktionen bis in die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts zurück, aber erst mit den Arbeiten von Ugi et al. in den letzten Jahrzehnten erwies sich die Mehrkomponenten-Reaktion als leistungsfähige Methode der Synthesechemie.^[17]

[*] Dr. D. J. Ramón, Prof. Dr. M. Yus
Instituto de Síntesis Orgánica y Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias
Universidad de Alicante
Apdo. 99, 03080-Alicante (Spanien)
Fax: (+34) 965-90-35-49
E-mail: yus@ua.es

Die meisten altbekannten MCRs wurden zufällig entdeckt und nicht rational geplant. Heute sind neue Mehrkomponenten-Reaktionen auch durch rationales Design zugänglich, das zurzeit in drei Kategorien eingeteilt werden kann: a) Suche nach Reaktionen mit kombinatorischen Methoden: Dabei werden mehrere Ausgangsverbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen automatisch in variierender Menge in mehreren Reaktionsgefäßen kombiniert. Diese Umsetzungen werden automatisch, z.B. durch HPLC, auf neue Verbindungen geprüft. b) MCR-Sequenzen: Die Ausgangsverbindungen für eine bekannte MCR haben zusätzliche funktionelle Gruppen (orthogonale Funktionen), die in der ersten MCR nicht reagieren, sondern erst in einer nachfolgenden MCR genutzt werden. c) Kleinste Atomkonnektivität: Sie entspricht den beiden Gruppen von Reaktanten und Produkten mit der kleinsten Zahl an Atomen und an Verknüpfungen dieser Atome. Sie kann zur Erkennung von MCR-Fragmenten in einem Zielmolekül und zur Planung neuer Reaktionen herangezogen werden.

Das Design neuer MCRs erfordert eine gute Kenntnis bereits bekannter Reaktionen; mehrere Übersichten behandeln unterschiedliche Aspekte^[17] und Arten von Mehrkomponenten-Reaktionen, z.B. Biginelli-Reaktionen,^[18] Isocyanid-,^[19] Palladium-^[20] und metallorganische MCRs^[21] sowie Amidocarbonylierungen.^[22] Da diese Methoden aber noch nie unter dem Gesichtspunkt der Chiralität besprochen wurden, möchten wir die Lücke mit diesem Aufsatz schließen.

Eine asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktion (AMCR) sollte definiert sein als die Umsetzung von drei oder mehr in einem Reaktionsgefäß zusammengegebenen chiralen oder achiralen Reaktionspartnern, die stereoselektiv eine neue chirale Verbindung mit Anteilen aller Reaktanten und mindestens einem neuen Chiralitätszentrum liefert (Schema 1). Gemäß dieser Definition werden hier nicht nur die heute als asymmetrisch anerkannten Reaktionen vorge-

stellt, sondern auch solche Strategien, die den chiralen Pool nutzen.^[23] Nicht besprochen werden hingegen Reaktionen, in denen ein Reaktant ohne Schaffung eines neuen Chiralitätszentrums derivatisiert wird.

2. Mehrkomponenten-Reaktionen, die auf der nucleophilen Addition an Imine basieren

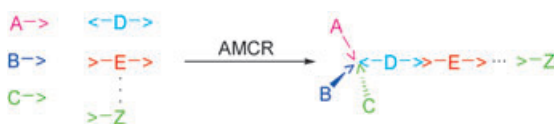
2.1. Strecker-Reaktion

Die 1850 entdeckte Strecker-Reaktion wird als erste Mehrkomponenten-Reaktion angesehen und ist in den Biowissenschaften von zentraler Bedeutung.^[24] Die Dreikomponenten-Kupplung zwischen einem Amin, einer Carbonylverbindung (Aldehyd oder Keton) und Cyanwasserstoff zu α -Aminonitrilen^[25] ist eine wichtige, indirekte Synthesemethode für α -Aminosäuren.^[26] Bei früheren Beispielen für asymmetrische Reaktionen vom Strecker-Typ^[24,27] handelt es sich allerdings nicht um echte asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen. Die heute bekannten Strecker-AMCRs sind entsprechend der Reaktionstopologie in zwei Gruppen einzuordnen.

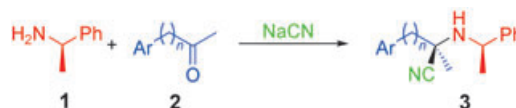
2.1.1. Diastereoselektive Methode

Diese Art der Umsetzung wurde immer mit wenigstens einem chiralen Amin durchgeführt und lieferte diastereoselektiv α -Aminonitrile.

So wurde in einem der ersten Beispiele für diese Reaktion als chirales Amin 1-Phenylethylamin (**1**) verwendet (Schema 2), bei dessen AMCR mit verschiedenen (Arylalkyl)methylketonen (**2**) und Natriumcyanid nach der Kristallisation nur ein Diastereomer in hervorragender Ausbeute erhalten wurde. Bei genauer ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung des Rohgemischs in Lösung zeigte sich



Schema 1. Schema einer allgemeinen asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion (AMCR).



Schema 2. Diastereoselektive Strecker-MCR mit Phenylethylamin.



Diego J. Ramón, geboren 1965 in Alicante (Spanien), erhielt den BSc (1988), MSc (1989) und PhD (1993) an der Universität Alicante. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt an der ETH Zürich ging er zurück nach Alicante und wurde dort, nach einem kurzen Aufenthalt an der Miguel-Hernández-Universität, Associate Professor (2000). Er war Gastprofessor am Debye-Institut (Universität Utrecht, Niederlande, 2001). 1994 wurde ihm der Preis für Jungchemiker der Real Sociedad Española de Química verliehen. Er interessiert sich für Organometallchemie und die asymmetrische Synthese.



Miguel Yus, geboren 1947 in Zaragoza (Spanien), erhielt den BSc (1969), MSc (1971) und PhD (1973) an der Universität Zaragoza. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim a. d. Ruhr ging er an die Universität Oviedo, wo er 1977 Associate Professor und 1987 Full Professor wurde. 1988 nahm er den Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität Alicante an, wo er jetzt das Institut für Organische Synthese leitet. Er war Gastprofessor an mehreren Universitäten, darunter Zürich, Harvard und Oxford, und ist Mitautor von über 300 Publikationen.

jedoch, dass die Reaktion in Wirklichkeit beide Diastereomere im Verhältnis etwa 1:1 ergeben hatte. Durch die bevorzugte, kinetisch kontrollierte Kristallisation von **3** und die Reversion des letzten Reaktionsschrittes im Falle des anderen Diastereomers wurde aber nur das Diastereomer **3** erhalten.^[28]

Nach der gleichen Methode wurden auch Arencarbaldehyde umgesetzt,^[29] wobei der Diastereomerenüberschuss in Lösung je nach Art des Aldehyds bis zu 96 % betrug. Der hohe Überschuss des einen Diastereomers wurde auf die Stabilität des entsprechenden Konformers zurückgeführt, was auch durch semiempirische (AM1) und Molekülmechanik-Rechnungen für alle möglichen Konformere belegt wird.^[29b]

Bei der Umsetzung mit α -substituierten cyclischen Ketonen wurde ein Gemisch der vier möglichen Diastereomere in unterschiedlichen Ausbeuten isoliert. Im Fall von Cyclopropanon und Cyclobutanon^[30] hatten der α -Substituent und die Cyangruppe in den Hauptenantiomeren *anti*-Konfiguration, im Fall von Cyclohexanon *syn*-Konfiguration.^[31] Wird Cyclohexanon aber kinetisch kontrolliert umgesetzt, so entsteht wie mit den anderen cyclischen Ketonen das *anti*-konfigurierte Produkt; unter den üblichen Reaktionsbedingungen epimerisieren diese Diastereomere anschließend zu den *syn*-konfigurierten Verbindungen. Demzufolge scheinen alle α -substituierten cyclischen Ketone nach dem gleichen Mechanismus zu reagieren: Nach der Bildung der beiden möglichen Iminiumkationen wird der nucleophile Angriff von der sterischen Hinderung durch den α -Substituenten (R in Abbildung 1) bestimmt; die so gebildeten Diastereomere sind im Fall der Cyclohexanon-derivate instabil und unterliegen einer Reversion zu den thermodynamisch stabileren *syn*-Diastereomeren.

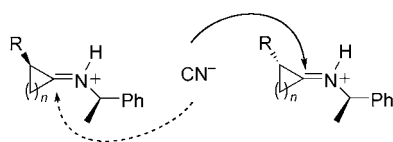
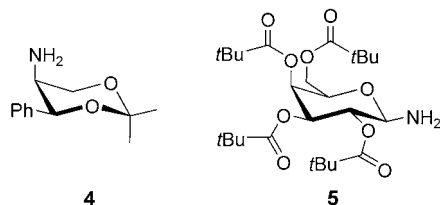


Abbildung 1. Angenommener nucleophiler Angriff bei α -substituierten Cycloketonen.

Auf ähnliche Weise reagierten auch andere chirale primäre Amine. So lieferte die Umsetzung des in großen Mengen als Zwischenstufe der Chloramphenicolsynthese verfügbaren Dioxanderivats **4** mit verschiedenen Methylke-



tonen (**2**) nach der Kristallisation jeweils nur ein Diastereomer. Die anschließende saure Hydrolyse führte zu den entsprechenden α -methylsubstituierten α -Aminosäuren.^[32]

Aus der Reaktion mit Benzaldehyd als Carbonylverbindung konnte der stereochemische Verlauf der Addition hergeleitet werden: Sie verläuft über ein *exo-E*-Imin, in dem die Phenylgruppe des chiralenamins **4** eine der diastereotopen Seiten der Imingruppe beeinflusst. Allerdings erfolgt auch in diesem Fall eine bevorzugte Kristallisation eines der Diastereomeren in Verbindung mit einer Epimerisierung. Die Umsetzung des Galactosylaminderivats **5** mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden führte mit ähnlichem Diastereomerenüberschuss (bis 76 % *de*) zu α -Galactosylaminonitrilen, deren abschließende saure Hydrolyse die erwarteten D-Aminosäuren lieferte.^[33]

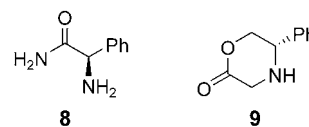
Die Amine **1**, **4** und **5** wurden für die asymmetrische Synthese von Methanovalin (1-Amino-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure) eingesetzt, das ein großes Potenzial als Pflanzenwachstumsregulator und Enzyminhibitor hat.^[34] Die beste Diastereoselektivität wurde mit **5**, bei einer allerdings sehr niedrigen Ausbeute, erhalten (Schema 3).^[35] Die höchste



Schema 3. Die in der Synthese von Methanovalin verwendete diastereoselektive Strecker-MCR.

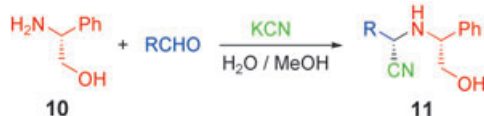
Ausbeute lieferte **4**, die Diastereoselektivität betrug hier jedoch nur noch 64 % *de*. In diesen Studien wurden mehrere Cyanidquellen getestet, wobei sich Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in 2-Propanol als besonders vielversprechend erwies.

Für die industrielle Strecker-Synthese von α -substituierten α -Aminosäuren wurde Phenylglycinamid (**8**) als geeignetes Amin vorgeschlagen. Die besten Ergebnisse wurden bei



der MCR von **8** mit Pivalaldehyd in Wasser erhalten, wobei sich herausstellte, dass die Diastereoselektivität unter diesen Bedingungen mit der Temperatur zunahm und bei 70 °C nur ein Diastereomer nachweisbar war. Bei erhöhter Temperatur in Wasser werden die Diastereoselektivität und die Ausbeute durch die reversible Reaktion des Aminonitrilprodukts zum intermediären Imin und durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der beiden Diastereomere bestimmt.^[36] Bei den Strecker-Reaktionen des Morpholin-2-yl-aminonitrils **9** mit Aldehyden und Kupfer(I)-cyanid ergaben aliphatische Aldehyde den höchsten Diastereomerenüberschuss (bis 88 % *de*).^[37]

Auch Phenylglycinol (**10**) fungierte als chirales Amin in Strecker-AMCRs.^[38] Seine Reaktion mit verschiedenen Aldehyden führte mit zufrieden stellender Diastereoselektivität zu den gewünschten Aminonitrilen **11** (Schema 4), die zu-

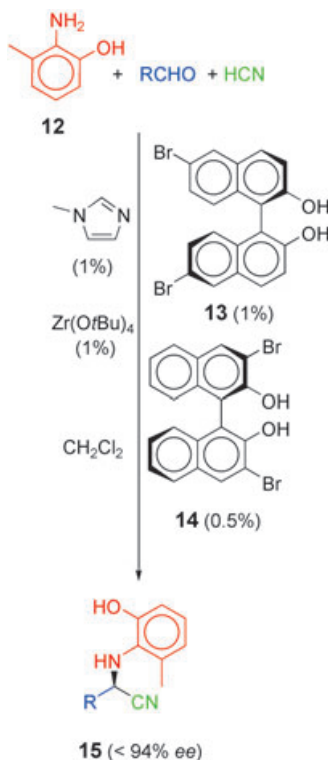


Schema 4. Diastereoselektive Strecker-MCR mit Phenylglycinol.

nächst unter sauren Bedingungen zu 3-substituierten 5-Phenylmorpholin-2-onen hydrolysiert wurden. Durch Alkylierung der resultierenden Oxazinone und nachfolgendes Entschützen wurden α,α -disubstituierte Aminosäuren erhalten.^[39]

2.1.2. Enantioselektive Methode

Unter einer enantioselektiven Synthese versteht man im Allgemeinen die bevorzugte Bildung eines Enantiomers aus achiralen Reaktanten, normalerweise mithilfe eines chiralen Katalysators.^[40] Diese Synthesemethode bietet naheliegende Vorteile und wurde auch auf die enantioselektive Strecker-MCR mit Zirkoniumalkoxiddkatalysatoren in Gegenwart von Molekularsieb angewendet (Schema 5).^[41] Dabei wurden unabhängig von der Art des Aldehyds (aromatisch oder aliphatisch, primär, sekundär oder tertiär) und der Größe des Ansatzes ausgezeichnete Ausbeuten und hohe Enantioselek-

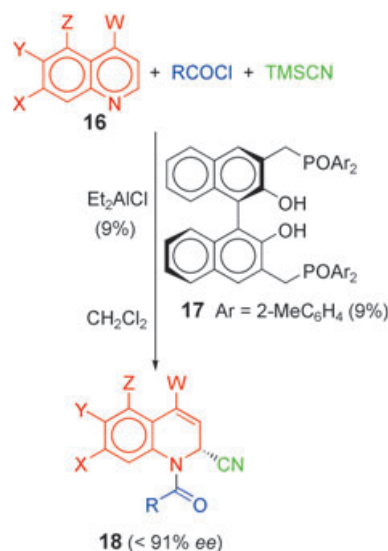


Schema 5. Enantioselektive Strecker-MCR.

ktivitäten erzielt;^[42] dies ermöglichte unter anderem die asymmetrische Synthese von Pipecolinsäure.

Der Katalysator selbst scheint zweikernig zu sein und aus zwei Zirkoniumzentren zu bestehen, von denen jedes ein Binaphtholat von **13**, ein *tert*-Butylat und ein *N*-Methylimidazol trägt, während das Binaphtholat von **14** die Zirkoniumzentren verbrückt. Diese Struktur ist anscheinend sehr stabil, da sich der gleiche Komplex unabhängig vom Molverhältnis der Ausgangsstoffe bildete.

Eine Variante der Strecker-Reaktion ist die als Reissert-Henze-Reaktion bezeichnete Cyanierung von Pyridinen.^[43] In einer asymmetrischen Mehrkomponenten-Variante wurden funktionalisierte Chinolinderivate (**16**) in Gegenwart des chiralen Binaphthols **17** umgesetzt (Schema 6).^[44] Der chirale



Schema 6. Enantioselektive Reissert-Henze-MCR.

Ligand reagiert mit Diethylaluminiumchlorid zum entsprechenden Chloraluminiumbinaphtholat, und diese neue difunktionelle Zwischenstufe kann zwei Substrate gleichzeitig aktivieren: zum einen TMSCN über das Phosphoratom und zum anderen das Acyl-Pyridin-Reagens über das Aluminiumatom. Auf diese Weise werden zwei Reaktionspartner aktiviert und ihr Abstand zueinander verringert, was die Reaktion erleichtert. Dabei steuert der Substituent am Carbonylchlorid wahrscheinlich die Verteilung von *s-trans*- und *s-cis*-Amidkonformeren an der Acylchinoliniumzwischenstufe vor der enantioselektiven Addition. Die besten Ergebnisse wurden mit dem elektronenreichen und daher als Elektrophil nicht so reaktiven 2-Furoylchlorid erhalten. Untersuchungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten ergaben für 2-Furoylchlorid, TMSCN und die Katalysatoren Reaktionsordnungen von 1,2, 0,15 bzw. 0; dies spricht dafür, dass die Acylchinoliniumbildung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und ohne Beteiligung des Katalysators abläuft. Ein ähnlicher chiraler Ligand wie **17** wurde an einem festen Träger verankert und zur effizienten Synthese eines *N*-Methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonisten genutzt; dieser gilt als vielversprechender Wirkstoff bei Alzheimer-Erkrankungen und ischämisch bedingten Hirnschäden.^[45]

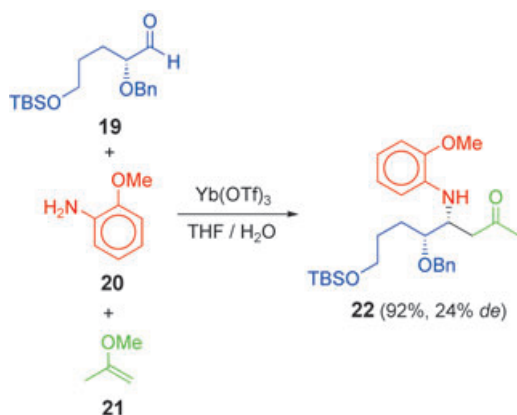
Das erwähnte Katalysatorsystem aus einem Organoaluminiumsalz und dem Liganden **17** wurde auch für die Cyanierung von 1-substituierten Isochinolinen^[46] zu α,α -disubstituierten Aminonitrilen eingesetzt.^[47] Hierbei lieferten Chlorformiate bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als Acylchloride; die besten Ergebnisse wurden, nahezu unabhängig von der sterischen Hinderung des Substituenten in Position 1 des Isochinolins, unter Verwendung von Vinylchloroformiat erhalten (< 98 % *ee*).

2.2. Mannich-Reaktion

Die 1912 entdeckte, klassische Mannich-Reaktion ist eine Aminoalkylierung von Carbonylverbindungen, bei der Ammoniak (oder ein Amin) mit einem nicht enolisierbaren Aldehyd (normalerweise Formaldehyd) und einer enolisierbaren Carbonylverbindung umgesetzt wird. Aus heutiger Sicht hat diese Reaktion unter anderem wegen ihres begrenzten Anwendungsbereichs, unerwünschter Nebenprodukte und unbefriedigender Regio- und Stereokontrolle ein nur mäßiges Potenzial. Die Endprodukte dieser Reaktion sind aber außergewöhnlich attraktiv – daher lohnt es sich, für die hier aufgeführten Probleme eine Lösung zu finden.^[48]

2.2.1. Diastereoselektive Methode

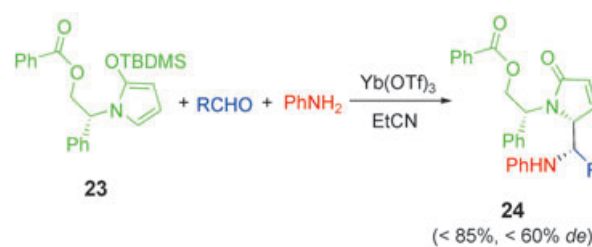
Es gibt bereits Berichte für alle möglichen Varianten der chiralen Ausgangsverbindung einer AMCR vom Mannich-Typ. So kann die chirale Ausgangsverbindung der Aldehyd sein (z. B. **19**, Schema 7). Die Ytterbiumtriflat-katalysierte



Schema 7. Diastereoselektive Mannich-MCR mit einem chiralen Aldehyd.

Umsetzung von **19** in Wasser lieferte das erwartete Amino-keton **22** zwar in hervorragender Ausbeute, aber mit niedrigem Diastereomerenüberschuss.^[49] **22** wurde bei der Synthese des in Hortensienarten vorkommenden Alkaloids Isofebrifugin verwendet und ermöglichte so die korrekte Zuordnung der absoluten Konfiguration des Produkts.

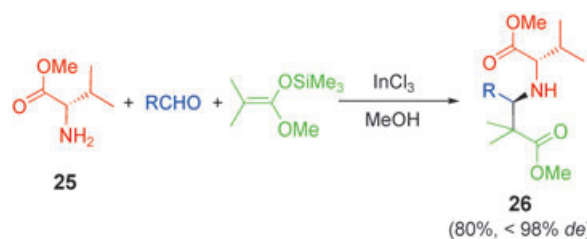
Auch der nucleophile Reaktionspartner der Mannich-AMCR kann chiral sein (**23** in Schema 8). Die Reaktion von **23** mit verschiedenen Aldehyden und Anilin lieferte unter



Schema 8. Diastereoselektive Mannich-MCR mit einem chiralen Nucleophil. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Ytterbiumsalzkatalyse die Lactame **24**.^[50] Bei dieser Reaktion entstehen gleich zwei neue Chiralitätszentren, dennoch konnte mit aliphatischen Aldehyden eine hohe Diastereoselektivität erzielt werden: Von den vier möglichen Stereoisomeren waren nur zwei nachweisbar, darunter das Hauptisomer **24**. Des Weiteren wurden von *O*-Methylprolinol abgeleitete Enamine als chirale Nucleophile verwendet. Ihre Umsetzung mit Benzaldehyd und Morpholin in einer LiClO₄-Lösung (2.5 M in Diethylether) ergab eine schlechte Ausbeute (< 20%). Alle Versuche, diese Ausbeute zu verbessern, resultierten in einer wesentlich niedrigeren Stereoselektivität.^[51]

Die letzte Möglichkeit ist die Verwendung chiraler Amine, skizziert in Schema 9. Das Screening mehrerer



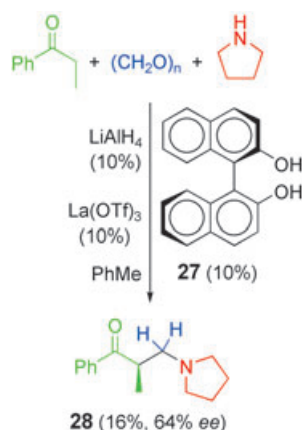
Schema 9. Diastereoselektive Mannich-MCR mit einem chiralen Amin.

Amine ergab, dass Valinmethylester von den untersuchten Aminen in Bezug auf Ausbeute und Stereoselektivität am besten geeignet war. Der Reaktionsmechanismus verläuft über eine Kondensation des Aldehyds mit dem Amin zum thermodynamisch stabileren *E*-Iminderivat. Durch chelatisierende Koordination an das Indiumsalz über das Stickstoffatom und die Ester-carbonylgruppe entsteht eine starre, zweizählige Fünfringkonformation, in der die sterisch anspruchsvolle Isopropylgruppe die *Re*-Seite des Iminderivats selektiv abschirmt, sodass die nucleophile Addition an der *Si*-Seite erfolgt.^[52] InCl₃ kann anschließend zurückgewonnen und ohne Aktivitätsverlust wiederverwendet werden.

2.2.2. Enantioselektive Methode

Durch das Mischen des Binaphthols **27** mit äquivalenten Mengen LiAlH₄ und einem Lanthansalz wurde ein Heterodimetall-Katalysator erhalten, der als erstes System eine enantioselektive Mannich-Reaktion ermöglichte. Die Reaktion verlief zwar nur in sehr niedriger Ausbeute und mit mäßiger Enantioselektivität und scheint zudem auf die in

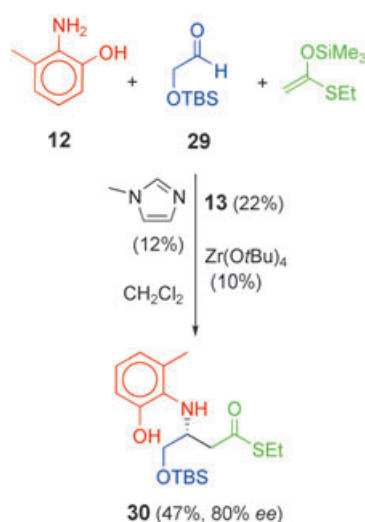
Schema 10 angegebenen Reaktionspartner beschränkt zu sein,^[53] ist aber immerhin ein Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet.



Schema 10. Die erste enantioselective Mannich-MCR.

Interessant ist auch die Synthese von HPA-12, das in Säugetierzellen den Ceramidtransport vom endoplasmatischen Reticulum zum Ort der Sphingomyelinsynthese inhibiert; Ceramid spielt eine wichtige Rolle beim Zellwachstum, bei der Zelldifferenzierung und der Apoptose (programmierter Zelltod).^[54] Die Reaktion des Anilinderivats **12** mit dem geschützten Hydroxyaldehyd **29** und dem Silylenoletherderivat von Ethylthioacetat in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus einem Zirconiumalkoxid und dem 6,6-Dibromnaphthol **13** führte mit befriedigenden Ergebnissen zum β -Aminothioester **30** (Schema 11).^[55]

Die mäßigen Resultate der organometallkatalysierten enantioselectiven Mannich-MCR führten zur Entwicklung der organokatalysierten Variante.^[56] Die Reaktion wurde zuerst erfolgreich mit Aceton als Nucleophilquelle, *p*-Anisidin, verschiedenen Aldehyden und natürlichem L-Prolin (**31**)



Schema 11. Enantioselective Mannich-MCR mit einem chiralen Zirconiumalkoxid-Katalysator.

als Katalysator durchgeführt (Schema 12).^[57] Auch substituierte Ketone reagierten glatt und lieferten die Produkte **32** in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselectivität. Ketone mit einer zusätzlichen Sauerstoff-



Schema 12. Prolin-katalysierte enantioselective Mannich-MCR und der postulierte Übergangszustand. DMSO = Dimethylsulfoxid.

Funktion ergaben zudem hohe Regioselectivitäten, wobei normalerweise bevorzugt die Produkte gebildet wurden, die aus einem Angriff auf die höher substituierte α -Seite des Ketons resultierten. Die Art des Aldehyds hatte beträchtliche Auswirkungen auf die Ausbeute, die mit aromatischen Aldehyden nur mäßig war, beeinflusste aber nicht die Enantioselectivität. Für die weitere Nutzung von Mannich-Produkten in der Synthese ist die Aminkomponente entscheidend; so liefert *p*-Anisidin nicht nur wesentlich bessere Ergebnisse als andere Amine, sondern hat auch den Vorteil, dass die *p*-Methoxyphenylgruppe leicht zu entfernen ist.

Die mit *p*-substituierten Benzaldehyden erzielten Enantioselectivitäten korrelieren gut mit den Hammett- σ_p -Werten und ergeben eine lineare Hammett-Kurve. Die Reaktionskonstante $\rho = 1.36$ lässt auf eine negative Ladung im enantioselectivitätsbestimmenden Schritt schließen. Der Reaktionsmechanismus enthält sowohl die Bildung des Enamins aus dem Keton und dem Katalysator als auch die Bildung eines Imins aus dem Aldehyd und *p*-Anisidin. Die Annäherung dieser beiden Zwischenstufen im Übergangszustand wird durch die sterische Abstoßung zwischen der Anisidin- und der Pyrrolidineinheit und durch die Wasserstoffbrücke zwischen dem Stickstoffatom des Imins und der Carboxygruppe gesteuert (Schema 12). Die Reaktion in Schema 12 kann auch durch 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (**33**) katalysiert werden, allerdings sind die Enantioselectivitäten merklich niedriger.^[58] Die β -Aminoverbindungen **32** können über eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit Trifluorperoxyessigsäure als Schlüsselschritt leicht in andere chirale Aminderivate wie 1,2-Aminoalkohole oder 2-Aminoaldehyde umgewandelt werden.^[59]

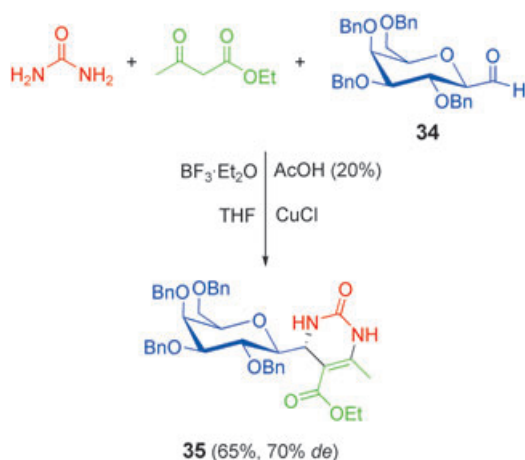
Das Aktivierungsvolumen dieser Dreikomponenten-Kupplung ist negativ, daher sollte eine Druckerhöhung erheblichen Einfluss auf die Reaktion haben. Tatsächlich

verbesserten sich Ausbeute und Enantioselektivität der Umsetzung mit **31** unter Hochdruck (ca. 200 MPa), induziert nach einem neuen Verfahren durch gefrierendes Wasser. Unter diesen Bedingungen lieferten selbst aromatische Aldehyde gute Ergebnisse, deren Reaktion unter Atmosphärendruck (0.1 MPa) nur zufrieden stellend verlaufen war.^[60] Die Isolierung des Produkts und die Rückgewinnung des Katalysators **31** werden erleichtert, wenn als Solvens eine ionische Flüssigkeit wie *N*-Butyl-*N'*-methylimidazoliumtetrafluoroborat verwendet wird. Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind dann ebenso hoch, die Reaktionsgeschwindigkeiten aber bis zu 50-mal höher.^[61]

Schließlich war die Reaktion auch nicht mehr auf Ketone als Nucleophilquelle beschränkt, wenn als Nucleophil Propanal verwendet wurde; dessen Umsetzung mit aromatischen Aldehyden als Elektrophilquelle lieferte in Amidsolventien wie DMF oder *N*-Methyl-2-pyrrolidinon ausgezeichnete Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten.^[62]

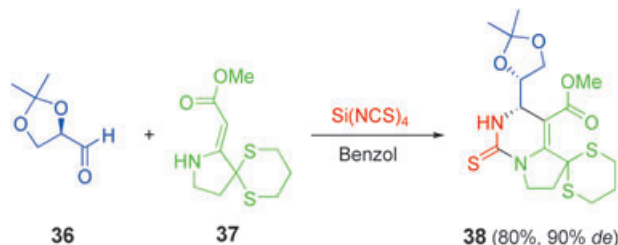
2.3. Biginelli-Reaktion

Bei der 1891 erstmals beschriebenen Biginelli-Synthese werden Dihydropyrimidine^[18] durch Kondensation von Harnstoff mit einem Aldehyd und einem 1,3-Ketoester gebildet. Nach dem allgemein akzeptierten Mechanismus kondensiert Harnstoff zunächst mit dem Aldehyd zu einer Iminiumzwischenstufe, die durch eine Reaktion vom Aldoltyp mit dem Enol des Ketoesters abgefangen wird. Dass diese MCR nur zu niedrigen Ausbeuten führt, verzögerte ihre Weiterentwicklung; es gibt daher nur wenige Beispiele für diastereoselektive Synthesen. In der ersten Arbeit wurden Aldehydderivate von cyclischen und acyclischen Pentosen eingesetzt, die nach der Reinigung nur ein Diastereomer lieferten.^[63] Bei einer anderen Untersuchung mit Pentosen und Hexosen stellte sich dann heraus,^[64] dass mit Hexosederivaten weitaus bessere Diastereoselektivitäten erzielt werden konnten als mit Pentosen. Am besten verlief die Umsetzung des Galactosylderivats **34** mit je einem Äquivalent CuCl und BF₃ und katalytischen Mengen Essigsäure (Schema 13).



Schema 13. Diastereoselektive Biginelli-MCR.

Andere chirale Aldehyde, z.B. Erythrose-^[65] oder α -Aminoderivate,^[66] erreichten nicht die genannte Selektivität. Dagegen verlief die Reaktion des Glycerinaldehydacetons **36** mit dem Enamin **37** und Siliciumtetrathioisocyanat als Äquivalent für Thioharnstoff mit bis zu 90% *de* (Schema 14).^[67] Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch

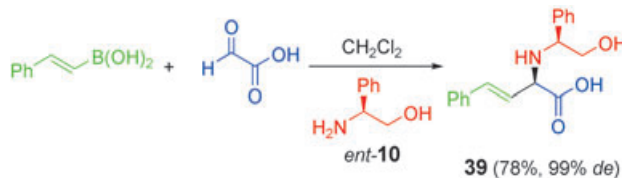


Schema 14. Zur Synthese von (–)-Decarbamoylsaxitoxin verwendete, diastereoselektive Biginelli-MCR.

nicht zweifelsfrei geklärt; möglicherweise findet ein nucleophiler Angriff des Stickstoffatoms von **37** auf das Kohlenstoffatom des Siliciumderivats statt. Dabei entstünde eine Thioharnstoff-Zwischenstufe, die mit dem chiralen Aldehyd zu einem neuen Intermediat kondensieren könnte, das anschließend cyclisiert. Unter dieser Annahme lässt sich die beobachtete Selektivität mit dem Felkin-Anh-Modell erklären. Die Verbindung **38** ist eine Zwischenstufe der Synthese von Decarbamoylsaxitoxin, einer toxischen Komponente des lähmend wirkenden Muschelgifts PSP (paralytic shellfish poison) einiger Cyanobakterien.^[68]

2.4. Petasis-Reaktion

Die schon 1993 beschriebene Kondensation von Carbonylverbindungen mit Aminen und Aryl- oder Vinylboronsäuren ist als Petasis-Reaktion bekannt.^[69a] Sie wurde sowohl mit chiralen Aminen als auch mit chiralen Carbonylverbindungen oder chiralen Boronsäuren durchgeführt. Beispielsweise lieferte die Umsetzung von chiraalem Phenylglycinol (*ent*-**10**) mit (*E*)-2-Phenylvinylboronsäure und Glyoxylsäure mit ausgezeichneter Diastereoselektivität das Aminosäurederivat **39** (Schema 15).^[69b] Die anschließende, direkte Hy-

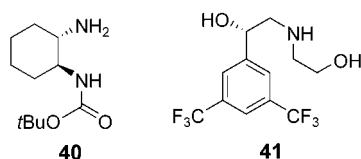


Schema 15. Diastereoselektive Petasis-MCR mit chiralen Aminen.

drogenolyse von **39** ergab D-Homophenylalanin, was den Nutzen dieser neuen Synthesemethode für die Herstellung von α -Aminosäuren unterstreicht.

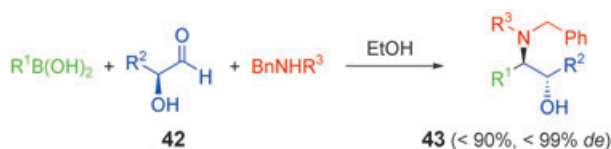
Die Reaktion mit anderen chiralen Aminen, z.B. Phenylethylamin (**1**)^[70] oder dem Cyclohexanderivat **40**,^[71] führte

nicht zu besseren Ergebnissen. Als erstes chirales System ergab das Morpholinonderivat **9** in der asymmetrischen Petasis-MCR mit aliphatischen Aldehyden und 2-Furylboron-



säure eine ausgezeichnete Diastereoselektivität.^[72] Schließlich lieferte die AMCR des chiralen Aminodiols **41** mit *p*-Fluorphenylboronsäure und wässriger Glyoxallösung nach der Kristallisation nur ein Diastereomer.^[73] Dieses Reaktionsprodukt ist eine wichtige Zwischenstufe in der Synthese mehrerer Wirkstoffe.

Auch über die Verwendung chiraler Aldehyde wurde berichtet, allerdings wurden bisher nur 2-Hydroxyaldehyd-derivate eingesetzt,^[74] ihre Umsetzung mit Benzylamin-derivaten lieferte ausgezeichnete Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Schema 16). Diese Ergebnisse waren praktisch



Schema 16. Diastereoselektive Petasis-MCR mit chiralen Aldehyden. Bn = Benzyl.

unabhängig von der Art der Boronsäure (Aryl- oder Vinyl-derivat), des Benzylaminsubstituenten und sogar des Aldehyds-Substituenten (Alkyl-, Trifluormethyl- oder Difluormethyl-). Zudem verhindern die milden Reaktionsbedingungen eine Racemisierung des Aldehyds.

Die Verwendung chiraler Boronsäuren in der Petasis-Reaktion war bisher weniger erfolgreich. So ergab die Umsetzung von Boronsäureestern chiraler Diole, z.B. Dialkyltartrate, mit Glyoxylsäure und Morpholin zwar die erwarteten Aminosäuren des Typs **39**, allerdings mit sehr schlechter Stereoselektivität.^[75]

2.5. Organometallische 1,2-Additionen

In den letzten Jahren wurden auch andere als die in der Petasis-MCR verwendeten Organometallverbindungen eingesetzt; ihre Addition an in situ gebildete Iminderivate verläuft mit hoher Stereoselektivität.^[76]

2.5.1. Diastereoselektive Methode

In diesem Abschnitt wird nur ein Beispiel vorgestellt, das aber sehr interessant ist: Es ermöglicht die Synthese von Verbindungen mit zwei neuen Chiralitätszentren, davon eines quartär.^[47] Die Vinylkupferreagentien **44** wurden durch *syn*-

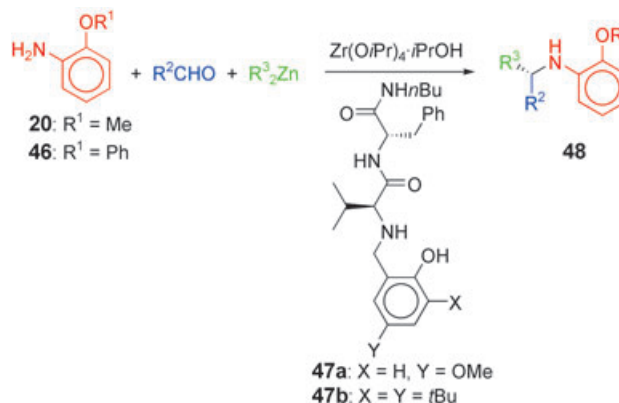
Carbocuprierung des entsprechenden chiralen 1-Alkynyl-*p*-tolylsulfonids mit den zugehörigen Organokupferreagentien (R^2Cu) synthetisiert. Diese Organometallverbindungen sind ebenso wie das Carbenoid Bis(iodmethyl)zink nicht reaktiv genug, um an Aldehyde oder die zugehörigen Sulfonimide-derivate zu addieren. In Gegenwart einer Carbonylverbindung reagieren die Kupferreagentien **44** hingegen mit dem Zinkcarbenoid zu neuen chiralen Allylzinkzwischenstufen; diese reagieren nun mit der Carbonylverbindung und ergeben nach der Hydrolyse die entsprechenden Sulfoxide **45**. Die Ausbeuten und die Diastereoselektivitäten sind für alle beschriebenen Reaktionen sehr gut, selbst mit $R^1 = CH_3$ und $R^2 = CD_3$ (Schema 17).^[77]



Schema 17. Diastereoselektive Additions-MCR mit einem chiralen Organometallderivat.

2.5.2. Enantioselektive Methode

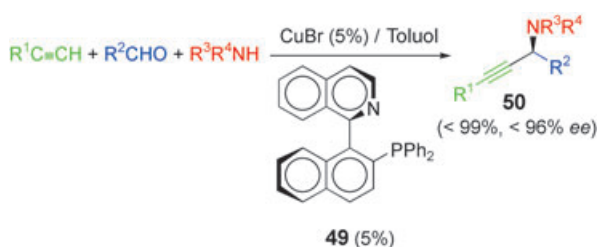
Die enantioselektive Addition reaktionsträger Dialkylzinkreagentien an Imine wurde mit Zirconiumalkoxidkatalysatoren durchgeführt.^[78] Dabei lieferte die MCR aromatischer und aliphatischer Aldehyde mit dem Anilinderivat **20** und dem chiralen Dipeptid **47a** die besten Ergebnisse (Schema 18). Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten



Schema 18. Enantioselektive Addition von Dialkylzink in einer MCR.

waren für alle beschriebenen Beispiele ähnlich hoch und betrugen etwa 99%. Durch weitere Verfeinerung des Liganden konnte dieser für die Alkylierung von Alkynylaldehyden zu chiralen Propargylaminen eingesetzt werden. In diesem Fall erwiesen sich die sterisch anspruchsvolleren Verbindungen **46** und **47b** als am besten geeignet.

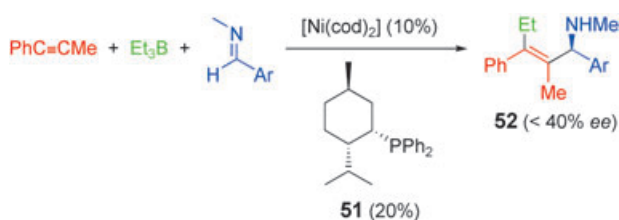
Knochel et al. entwickelten eine vielleicht noch interessantere Synthesemethode für Propargylamine, bei der die Organometallreagentien nicht zuvor hergestellt werden müssen (Schema 19). Nach diesem Verfahren reagierten



Schema 19. Enantioselective Alkinaddition in einer MCR.

verschiedene Aldehyde mit Aminen und 1-Alkinderivaten in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kupfersalzes und des chiralen Liganden Quinap (**49**). Die erreichte Enantioselectivität hing von der Art des Aldehyds ab und war bei Verwendung aliphatischer Aldehyde am besten. Auf der Basis von Kristallstrukturanalysen und dem Vorhandensein eines positiven nichtlinearen Effekts postulierte man eine bimetallische Spezies mit zwei Molekülen Quinap (**49**) als aktiver Startverbindung im Katalysezyklus. Durch weitere Komplexierung mit dem Alkin und Reaktion mit dem in situ gebildeten Aminal entstanden eine Alkynylkupfer-Zwischenstufe und ein Iminderivat. Diese reagierten im letzten Schritt unter Regenerierung des bimetallischen Kupferkomplexes zu den erwarteten Propargylaminen **50**.^[79] Die diastereoselektive Variante dieser MCR mit chiralen Aminen bot keinerlei Vorteile.^[79,80]

Die MCR von 1-Phenylpropin mit Triethylboran und *N*-Methylaryliminen führte in Gegenwart substöchiometrischer Mengen eines Nickelkomplexes und des chiralen Phosphans **51** zu einer Reihe von Allylaminen.^[81] Die Reaktion liefert keine besonders guten Ergebnisse und scheint auf Arylamine sowie das in Schema 20 gezeigte Boran und Alkin beschränkt zu sein, bietet aber immerhin ein erstes Beispiel für die Verwendung anderer Liganden und Komplexe.

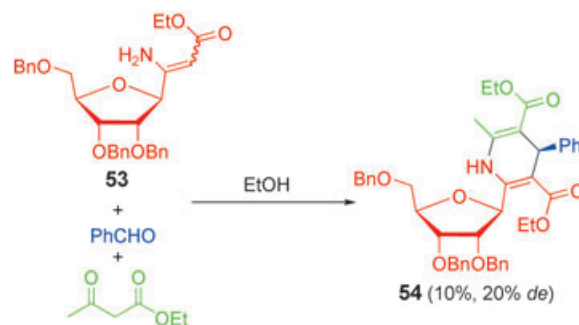


Schema 20. Enantioselective Addition eines Organoborans in einer MCR. cod = Cyclooctadien.

3. Hantzsch-Mehrkomponenten-Reaktion

Eine andere bewährte und seit 1882 bekannte MCR ist die Hantzsch-Reaktion von Enaminen mit Aldehyden und 1,3-Dicarbonylverbindungen zu 1,4-Dihydropyridinen.^[82,83] Eine enantioselective Variante ist bisher noch nicht bekannt, und die Diastereoselektivität der wenigen beschriebenen Beispiele ist nicht hinreichend. Als chirale Ausgangsverbindung kann die 1,3-Dicarbonylverbindung,^[66] das Enamin^[84] oder sogar der Aldehyd verwendet werden.^[85] Vermutlich wegen der bei

Standardverfahren üblichen, drastischen Reaktionsbedingungen ist das Diastereomerenverhältnis aber immer < 20 %, so auch mit dem chiralen Enamin **53** (Schema 21).



Schema 21. Diastereoselektive Hantzsch-MCR.

4. Mehrkomponenten-Reaktionen mit Isocyaniden

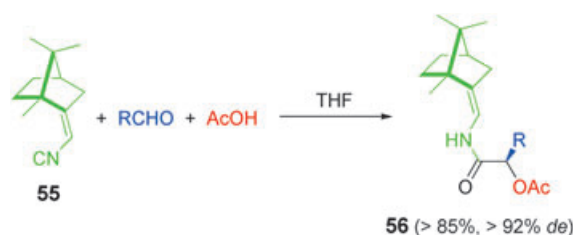
Das moderne Konzept von MCRs ist eng mit der Entwicklung von Isocyanidreaktionen verbunden.^[19] Dennoch gibt es nur wenige enantioselective Reaktionen mit Isocyaniden,^[86] die weitaus meisten Umsetzungen erfolgen nach diastereoselektiven Methoden.

4.1. Passerini-Reaktion

Bei der Passerini-MCR wird ein Aldehyd mit einer Säure und einem Isocyanid zu α -Acyloxycarboxamiden umgesetzt. Mit dieser 1921 erstmals beschriebenen Reaktion wurden chirale Verbindungen diastereoselektiv und enantioselectiv hergestellt.^[87]

4.1.1. Diastereoselektive Methode

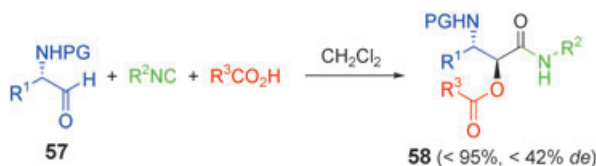
Für die Passerini-Reaktion wurden alle Möglichkeiten für die Wahl eines chiralen Reaktionspartners genutzt. Die Resultate fielen unterschiedlich aus. Ausgezeichnete Ergebnisse wurden bei der Umsetzung eines chiralen Isocyanids, z. B. des Campherderivats **55** (Schema 22), mit aliphatischen Aldehyden erhalten. Die hohe Selektivität dieser Reaktion wurde mit einem Mechanismus erklärt, bei dem der Aldehyd zunächst durch Bildung einer Wasserstoffbrücke mit der Carbonsäure aktiviert wird. Danach erfolgt die nucleophile



Schema 22. Diastereoselektive Passerini-MCR mit einem chiralen Isocyanid.

Addition des Isocyanids an dieses Addukt, an die sich eine intramolekulare Umlagerung zu **56** anschließt.^[88]

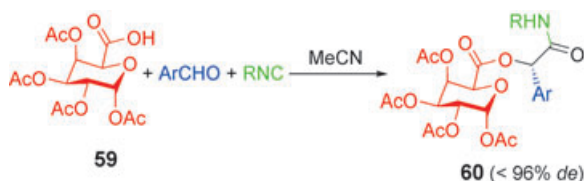
Schlechtere Resultate wurden mit chiralen α -funktionalisierten Aldehyden^[89] erreicht – allerdings lieferte die Umsetzung von chiralem 2-Methylglycidal mit Ethylisocyanacetat und 1-Naphthoesäure mit 56 % *de* den Amidteil des Antibiotikums Azinomycin,^[90] das auch wirksam gegen zahlreiche Tumoren ist.^[91] Die Passerini-Reaktion mit den von natürlichen Aminosäuren abgeleiteten α -Aminoaldehyden **57** wurde umfassend untersucht.^[92] Die Ergebnisse waren unabhängig von den verwendeten Carbonsäuren und Isocyaniden sehr homogen, und die Aldehydseitenkette wirkte sich nur wenig auf die Diastereoselektivität aus (Schema 23).



Schema 23. Diastereoselektive Passerini-MCR mit einem chiralen Aldehyd. PG = Schutzgruppe.

Durch Verwendung eines trägergebundenen Isocyanids und eines chiralen Phenylalaninalderivats eignete sich die Methode zur Festphasensynthese von Oligopeptiden, mit einer allerdings merklich niedrigeren Diastereoselektivität als bei der Reaktion in Lösung.^[93]

Unter den für die Passerini-MCR untersuchten chiralen Säuren erzielte das Galacturonsäurederivat **59** die höchste Diastereoselektivität.^[94] Seine Reaktion mit aromatischen Aldehyden lieferte für aliphatische – auch funktionalisierte – Isocyanide sehr gute Diastereoselektivitäten, wohingegen mit aromatischen Isocyaniden keine Diastereoselektivität beobachtet wurde (Schema 24). Die Verwendung von polymerer

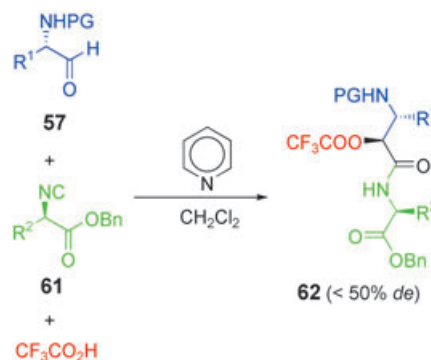


Schema 24. Diastereoselektive Passerini-MCR mit einer chiralen Säure.

Carboxymethylcellulose als chiraler Säure in der Passerini-MCR führte zu transparenten Hydrogelen, die breite Anwendung als Prothesenmaterialien, für Kontaktlinsen und zur kontrollierten Wirkstoff-Freisetzung finden.^[95]

Die Kombination von zwei chiralen Reaktionspartnern wurde ebenfalls untersucht: So wurde die Umsetzung von chiralen natürlichen α -Aminosäuren und α -Aminoaldehyden mit Isocyaniden als Schlüsselschritt der Synthese von Serin-Protease-Inhibitoren eingesetzt.^[96] Die am häufigsten verwendete Kombination von zwei chiralen Reaktionspartnern besteht aus Aldehyden und Isocyaniden. Der Schlüsselschritt in der Synthese von Eurystatin A war die Umsetzung eines

(*S*)-Alaninalderivats mit einem Isocyanid, das durch Wasserabspaltung aus (*S*)-*N*-Formylleucinatester mithilfe von Benzoesäure erhalten worden war.^[97] Die Reaktion gelang zwar in hervorragender Ausbeute, es konnte jedoch keine Diastereoselektivität erzielt werden; beides wurde auf die drastischen Reaktionsbedingungen zurückgeführt. Durch Verwendung von Trifluoressigsäure und Pyridin im Überschuss ließ sich die Diastereoselektivität auf etwa 50 % *de* steigern (Schema 25).^[98] Dieses Verfahren wurde herangezogen, um

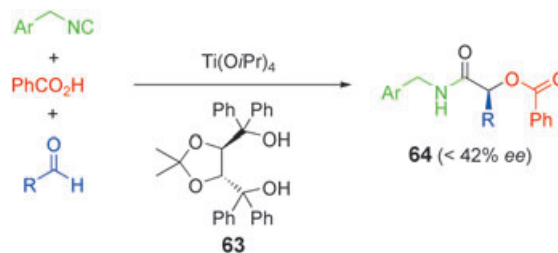


Schema 25. Diastereoselektive Passerini-MCR mit chiralen Aldehyden und Isocyaniden.

Bestatin, einen wirksamen Inhibitor von Amino-peptidasen und Prolyl-Endopeptidasen,^[99] Eurystatin A^[100] und den N10-C17-Baustein von Cyclotheonamiden^[101] ohne Racemisierung an der α -Aminoaldehydeinheit zu synthetisieren. Durch Verwendung chiraler Isocyanide aus Glucosylverbindungen und chiraler Aldehyde konnte die oben erwähnte Stereoselektivität nicht verbessert werden.^[102]

4.1.2. Enantioselektive Methode

Es gibt zwar nur ein Beispiel für die enantioselektive Passerini-MCR,^[103] und ihre Enantioselektivität ist nur mäßig (Schema 26), jedoch dürfte diese Reaktion ein Ansporn für die Suche nach besseren katalytischen Systemen sein. Bei einer Untersuchung von 16 Metallsalzen und 12 chiralen Liganden stellte sich heraus, dass ein Katalysatorsystem aus je einem Äquivalent Titan-tetraisopropylat^[104] und dem Taddol-Liganden **63** die besten Ergebnisse lieferte.^[105] Bei einer Verringerung der Katalysatormenge nahm der Enantiomerenüberschuss von **64** erwartungsgemäß stark ab.



Schema 26. Enantioselektive Passerini-MCR.

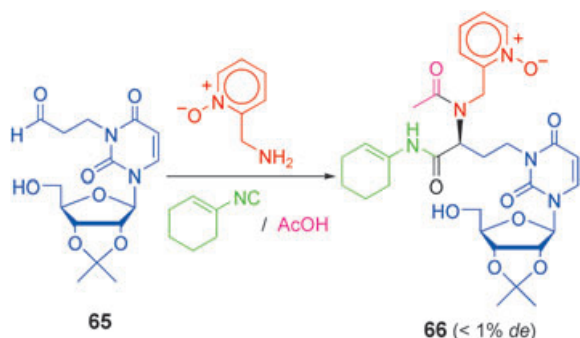
4.2. Ugi-Reaktion

Die 1959 erstmals beschriebene Ugi-MCR ist die am besten untersuchte und am häufigsten verwendete Mehrkomponenten-Reaktion.^[17] Ihr außergewöhnlicher Erfolg beruht unter anderem darauf, dass sie eine stärkere Diversifizierung ermöglicht als andere Verfahren. Zudem kann das chirale Endprodukt zwei Amidbindungen enthalten, was besonders günstig zur Synthese von Peptidmimetika ist.^[24b] Die Ugi-Reaktion wird entsprechend der Zahl ihrer Ausgangsverbindungen in zwei Hauptvarianten unterteilt. Bemerkenswerterweise ist für diese fundamentale Reaktion immer noch kein enantioselektives Verfahren bekannt.

4.2.1. Vierkomponenten-Reaktion

In der Ugi-Vierkomponenten-MCR reagiert eine Carbonylverbindung (gewöhnlich ein Aldehyd) mit einem Amin, einem Isocyanid und einer Carbonsäure (oder auch einem Alkohol) zu α -Aminosäurederivaten. Prinzipiell können zwar alle vier Ausgangsverbindungen chiral sein, aber mit chiralen Isocyaniden wurde keinerlei Diastereoselektivität erzielt. Ein möglicher Reaktionsmechanismus erklärt diesen Befund: Durch Kondensation desamins mit dem Aldehyd und nachfolgende Übertragung eines Protons von der Carbonsäure entsteht zunächst ein protoniertes Iminderivat. Dieses addiert das entstandene Carboxylatanion und bildet eine racemische α -Amino- α -acyloxy-Zwischenstufe. Anschließend substituiert das chirale Isocyanid in einer reinen S_N2 -Reaktion die Acyloxygruppe zu einem Acylimidat, aus dem nach einer irreversiblen Umlagerung schließlich die diastereomeren α -Aminosäurederivate als 1:1-Gemisch hervorgehen.^[88]

Die mit dem chiralen Aldehyd **65** erhaltenen Resultate waren ebenfalls ernüchternd (Schema 27): Das Peptid-modifizierte Nucleosid **66** war zwar leicht zugänglich, es wurde aber keine Stereodiskriminierung beobachtet.^[106]



Schema 27. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einem chiralen Aldehyd.

Auch chirale Säuren lieferten keine besseren Ergebnisse: Die Endprodukte wurden als 1:1-Gemisch der Diastereomere erhalten. Meistens konnte das Substanzgemisch aber durch Flash-Chromatographie oder Umkristallisieren getrennt werden, z.B. bei der Synthese von Piperazin-2-carboxami-

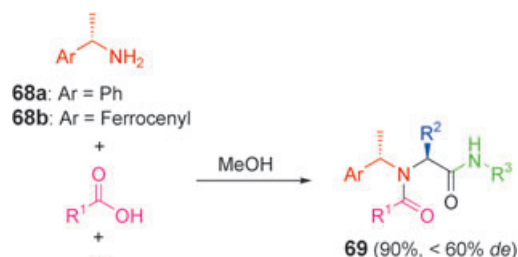
den,^[107] in der chirale Säuren wie Camphan-, Mandel- oder Gulonsäurederivate nicht zu einem Diastereomerenüberschuss führten. Die Umsetzung von α -Aminosäurederivaten als Säurekomponenten ergab unabhängig von Aldehyd, Isocyanid und Seitenkette der Säure die Dipeptide **67** praktisch ohne Diastereoselektivität (Schema 28).^[108] Ähnliche Ergeb-



Schema 28. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einer chiralen Säure. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

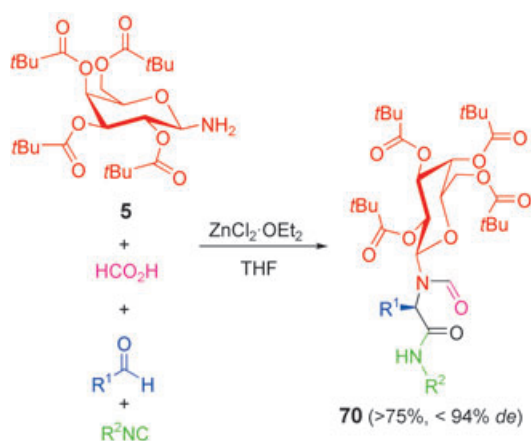
nisse wurden auch mit einer Ammoniaklösung anstelle desamins^[109] oder mit einem trägerfixierten Isocyanid erhalten.^[110] Selbst bei der Reaktion polyfunktionalisierter β -Aminosäurederivate fehlte die Diastereoselektivität.^[111]

Mit chiralen Aminen wurden hingegen bessere Diastereoselektivitäten erzielt: So lieferten die aromatischen Amine **68** praktisch unabhängig von der Art des aromatischen Rests die α -Aminosäurederivate **69** in ausgezeichneter Ausbeute und mit annehmbarer Diastereoselektivität (Schema 29).^[112]



Schema 29. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einem chiralen Arylamin.

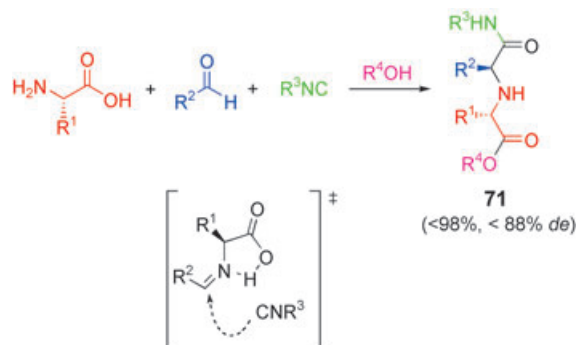
Mit dem Galactosylamin **5** konnten die α -Aminosäurederivate **70** unabhängig von der Art des Aldehyds und des Isocyanids mit ausgezeichneten Resultaten hergestellt werden (Schema 30). Zur Erzielung guter Diastereoselektivitäten sollte die Umsetzung in Gegenwart eines Äquivalents Zinkchlorid durchgeführt werden – diese Lewis-Säure scheint die Konformation des primär gebildeten Galactosylimins durch die Bildung eines Chelats mit dem Stickstoffatom und dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe zu erzwingen. Nachfolgend kann die chirale α -Aminosäure durch eine zweistufige Hydrolyse freigesetzt werden: Zuerst wird die



Schema 30. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einem chiralen Galactosylamin.

N-Formylgruppe mit Chlorwasserstoff in Methanol entfernt, danach wird die *N*-Glycosidbindung durch Zugabe von Wasser gespalten, wobei 90–95 % der entsprechenden *O*-Pivaloylgalactose zurückgewonnen werden. Schließlich liefert die Hydrolyse der Amideinheit mit verdünnter Salzsäure die freie α -Aminosäure.^[113] Das Galactosylamin **5** ließ sich über eine Tetramethylazelaic Säureeinheit mit einem Wang-Harz verknüpfen, sodass die Reaktion unter Festphasenbedingungen durchgeführt werden konnte^[114] – allerdings waren Ausbeute und Diastereoselektivität hierbei niedriger als unter homogenen Bedingungen. Um die abschließende Hydrolyse des Produkts **70** zu erleichtern, wurde 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)phenylisocyanid (R^2NC in Schema 30) verwendet, das ebenfalls hervorragende Ergebnisse lieferte.^[115] Zur Synthese von Aminosäuren mit (*S*)-Konfiguration wurde anstelle von **5** das verwandte 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinosylamin eingesetzt.^[116]

In einer interessanten Variante der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion werden mit einer α -Aminosäure als Aminkomponente und einem Alkohol anstelle der Carbonsäure die 1,1-Iminodicarbonsäurederivate **71** mit guten Diastereoselektivitäten erhalten (Schema 31).^[117] Das neue Chiralitätszentrum hat Kristallstrukturanalysen zufolge die gleiche absolute Konfiguration wie die eingesetzte Aminosäure. Zur Erklärung dieser Stereotopizität wurde ein *Z*-Imin als entscheidende Zwischenstufe postuliert. Bei der nucleophilen Addi-



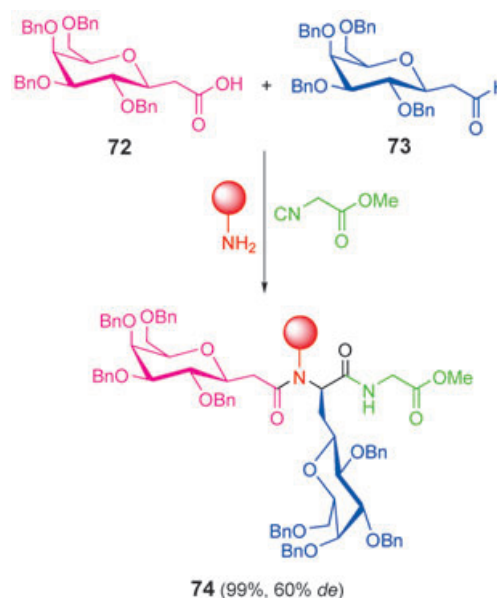
Schema 31. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einer chiralen α -Aminosäure.

tion an die sterisch weniger gehinderte Seite dieser Zwischenstufe entsteht ein cyclisches *O*-Acylamid, das mit dem Alkohol zu **71** reagiert. Bei Verwendung von chlorierten Aldehyden lassen sich mit einem zusätzlichen Schritt Azirinderivate herstellen.^[118]

Bei der Umsetzung mit funktionalisierten aromatischen Aldehyden hatte das neu gebildete Chiralitätszentrum dagegen eine (*R*)-Konfiguration, was den gerade vorgestellten Ergebnissen widerspricht.^[119] Auch für das neue Chiralitätszentrum, das durch die Reaktion mit aliphatischen Alkoxy-carbonylaldehyden entstand, wurde durch Kristallstrukturanalyse eine absolute (*R*)-Konfiguration nachgewiesen; hier wurde der stereochemische Reaktionsverlauf einfach durch einen Wechsel der Imingeometrie von *Z* zu *E* erklärt.^[120] Eine allgemein gültige Interpretation des Mechanismus erfordert offensichtlich noch weitere experimentelle Untersuchungen.

Von den sechs möglichen Kombinationen zweier chiraler Reaktionspartner in dieser MCR wurden vier mit wechselndem Erfolg verwirklicht. In der ersten Variante reagierte ein chirales Isocyanid (ein Phenylalaninderivat) mit einer chiralen Säure (eigentlich ein Dipeptid), Isobutyraldehyd und einem Harz-gebundenen Cinnamylamin nicht-diastereoselektiv zu einem als Mimetikum für eine β -Windung verwendeten Tetrapeptid.^[121]

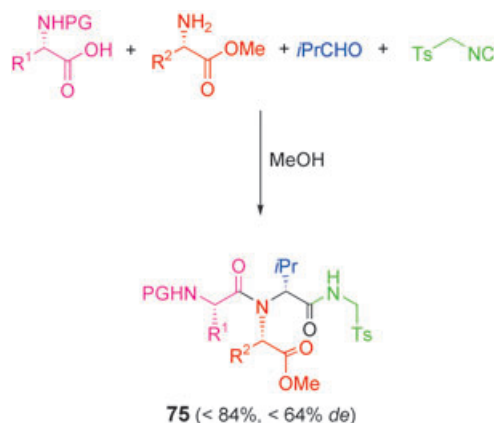
Die Kombination von chiralen Aldehyden und Säuren in der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion wurde zur Synthese von Demethyldysidenin (einer hexachlorierten Aminosäure aus dem Meeresschwamm *Dysidea herbacea*),^[122] Polyoxin mit *N*-methylierten Peptidbindungen^[123] und Nodularin-V (einem cyclischen Pentapeptid, das die Serin-/Threonin-Phosphatase inhibiert)^[124] genutzt, aber die Diastereoselektivität war in allen Fällen nahezu null. Dagegen verlief die kombinatorische Festphasensynthese einer Bibliothek von C-Glycosid-peptidliganden für Kohlenhydratrezeptoren der Zelloberfläche (Schema 32), nahezu unabhängig von der verwendeten



Schema 32. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einer chiralen Säure und einem chiralen Aldehyd.

chiralen Säure des Typs **72**, mit bis zu 60% Diastereoselektivität. Allerdings war für die Höhe der Diastereoselektivität in Verbindungen des Typs **73** die Länge der Kette zwischen der Carbonylgruppe und der heterocyclischen Einheit ausschlaggebend.^[125]

Die Kombination aus chiralen Aminen und Säuren scheint vielversprechender zu sein: So wurden chirale, geschützte α -Aminosäuren und α -Aminoester zur Synthese der Dipeptide **75** mit einer Iminocarboxyeinheit eingesetzt (Schema 33). Dabei hatte die Art des Säurepartners erwar-



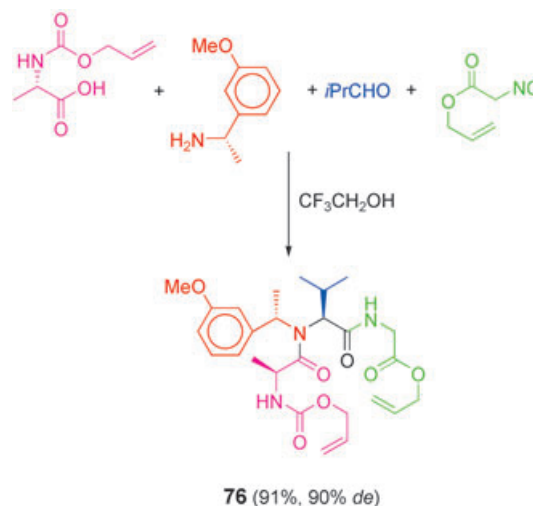
Schema 33. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einer chiralen Säure und einem chiralen Aminoester. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

tungsgemäß keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität, während sich die Seitenkette des Amins stark auswirkte und aliphatische Derivate die besten Ergebnisse lieferten. Die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers war entgegengesetzt zu der des Amins.^[126]

Dieses Verfahren wurde auch als Festphasensynthese unter Verankerung der Aminpartner als Ester an einem TentaGel-Polymer durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurden ähnliche Diastereoselektivitäten erzielt wie in homogener Lösung. Durch die abschließende Abspaltung vom polymeren Träger wurden direkt Diketopiperazine erhalten.^[127] Diese Strategie ermöglichte den Aufbau einer Verbindungsbibliothek, die auch einige hoch selektive Inhibitoren von Matrixmetalloproteasen enthält; diese spielen wiederum besonders bei Krebs und Arthritis eine wichtige Rolle als therapeutische Targets.^[128]

(*S*)-Diaminopropionsäure, die an hydroxymethyliertes Merrifield-Harz gebunden war, und (*R*)-2-Bromalkansäurederivate als chirale Komponenten lieferten die erwarteten Dipeptide mit niedriger Diastereoselektivität (30% *de*). Allerdings ließen sich auf diese Weise rasch Diketopiperazinderivate herstellen, die als potenzielle Mimetika für β -Peptidwindungen Bedeutung haben.^[129]

Die in Schema 34 skizzierte Reaktion verlief mit höherer Diastereoselektivität. Der Temperatur kam hier eine wichtigere Rolle zu als dem Arylamin: Beispielsweise ergab die Reaktion bei Raumtemperatur nur 50% *de*, bei -30°C dagegen 90%. Durch Ringschlussmetathese wurde das Peptid



Schema 34. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einer chiralen Säure und einem chiralen Arylamin.

76 anschließend in ein konformativ starres cyclisches System überführt.^[130]

Die Kombination eines chiralen α -Aminosäurederivats und eines chiralen polyfunktionalisierten Benzylamins mit Acetaldehyd und Phenylisocyanid wurde zum raschen Aufbau des Gerüsts von Ecteinascidin **743** genutzt.^[131] Diese aus Manteltieren (*Tunicata*) isolierte Verbindung ist ein äußerst wirksames Antitumormittel und befindet sich derzeit in klinischen Tests der Phase II.

Die letzte untersuchte Kombination zweier chiraler Reaktionspartner besteht aus einem Aldehyd und einem Amin. Für diese Reaktion wurden Aldehyde mit einem Chiralitätszentrum in α -Stellung verwendet. Mit einem methylsubstituierten Aldehyd (X = Me in Schema 35) wurde ein komplexes Gemisch aus vier Diastereomeren erhalten. Die Wiederholung der Umsetzung mit deuteriertem Methanol, der Amin- und der Säurekomponente lieferte ein Produkt, in dem die α -Position der ursprünglichen Aldehydkomponente deuteriert war; dies lässt darauf schließen, dass vor der Kondensation eine Racemisierung stattfindet. Die Reaktion mit α -Hydroxyaldehyden verlief dagegen ohne Racemisierung zum End-



Schema 35. Diastereoselektive Ugi-Vierkomponenten-Reaktion mit einem chiralen Amin und einem chiralen Aldehyd.

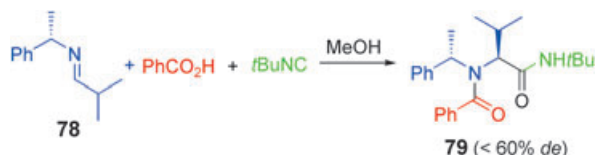
produkt **77**, das in ausgezeichneter Ausbeute, aber mit höchstens 33 % *de* erhalten wurde.^[132] Trotz der niedrigen Diastereoselektivität fand das Verfahren Anwendung in der Synthese des Antibiotikums Furaromycin und seiner Stereoisomeren.^[133]

In der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion wurde nicht nur die Kombination aus zwei, sondern auch aus drei oder vier chiralen Reagentien angewendet. Als chirale Bausteine fungierten per-*O*-benzylierte β -D-Glucosylderivate (z. B. Aldehyde, Amine, Säuren und Isocyanide),^[134] die einen einfachen Zugang zu Glykokonjugat-Bibliotheken ermöglichten.^[135]

4.2.2. Dreikomponenten-Reaktion

Die Ugi-Dreikomponenten-Reaktion ist eine Variante der üblichen Reaktion, bei der ein Reaktionspartner zwei der benötigten funktionellen Gruppen enthalten kann oder die Carbonylgruppe mit dem Amin vor der Zugabe des Isocyanids und der Säure kondensiert wird. Auch wenn die Kondensation zum Imin als Eintopfreaktion und ohne Isolierung des Produkts erfolgen kann, ist diese Variante der Dreikomponenten-Reaktion zuzuordnen. Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, können verschiedene chirale Reaktanten allein oder in Kombination mit anderen eingesetzt werden.

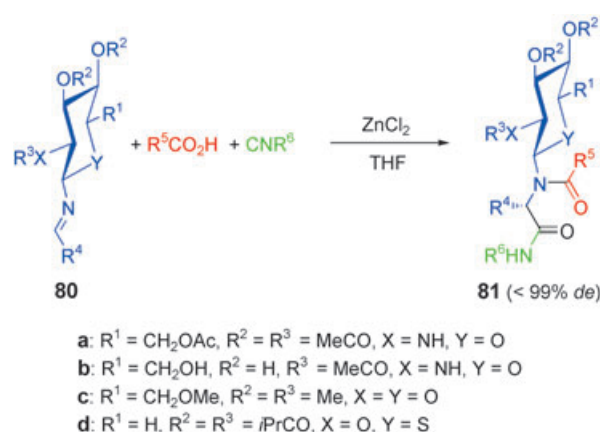
Am weitaus häufigsten wurden chirale Imine verwendet; diese können entweder mithilfe eines chiralen Amins oder eines chiralen Aldehyds hergestellt werden. Zunächst sollen hier die Reaktionen der aus chiralen Aminen erhaltenen chiralen Imine besprochen werden. Eines der ersten Beispiele hierfür ist die Umsetzung des Imins **78**, erhalten durch Kondensation von **68a** mit Isobutyraldehyd, mit *tert*-Butylisocyanid und Benzoesäure (Schema 36). Die Diastereose-



Schema 36. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit einem chiralen Imin (aus einem chiralen Arylamin).

lektivität betrug zwar weniger als 60 % *de*,^[136] aber diese Reaktion initiierte nicht nur die Verwendung anderer chiraler Imine, sondern wurde auch zur mechanistischen Untersuchung dieser Variante eingesetzt; dabei bestätigte sich der für die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion angenommene Mechanismus (siehe Abschnitt 4.2.1). Die Reaktion wurde zur Einführung von α -Trifluormethyl- α -aminosäurederivaten in ein Peptid genutzt, indem Benzoesäure einfach durch die entsprechende α -Trifluormethyl- α -aminosäure ersetzt wurde.^[136c] Die Verwendung verschiedener chiraler 1-Ferrocenylalkylamine zur Bildung der Imine verbesserte die Diastereoselektivität entscheidend (bis zu 98 % *de*).^[137]

Die Verwendung der acetylierten Glucopyranosylimine **80** (Reihe **a** in Schema 37) löste das Problem schlechter Diastereoselektivitäten und mangelnder Stabilitäten, besonders der Ferrocenderivate. Ihre Reaktion mit Isocyaniden



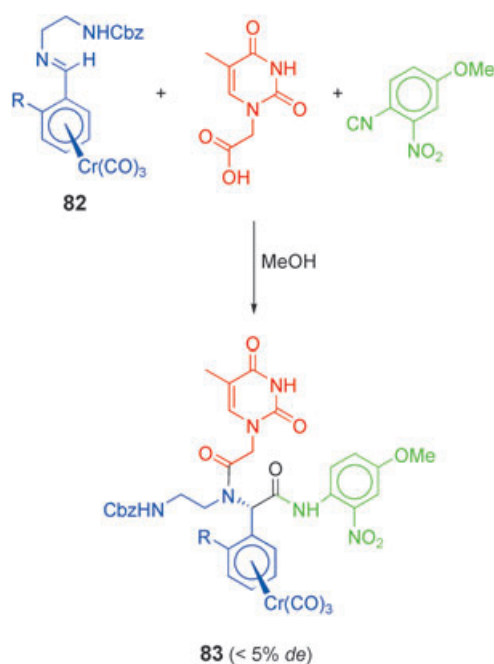
Schema 37. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit chiralen Iminen (aus chiralen 1-Aminozuckern).

und Säuren lieferte die Glycopeptide **81** hoch diastereoselektiv und in ausgezeichneten Ausbeuten. Die hohe Diastereoselektivität wurde auf die Bildung eines Komplexes des Zinkions mit dem Stickstoffatom der Imingruppe und dem Carbonylsauerstoffatom der Acetamidgruppe ($R^3 = \text{MeCO}$) zurückgeführt,^[138] der einen nucleophilen Angriff von der Rückseite erzwingt. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden weitere Kohlenhydratderivate untersucht, wobei sich herausstellte, dass eine Carbonylgruppe an Position 3 erheblich zur Diastereoselektivität beiträgt (Reihe **b** in Schema 37); allerdings führte die Umsetzung der peralkylierten Verbindung **c** zu ebenso guten Resultaten wie die der anderen Derivate.^[139] Das Thiopyranosylimin **80** (Reihe **d** in Schema 37) wurde gewählt, um die Kohlenhydrateinheit im Produkt **81** besser von der gebildeten α -Aminosäure abspalten zu können. Dies gelang durch die Reaktion mit verdünnter Trifluoressigsäurelösung in Methanol in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat.^[140]

Die Umsetzung der aus chiralen Aldehyden erhaltenen chiralen Imine verläuft in Bezug auf die Diastereoselektivität weniger effizient. Ein Beispiel für diese Variante ist die Verwendung von chiralen Chromtricarbyliminderivaten (**82**) als Ausgangsverbindungen zur Synthese der Chrommarkierten Thyminpeptid-Nucleinsäuremonomere **83** (Schema 38).^[141] Übergangsmetallorganische Komplexe sind als Biomarker von Interesse wegen ihrer leichten Nachweisbarkeit (selbst bei sehr niedrigen Konzentrationen), ihrer Stabilität unter physiologischen Bedingungen und ihrer Inertheit in Bezug auf die native Struktur von Proteinen und Nucleinsäuren.^[142]

Dieselbe Strategie wurde auch bei der kombinatorischen Synthese von Aminoglycosid-Antibiotika mit der Neamineinheit genutzt. Diese Verbindungsklasse hemmt die Wechselwirkung zwischen dem viralen Transaktivatorprotein Rev des Typ-1-HI-Virus und der gesamten RNA-Targetsequenz und könnte daher zur Behandlung von AIDS eingesetzt werden.^[143]

Die Ergebnisse der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion lassen erwarten, dass bei der Reaktion von Iminen mit Isocyaniden und chiralen Säuren annähernd ein 1:1-Gemisch der beiden möglichen Diastereomere entsteht. Dementspre-

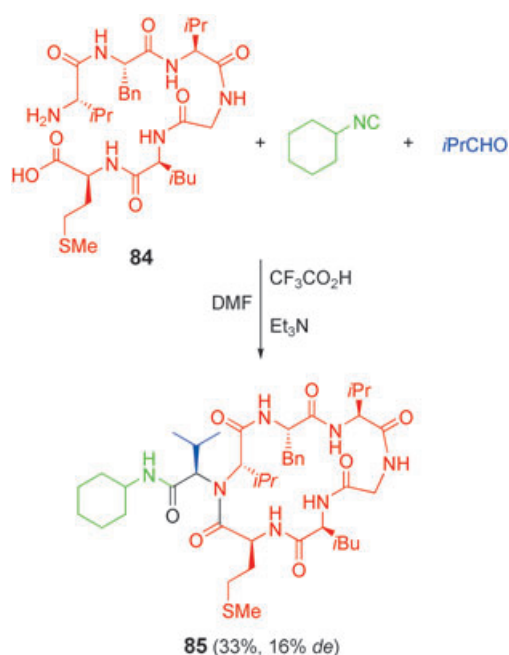


Schema 38. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit chiralen Iminen (aus einem chiralen Aldehyd). Cbz = Benzyloxycarbonyl.

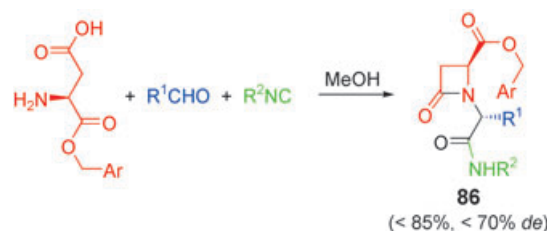
chend konnte selbst bei der Umsetzung von Hydrazonen anstelle von Iminen keine Diastereoselektivität nachgewiesen werden.^[144] Dennoch wurden nach dieser Methode Eledoisin-Analoga synthetisiert; diese Polypeptide sind stabil gegen den Abbau durch α -Chymotrypsin und wirken blutdrucksenkend. Außerdem wurde das Verfahren in der kombinatorischen Synthese von Aspergillamiden und ihren Analoga verwendet, von denen einige hohe Aktivität gegen Gram-positive Bakterien und gegen Pilze der Gattung *Candida* aufweisen.^[145] Mit chiralen alkylierten Hydroxybernsteinsäuren wurden durch die Ugi-Dreikomponenten-Reaktion Peptidderivate erhalten,^[146] die interessante Eigenschaften als Inhibitoren von Matrixmetalloproteasen haben und daher potenzielle Wirkstoffe gegen bestimmte Erkrankungen wie Arthritis und Krebs sind.^[128]

Wie bereits erwähnt, kommen für die Ugi-Dreikomponenten-Reaktion außer der Umsetzung eines Imins auch andere Möglichkeiten in Betracht, z. B. die Umsetzung einer chiralen Verbindung, die sowohl die Amino- als auch die Säuregruppe enthält. Diese Variante wurde zur Cyclisierung des Hexapeptids **84** mit Isobutyraldehyd und Cyclohexylisocyanid zum Makrocyclus **85** genutzt (Schema 39). Die Diastereoselektivität war zwar sehr schlecht, aber die beiden Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt und isoliert werden. Leider wirkte entgegen den Erwartungen keines von beiden auf das kardiovaskuläre System.^[147]

Eine andere Verbindung mit benachbarten funktionellen Gruppen ist α -Benzylaspartat, dessen MCR die allgemein zu den Antibiotika zählenden β -Lactame **86** lieferte (Schema 40). Dabei wurden je nach verwendetem Aldehyd und Isocyanid unterschiedliche Diastereoselektivitäten erhalten.^[148]



Schema 39. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit einem chiralen Peptid.

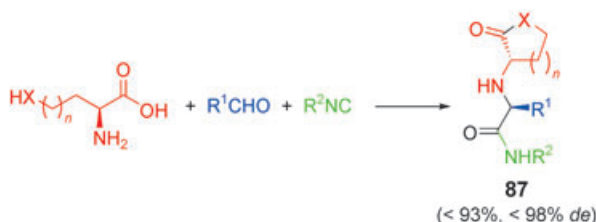


Schema 40. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit einer chiralen β -Aminosäure.

Mit (*S*)-3-Amino-2-hydroxypropionsäure (Isoserin) als β -Aminosäure ergab die Reaktion das entsprechende Hydroxy- β -lactam dagegen nur als 1:1-Gemisch der Diastereomere. Dessen ungeachtet wurde die Methode zur Totalsynthese von Nocardicin verwendet, einem der ersten monocyclischen β -Lactamderivate mit potenziell nützlicher antibakterieller Wirkung.^[149]

Eine interessante Variante der allgemeinen Reaktion in Schema 40 wird bei Verwendung von α -Aminosäuren mit einer zusätzlichen funktionellen Gruppe erhalten, da im Anschluss an die Ugi-Dreikomponenten-Reaktion eine Cyclisierung stattfindet. So führte die Umsetzung von Homoserin (Schema 41, X = O, $n = 1$) in ausgezeichneten Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten zu den entsprechenden Lactonen **87**.^[150] Die Anwendung der Reaktion auf Lysin (Schema 41, X = NH, $n = 3$) liefert die zugehörigen ϵ -Lactame **87**.^[151]

Anstelle von α -Aminosäuren mit einer zusätzlichen funktionellen Gruppe zur Cyclisierung der Zwischenstufe wurde auch ein Hydroxy-funktionalisierter Glycoaldehyd verwendet und zu cyclischen Morpholin-2-on-5-carboxamiden umge-

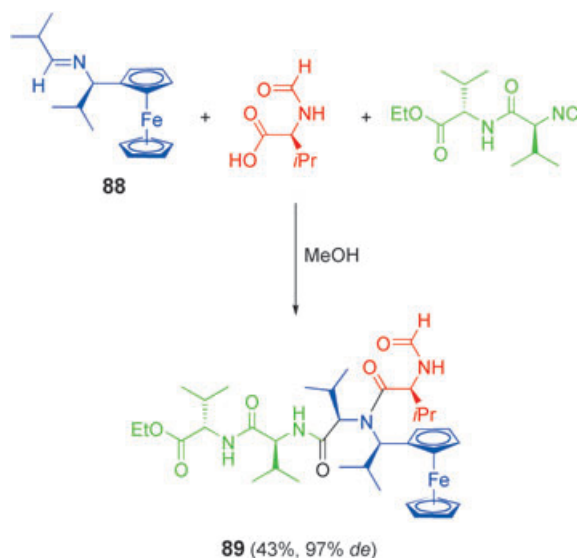


Schema 41. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit chiralen α -Aminosäuren.

setzt.^[152] Die Diastereoselektivität hing hierbei nicht nur von der verwendeten Aminosäure, sondern auch vom Isocyanid ab; der Diastereomerenüberschuss betrug nicht mehr als 62% *de*.

Wie die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion wurde auch die Dreikomponenten-Variante nicht nur mit einer einzigen chiralen Verbindung, sondern auch mit zwei oder drei chiralen Reaktanten durchgeführt: Die Umsetzung des chiralen Imins (3*S*)-(4-Cyanophenoxy)-4,5-dihydropyrrol mit einem Isocyanid, das durch Formylierung/Dehydratisierung von Isoleucinmethylester mit Benzoesäure erhalten worden war, lieferte das erwartete Prolin-Isoleucin-Dipeptid mit nur mäßiger Diastereoselektivität^[153] – allerdings konnte das Diastereomerenmischungs säulenchromatographisch getrennt werden. Die Produkte wurden bei der Synthese von mehreren 14-gliedrigen Cyclopeptidalkaloiden aus der Amphibin-B-Familie verwendet.

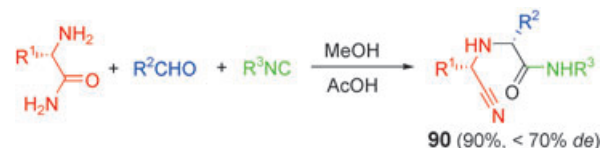
Schema 42 zeigt ein Beispiel für die Verwendung von drei chiralen Reaktionspartnern. Die Reaktion des chiralen Ferrocenylamins **88** mit *N*-Formylvalin und einem durch Formylierung/Dehydratisierung des Dipeptids Divalin erhaltenen Isocyanid führte in annehmbarer Ausbeute, aber mit hervorragender Diastereoselektivität zum erwarteten Tetrapeptid.^[154]



Schema 42. Diastereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion mit drei chiralen Reaktionspartnern.

4.3. Synthese von chiralen α -Aminonitrilen

Überraschenderweise führte die Reaktion eines Isocyanids mit einem Aldehyd, einer Carbonsäure und einem chiralen α -Aminosäureamid als Aminäquivalent anstelle des bereits gezeigten Esters nicht zum erwarteten Produkt der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion, sondern zum entsprechenden Aminonitril **90** (Schema 43). Der Mechanismus,

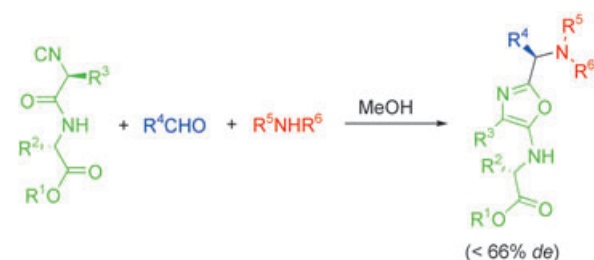


Schema 43. Diastereoselektive Synthese von α -Aminonitrilen.

nach dem die unerwarteten Verbindungen **90** entstehen, folgt teilweise dem bereits beschriebenen Reaktionsweg für die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion. In beiden Fällen reagiert zunächst das Amin mit dem Aldehyd zum Imin, an das diastereoselektiv das Isocyanid addiert. Anschließend verläuft die Reaktion aber nach einem anderen Mechanismus: Anstelle eines externen Angriffs durch das Carbonsäurederivat erfolgt der Angriff durch die Amideinheit, wodurch eine sechsgliedrige cyclische Anhydridzwischenstufe entsteht, die isomerisiert und schließlich das Nitril **90** mit zufrieden stellender Diastereoselektivität liefert.^[155]

4.4. Synthese von chiralen Oxazolderivaten

Kürzlich wurde über eine neue AMCR berichtet, mit der aus Isocyanid-, Amin- und Aldehydderivaten Oxazole synthetisiert werden können.^[156] Auch wenn die Diastereoselektivität eher moderat ist (Schema 44),^[157] verfügt die Reaktion über ein beträchtliches Potenzial, denn die Oxazole lassen sich je nach verwendetem Amin leicht in andere, interessantere Verbindungen wie Pyrrolo[3,4-*b*]pyridin und Macrocyclopeptide überführen.



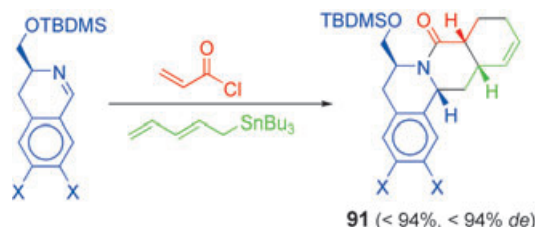
Schema 44. Diastereoselektive Synthese von Oxazolen.

5. Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis von Cycloadditionen

Es gibt mehrere Beispiele für AMCRs, bei denen mindestens einer der sukzessiven Reaktionsschritte eine Cycloaddition ist, auch wenn dies von den Autoren gewöhnlich nicht betont wird.

5.1. Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis von Diels-Alder-Reaktionen

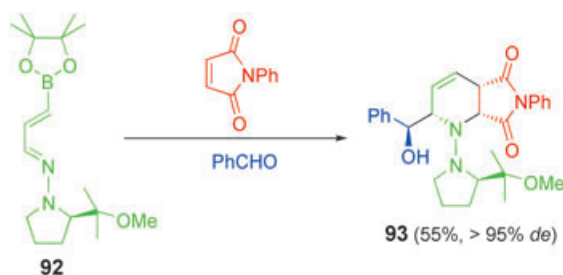
Die Synthese von tetracyclischen Protoberberin-Alkaloiden veranschaulicht als erstes Beispiel die Möglichkeiten einer Mehrkomponenten-Diels-Alder-Reaktion.^[158] Durch Dreikomponenten-Kupplung eines chiralen 3,4-Dihydroisochinolinderivats mit einem 2,4-Pentadienylzinn-Reagens und Acryloylchlorid wurden die bicycloanellierten Produkte **91** erhalten (Schema 45). Die Diastereoselektivität der Reaktion



Schema 45. Diastereoselektive MCR auf der Basis einer Diels-Alder-Reaktion.

lässt darauf schließen, dass der nucleophile Angriff der Zinnverbindung auf das *N*-Acyliminiumsalz (Reissert-Henze-Reaktion, siehe Abschnitt 2.1.2) bevorzugt aus axialer Richtung und damit in *anti*-Position zum sperrigen TBDMS-OCH₂-Rest erfolgt. Die so erhaltene Zwischenstufe unterliegt danach einer normalen Diels-Alder-Cyclisierung zum Endprodukt **91**.^[159] Außer mit den in Schema 45 gezeigten Reaktionspartnern gelang die Umsetzung auch mit einem Allylzinn-Reagens und 2,4-Pentadienoylchlorid. Auf diese Weise konnte nach der abschließenden Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf das Alkaloid Pseudoberberin erhalten werden.

Außer den typischen Diels-Alder-Reaktionen wurden auch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen als asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen geführt. Beispielsweise wurde für die Synthese von polysubstituierten Piperidinen eine MCR auf der Basis einer Aza-Diels-Alder-Reaktion beschrieben. Die Umsetzung des Imins **92** mit *N*-Phenylmaleimid und Benzaldehyd ergab das Piperidinderivat **93** in mäßiger Ausbeute, aber mit sehr guter Diastereoselektivität (Schema 46).^[160] Die Reaktion verläuft vermutlich zunächst über eine [4+2]-Cycloaddition des Diens **92** mit dem Maleimid, die zu der erwarteten *endo*-Zwischenstufe führt; im



Schema 46. Diastereoselektive MCR auf der Basis einer Aza-Diels-Alder-Reaktion.

Anschluss daran erfolgt der Allylierungsschritt.^[161] Die Topizität dieses letzten Schritts lässt sich mit dem bei Allylborationen üblichen, cyclischen sesselförmigen Übergangszustand erklären, der durch Koordinierung des Aldehyds in *anti*-Stellung zu der axial orientierten Boronylgruppe an der *endo*-Seite des Piperidinrings gebildet wird.

Eine andere interessante AMCR ist in Schema 47 skizziert. Die durch Ytterbiumtriflat oder Trifluormethansulfonimid katalysierte Reaktion von elektronenreichen Dien



Schema 47. Diastereoselektive MCR auf der Basis einer Thia-Diels-Alder-Reaktion.

wie **94** mit Silylenolethern (oder Allylsilanderivaten) und einem Überschuss SO₂ führte zu den Sulfonaten **95**, die anschließend in einer Eintopfreaktion durch Zugabe einer Fluoridquelle und von Methyljodid als Methylsulfonderivate abgefangen wurden.^[162] Dabei hing die erzielte Diastereoselektivität stark von der Art der Arylgruppe am Dien ab; die besten Ergebnisse lieferte **94**. Die absolute Konfiguration der Methylsulfon-Endprodukte wurde anschließend durch Kristallstrukturanalyse bestimmt. Der stereochemische Verlauf der Reaktion spricht für einen Mechanismus, bei dem zuerst eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion des Katalysator-aktivierten SO₂ mit dem *s-cis*-Konformer des 1,3-Diens erfolgt, welche die C-H-Bindung des Chiralitätszentrums in die Ebene der Dieneinheit bringt. In diesem Konformer sind die A^{1,2}-Allylspannung und *gauche*-Wechselwirkungen am geringsten. Das durch die Diels-Alder-Reaktion erhaltene Sulfinderivat wird mit dem sauren Promotor in ein zwitterionisches Oxacarbeniumderivat überführt, das sofort mit dem Silylenolether diastereoselektiv zum Sulfonat **95** reagiert.

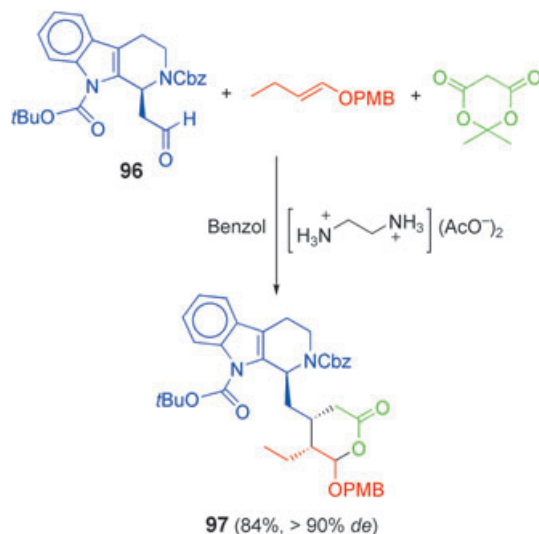
5.2. Asymmetrische Tietze-Mehrkomponenten-Reaktion

Die Knoevenagel-Diels-Alder-Dominoreaktion ist als Tietze-Mehrkomponenten-Reaktion bekannt. Die erste asymmetrische Synthese nach dieser Methode war diastereoselektiv, inzwischen wurden aber auch enantioselektive Verfahren beschrieben.

5.2.1. Diastereoselektive Methode

Die Tietze-MCR hat zur Herstellung von biologisch aktiven Naturstoffen und synthetischen Wirkstoffen breite Anwendung gefunden.^[163] So reagierte der chirale Aldehyd **96** mit Meldrum-Säure und 4-Methoxybenzyl-1-butenylether

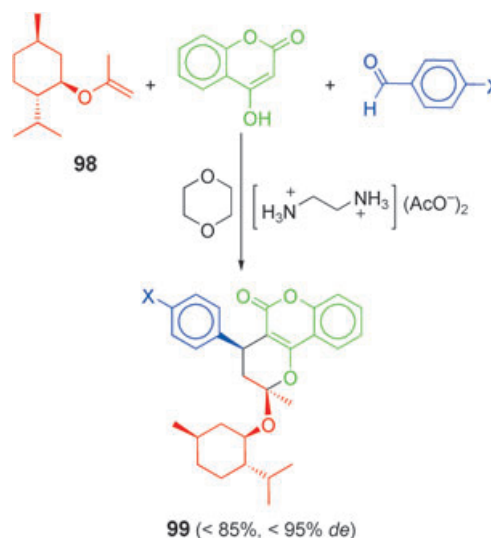
(*Z/E* = 1:1) unter Ethylendiammoniumdiacetat-Katalyse in Benzol zum Produkt **97** (Schema 48). Die anschließende Methanolyse führte unter Abspaltung aller N-Schutzgruppen und Demaskierung des Aldehyds zum entsprechenden Me-



Schema 48. Diastereoselektive Tietze-MCR mit einem chiralen Aldehyd. PMB = 4-Methoxybenzyl.

thylester. Durch abschließende reduktive Aminierung wurde das Alkaloid Hirsutin erhalten, das eine starke Inhibitorwirkung gegen das Influenza-A-Virus aufweist und etwa zwölfmal wirksamer ist als das klinisch verwendete Ribavirin. Auf die gleiche Weise entsteht aus dem Enantiomer *ent*-**96** das Alkaloid Dihydrocorynanthein.^[164] Die hohe Diastereoselektivität bezieht sich auf die beiden neuen, nichtfunktionalisierten Chiralitätszentren. Das Stereozentrum der maskierten Carbonylgruppe liegt hingegen ungefähr als 1:1-Gemisch der Diastereomere vor, was für die Synthese jedoch ohne Belang ist, da es durch die abschließende Methanolyse entfernt wird. Der Reaktionsmechanismus verläuft vermutlich über eine Knoevenagel-Reaktion der Meldrum-Säure mit dem Aldehyd zur entsprechenden α,β -ungesättigten Verbindung, die dann eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingeht. Durch Eliminierung von CO_2 und Aceton wird schließlich das Lacton **97** gebildet. Die in Schema 48 gezeigte Tietze-MCR war auch ein Schlüsselschritt bei der Synthese des Ipecacua-Alkaloids Emetin, wobei aber anstelle des 1*H*-Pyrido[3,4-*b*]indolderivats **96** der entsprechende Aldehyd mit 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolineinheit eingesetzt wurde.^[165]

Als chiraler Reaktant kann nicht nur der Aldehyd, sondern auch das Alken fungieren (Schema 49). Diese Strategie wurde bei der Synthese von Warfarin verwirklicht, das wegen seiner ausgezeichneten Wirksamkeit und guten pharmakokinetischen Eigenschaften das wichtigste Antikoagulans auf Cumarinbasis ist. Es ist zwar als racemisches Natriumsalz im Handel, aber die gerinnungshemmende Wirkung des *S*-Enantiomers ist sechsmal höher als die des *R*-Enantiomers. Das chirale Alken **98** reagierte mit 4-Hydroxycumarin und Benzaldehyd in guter Ausbeute und mit 76% *de* zum Ketal **99** (*X* = H),^[166] dessen Hydrolyse das entsprechende

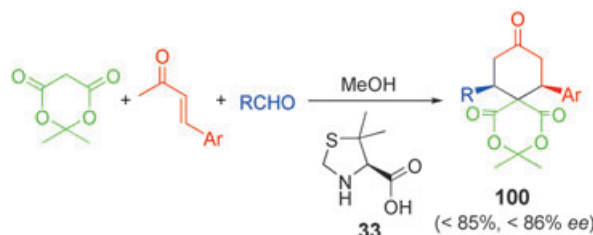


Schema 49. Diastereoselektive Tietze-MCR mit einem chiralen Alken.

Methylketon (Warfarin) lieferte. Mit anderen 4-substituierten Benzaldehyden war die Diastereoselektivität der Reaktion sogar noch höher (bis zu 95% *de*).

5.2.2. Enantioselektive Methode

Die enantioselektive Tietze-MCR ist erst vor kurzem beschrieben worden.^[167] Die Reaktion verläuft nach dem klassischen Mechanismus, d. h., die Meldrum-Säure reagiert mit dem Aldehyd zum entsprechenden Alkylidenderivat, das im zweiten Schritt mit dem Enol eines Methylketons eine Diels-Alder-Reaktion eingeht. Von 18 untersuchten chiralen Pyrrolidinderivaten erwies sich **33** als der beste Katalysator. Die Untersuchung von Lösungsmittelleffekten ergab in aprotischen unpolaren Solventien zwar gute Enantioselektivitäten, aber sehr niedrige Ausbeuten, während in protischen Lösungsmitteln die Ausbeuten und die Enantioselektivitäten höher waren (Schema 50). Offenbar verlaufen die Knoevenagel-Reaktion, die Bildung des Enamins aus dem chiralen Katalysator **33** und dem Keton sowie die abschließende Diels-Alder-Reaktion in protischen Solventien schneller, vermutlich zurückzuführen auf die höhere Stabilisierung der geladenen Zwischenstufen und einen leichteren Protonentransfer. Die Reaktion wurde auch auf andere 1,3-Dicarbonylverbindungen wie 1,3-Indandion angewendet, das mit der natürlichen Aminosäure Prolin (**31**) als Katalysator die besten Ergebnisse lieferte.^[168]



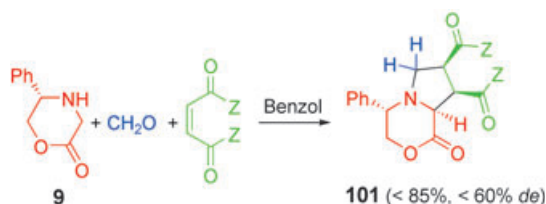
Schema 50. Enantioselektive Tietze-MCR.

5.3. Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis von 1,3-dipolaren Cycloadditionen

Die klassische 1,3-dipolare Cycloaddition hat sich als eine vielseitige Synthesemethode in der Organischen Chemie erwiesen: In nur einem Syntheseschritt lassen sich auf diese Weise bis zu vier Chiralitätszentren mit hoher Stereoselektivität einführen.^[169] Bei dieser Reaktion entstehen üblicherweise heterocyclische Verbindungen, die wichtige Zwischenstufen bei der Synthese von Naturstoffen wie Alkaloiden oder Aminosäuren sind. Auch wenn eine Mehrkomponenten-Strategie für diese Reaktion nicht so verbreitet ist, gibt es für die beiden folgenden Methoden mehrere Beispiele.

5.3.1. Diastereoselektive Methode

Der diastereoselektive Ansatz, d. h. die Verwendung eines chiralen Reaktionspartners, wurde in der 1,3-dipolaren Mehrkomponenten-Reaktion am häufigsten genutzt. Typisch ist die Umsetzung eines chiralen Amins mit einem Aldehyd zum chiralen stabilisierten Azomethin-Ylid, das in situ mit einem Alken- oder Alkin-Dipolarophil reagiert. Das erste Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die Umsetzung des heterocyclischen Amins **9**,^[170] das thermisch mit Paraformaldehyd und elektronenarmen Alkenen wie Fumarsäure-, Maleinsäure- und Maleimiderivaten zu den bicyclischen Verbindungen **101** reagiert (Schema 51). Bei dieser Reaktion werden drei



Schema 51. Diastereoselektive 1,3-dipolare MCR mit dem Amin **9**.

neue Chiralitätszentren eingeführt, das Chiralitätszentrum in der Heterocycleneinheit entsteht sogar vollständig kontrolliert. Die trotzdem nur mäßige Diastereoselektivität der Reaktion ist eine Folge des *exo*- und *endo*-Angriffs durch das Alken. Ein Lewis-Säure-Katalysator erhöhte zwar die Ausbeute, aber die Diastereoselektivität blieb niedrig.

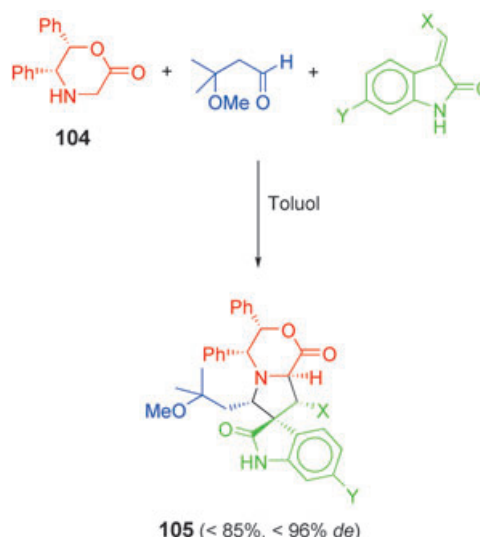
Bei der Verwendung symmetrischer Alkine kann im Produkt nicht zwischen einem *exo*- und einem *endo*-Angriff unterschieden werden, und dementsprechend wurde in diesem Fall nur ein Diastereomer des Typs **103** isoliert (Schema 52). Mit unsymmetrischen Alkenen hängt die Re-



Schema 52. Diastereoselektive 1,3-dipolare MCR mit den Aminen **102**.

giochemie im Cycloadditionsschritt stark vom verwendeten Alken ab, und die Ausbeute ist niedriger als mit symmetrischen doppelt aktivierten Alkenen. Außer mit Formaldehyd lässt sich die Reaktion auch mit anderen Aldehyden durchführen, wobei aber die Einführung eines weiteren Chiralitätszentrums im Endprodukt mit einer Abnahme der Diastereoselektivität verbunden ist. Die Konfiguration des Hauptdiastereomers lässt sich folgendermaßen erklären: Das *E*-Ylid wird durch einen *endo*-Angriff des Dipolarophils an die sterisch weniger gehinderte Seite des Templates **9** abgefangen, was den Angriff *anti* zur Phenyl-substituierten Seite impliziert. Der Anwendungsbereich der Reaktion wurde auch auf die heterocyclischen Amine **102** ausgedehnt, die sich nicht von Glycin, sondern von anderen α -Aminosäuren ableiten (Schema 52). Ähnlich wie bei dem Glycinderivat **9** hing die Diastereoselektivität vom Angriff des Dipolarophils auf das Ylid ab, wobei die Konfiguration des Chiralitätszentrums in der Heterocycleneinheit strikt gewahrt blieb.^[171] Die Umsetzung mit Alkinderivaten lieferte nur ein Diastereomer.

Das verwandte Amin **104** wurde erfolgreich in mehreren 1,3-dipolaren MCRs eingesetzt.^[172] Seine Umsetzung mit 3-Methoxy-3-methylbutanal und verschiedenen Indolylden führte in ausgezeichneter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität zu den Produkten **105** (Schema 53). Neben-

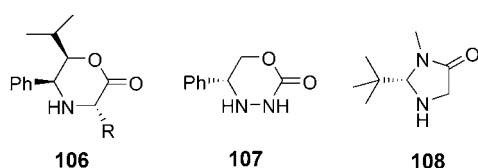


Schema 53. Bei der Synthese von (–)-Spirotryprostatin A und B verwendete diastereoselektive 1,3-dipolare MCR.

produkte entstanden durch Eliminierung von Methanol und durch eine andere Regiochemie, das entsprechende Regioisomer wurde aber nur in kleinen Mengen erhalten. Die Reaktion war eine wichtige asymmetrische Stufe in der Synthese der (–)-Spirotryprostatine A und B, die einer vielversprechenden Klasse von Mitosehemmern angehören, welche die Aggregation von Mikrotubuli und damit die Progression bestimmter Säugetierzelllinien inhibieren. Die in Schema 53 angegebene Diastereoselektivität ist zwar hervorragend, sie sinkt aber bei der Umsetzung von weniger komplizierten Dipolarophilen wie Maleinsäurederivaten

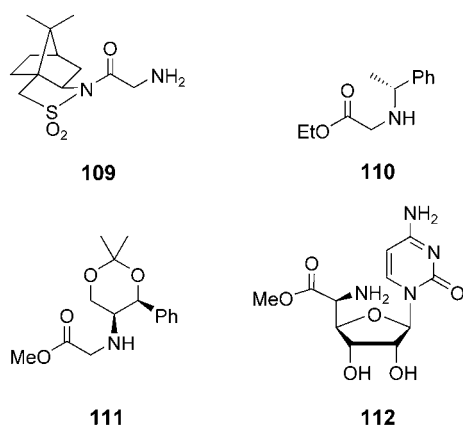
stark und kann je nach Art des Aldehyds nahezu null betragen.

Ähnliche Ergebnisse wie bei den Morpholinonen **102** und **104** wurden auch bei den Reaktionen des Morpholin-2-ons **106** mit Paraformaldehyd und Dipolarophilen erhalten.^[173]



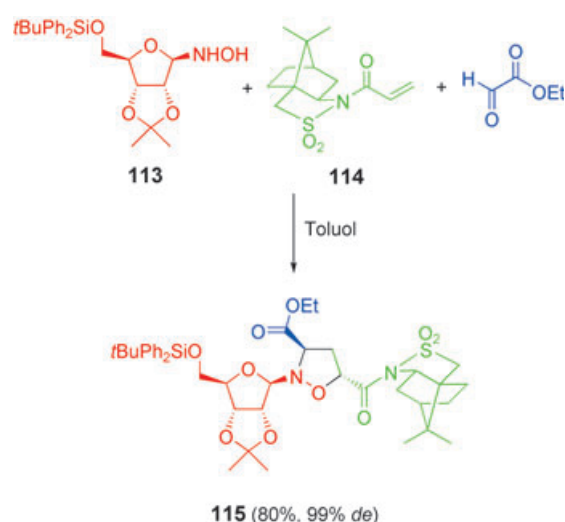
Die Umsetzung mit unsymmetrisch substituierten Dipolarophilen wie Acetylen-carbonsäureethylester lieferte nur ein Regioisomer, in Einklang mit den Werten für die Koeffizienten der Grenzorbitale in dem stabilisierten Ylid und dem Dipolarophil. Analoge Mehrkomponenten-1,3-Cycloadditionen mit dem cyclischen Carbazat **107**^[174] oder dem Imidazolidin-4-on **108**^[175] führten im Allgemeinen zu ähnlichen Ergebnissen. Ausgezeichnete stereochemische Resultate (bis 97% *de*) lieferte die Umsetzung des Amins **107** mit Arylcarbaldehyden.

Als chirale Reaktionspartner in 1,3-dipolaren Mehrkomponenten-Cycloadditionen fungierten zudem Amine, deren Stickstoffatom nicht in einen Heterocyclus eingebunden ist, darunter die Verbindungen **109**,^[176] **110**,^[177] **111**^[178] und **112**.^[179]



Sie lieferten mit Arylcarbaldehyden oder Glyoxalaten in gewöhnlich guten Ausbeuten die erwarteten Prolinderivate. Die Diastereoselektivitäten hingen von der Art des Aldehyds und des Dipolarophils ab und waren im Allgemeinen niedriger als die mit cyclischen Aminen erhaltenen.

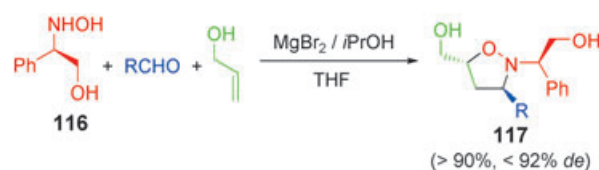
Außer mit Aminen wurden 1,3-dipolare Mehrkomponenten-Cycloadditionen auch mit Hydroxylaminen durchgeführt. So wurden mit dem Hydroxylaminderivat **113** von D-Ribofuranose als Templat durch 1,3-Cycloaddition mit Glyoxalaten und Dipolarophilen wie Vinylacetat die entsprechenden Ausgangsverbindungen für die Synthese von *N,O*-Nucleosiden erhalten.^[180] Die sehr schlechte Diastereoselektivität verbesserte sich bei Verwendung des chiralen Dipolarophils **114** deutlich (Schema 54). Seine Reaktion führte mit ausgezeichnetem Ergebnis zu **115**, einer wichtigen Zwischenstufe in



Schema 54. Diastereoselektive 1,3-dipolare MCR mit einem chiralen Hydroxylamin und einem chiralen Dipolarophil.

der Synthese von 4-Hydroxypyroglutaminsäure-Derivaten.^[181]

Vor kurzem wurde das einfache Hydroxylamin **116** als hervorragender Reaktionspartner in der 1,3-Cycloaddition eingeführt (Schema 55). Seine Umsetzung mit Aldehyden



Schema 55. Diastereoselektive 1,3-dipolare MCR mit einem chiralen Hydroxylamin.

und Allylalkohol verlief mit ausgezeichneten Resultaten zu den Isoxazolidinen **117**,^[182] wobei die Verwendung von wasserfreiem MgBr_2 die Diastereoselektivität erheblich verbesserte. Dies wurde mit der Bildung eines Magnesiumkomplexes erklärt, in dem der Allylalkohol und das in situ entstandene Nitron über ihre Sauerstoffatome koordiniert sind. Durch Zugabe von 2-Propanol als Additiv konnte die Diastereoselektivität weiter erhöht werden.

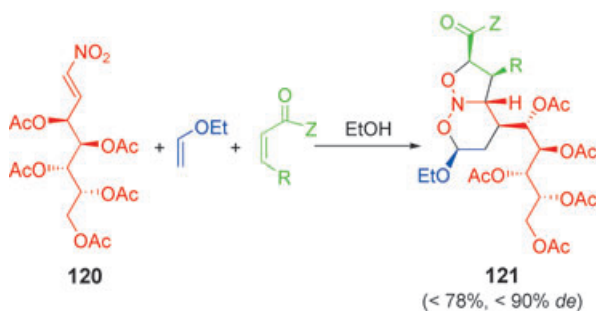
Chirale Dipolarophile können ebenfalls in dieser Reaktion verwendet werden: Die Umsetzung des Zimtsäurederivats **118** mit *N*-Phenylisatin und Prolin in wässrigem Dioxan ergab die Spiroverbindung **119** als einziges Diastereomer in hervorragender Ausbeute (Schema 56). Die Struktur von **119** wurde durch Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt. Der stereochemische Verlauf der Reaktion lässt sich folgendermaßen erklären: Durch Reaktion des Ketonderivats mit Prolin entsteht die entsprechende Iminiumverbindung, die zum Ylid decarboxyliert. Die anschließende Cycloaddition erfolgt über den klassischen *endo*-Angriff und liefert als Endprodukt die Spiroverbindung **119**.^[183] Die gleiche Reaktion gelingt auch an der Festphase, indem ausgehend von Tyrosin einfach die zu **118** analoge Verbindung synthetisiert



Schema 56. Diastereoselektive 1,3-dipolare MCR mit einem chiralen Dipolarophil.

wird. Die Verknüpfung dieser chiralen Verbindung mit einem polymeren Träger erfolgte durch Deprotonierung und Umsetzung mit Merrifield-Harz. Mit diesem trägerfixierten Dipolarophil wurden ähnliche Ergebnisse erhalten wie in homogener Lösung.

Das in Schema 57 gezeigte Beispiel hätte auch in Abschnitt 5.1 behandelt werden können, denn es enthält zwei aufeinander folgende Cycloadditionen, die fünf neue Chira-



Schema 57. Diastereoselektive sequenzielle Diels-Alder-/1,3-dipolare MCR.

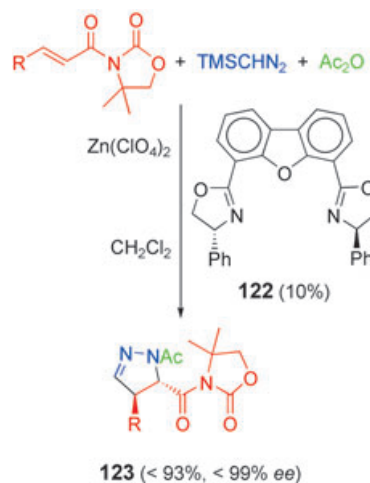
litätszentren bilden: Zunächst entsteht durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen dem Nitrozucker **120** und Ethylvinylether ein cyclisches Nitronat, das anschließend über eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit elektronenarmen Alkenen zu **121** weiterreagiert.^[184] Die erste Cycloaddition erfolgt vollkommen *endo*-selektiv zur *Re*-Seite des Nitroalkens **120**, wohingegen bei der nachfolgenden 1,3-dipolaren Cycloaddition ein *exo*-Angriff stattfindet, der sterisch günstiger ist als die konkurrierende *endo*-Annäherung. Das Resultat beider Prozesse ist eine sehr gute Diastereoselektivität.

Bei der Reaktion von chiralen Aldehyden mit Chlorvinylsilanen und Nitroalkenen war die Diastereoselektivität dagegen weniger gut. Tatsächlich war die Nitroaldolreaktion von chiralen Aldehyden, die eine Abgangsgruppe in α -Position enthielten, mit Nitroalkenen, gefolgt von einem Ringschluss und der Reaktion mit einem Chlorsilan nicht

diastereoselektiv. Die abschließende 1,3-Cycloaddition lieferte mehrere tricyclische Verbindungen als 1:1-Gemisch der Diastereomeren.^[185]

5.3.2. Enantioselektive Methode

Für die enantioselektive MCR auf der Basis einer 1,3-Cycloaddition gibt es nur ein Beispiel, nämlich die Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an ein α,β -ungesättigtes Amid in Gegenwart von Acetanhydrid (Schema 58). Die



Schema 58. Enantioselektive MCR auf der Basis der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Reaktion wird katalysiert durch substöchiometrische Mengen eines Komplexes, der aus dem dreizähligen Liganden **122** und verschiedenen Übergangsmetallsalzen gebildet wird; die besten Ergebnisse wurden mit Zink(II)-perchlorat erhalten.^[186] Die 4,4-Dimethyl-2-oxazolidinoneinheit im Dipolarophil ist ausschlaggebend für eine gleichbleibend hohe Enantioselektivität: Bei der Umsetzung des entsprechenden unsubstituierten 2-Oxazolidinons wurde nur mit dem Crotonyl-derivat eine hohe Enantioselektivität erzielt.

5.4. Asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen auf der Basis der [2+1]-Aziridinierung

Die Aziridinierung^[187] von Alkenen ist formal ein [2+1]-Cycloadditionsprozess, bei dem ein elektrophiles Stickstoffatom mit elektronenreichen Alkenen reagiert. In vielen Mehrkomponenten-Reaktionen wurden als Quelle für das Stickstoffatom Nitridomangan(IV)-Verbindungen verwendet.^[188]

5.4.1. Diastereoselektive Methode

In der ersten beschriebenen Reaktion dieser Art bildet das Nitridomanganderivat **124** mit Trifluoressigsäureanhydrid einen Acylimidkomplex, der mit dem Alken zunächst zum Aziridin reagiert.^[189] Die anschließende Aufarbeitung führt allerdings zur Hydrolyse des Silylethers und damit zur Destabilisierung

des Aziridinrings, sodass das α -Aminoketon **125** in mäßiger Ausbeute, aber als einziges Diastereomer erhalten wurde (Schema 59). Die Reaktion wurde auch auf andere elektronenreiche Alkene angewendet, darunter verschiedene Gly-



Schema 59. Diastereoselektive Mehrkomponenten-Aziridinierung.

cale. Auch in diesen Fällen wurde das intermediäre Aziridin bei der Aufarbeitung hydrolysiert und lieferte als Endprodukte die entsprechenden 2-Trifluoracetylaminozucker.^[190] Dabei ergaben Furanoidglycale etwas höhere Ausbeuten als die entsprechenden Pyranoidderivate; die Diastereoselektivität und die absolute Konfiguration wurden durch das benachbarte Chiralitätszentrum bestimmt.

5.4.2. Enantioselektive Methode

Die enantioselektive Variante dieser MCR scheint vielversprechender zu sein. Sie wurde mit chiralen Salen-Nitridomangan-Komplexen untersucht, wobei der einfachste Komplex **126** die besten Ergebnisse lieferte (Schema 60). Wie



Schema 60. Enantioselektive Mehrkomponenten-Aziridinierung.

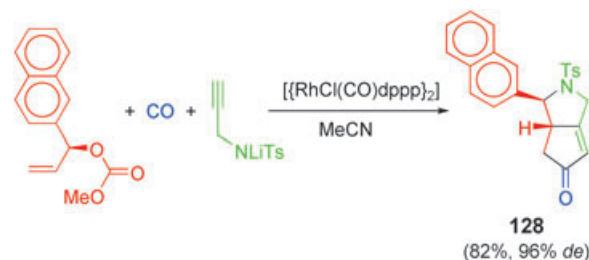
bei der diastereoselektiven Variante aktiviert *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid den chiralen Nitridomangan-Komplex durch Bildung des entsprechenden Tosylimids. Die Zugabe von einem Äquivalent Pyridin-*N*-oxid erhöhte die Ausbeute und die Enantioselektivität, da das Oxid durch Komplexierung mit dem Tosylimid-Intermediat stabilisierend wirkt.^[191] Die Reaktion mit einem 1,3-Dien führte ebenfalls zu einer Abnahme der Enantioselektivität.

Durch Umsetzung mit Carbonsäureanhydriden wurden die entsprechenden Oxazoline mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.^[192] Dabei wurde durch nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms auf die Benzylposition des Aziridins zunächst ein *N*-Acylaziridin vom Typ **127** gebildet, das anschließend isomerisierte. Mit diesem Mechanismus lässt sich auch die Bildung von verschiedenen Diastereomeren aus *Z*-Alkenen erklären. Die Umsetzung

von Silylenolethern führte mit deutlich niedrigeren Enantio-selektivitäten (< 65 %) zu den entsprechenden α -Acylamino-ketonen (siehe Schema 59).^[193]

5.5. Pauson-Khand-Mehrkomponenten-Reaktion

Die Pauson-Khand-Reaktion ist formal eine [2+2+1]-Cycloaddition, bei der ein Alkin mit einem Alken und Kohlenmonoxid zu einem Cyclopentenon reagiert.^[194] In einer diastereoselektiven Variante dieser Mehrkomponenten-Reaktion^[195] wird ein chirales Allylcarbonat mit Lithiumtosylpropargylamid unter CO-Atmosphäre und Rhodiumkatalyse mit sehr guten Ergebnissen zum Cyclopentenonderivat **128** umgesetzt (Schema 61). Der Rhodiumkomplex



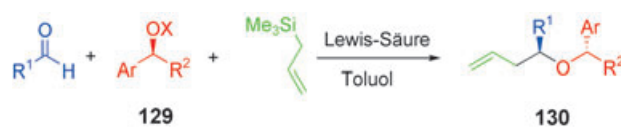
Schema 61. Diastereoselektive Pauson-Khand-MCR. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

katalysiert die allylische Alkylierung zum entsprechenden Eninderivat, das im zweiten Schritt cyclisiert. Während die erste Reaktion unter vollständiger Retention der Konfiguration abläuft, wird die Cyclisierung von der sterischen Hinderung im Komplex aus der Eninzwischenstufe und dem Rhodiumatom bestimmt.

6. Asymmetrische Sakurai-Mehrkomponenten-Allylierung

Die durch Lewis-Säuren katalysierte Reaktion von Carbonylverbindungen, Ketalen oder Hemiketalen mit Allylsilyl-derivaten zu den entsprechenden Homoallylalkoholen oder Homoallylthern wird als Sakurai-Allylierung bezeichnet.^[161,196] Diese Reaktion wurde 1976 entdeckt, ihre erste asymmetrische Variante folgte aber erst zehn Jahre später (Schema 62).

Im ersten Beispiel wurde der aus Titantetrachlorid^[104] und zwei Äquivalenten Lithiumphenethylalkoholat hergestellte Komplex **129** (Ar = Ph, R² = Me, X = {Ti[(*S*)-OCHMe-Ph]Cl₂}) eingesetzt.^[197] Dieses chirale Alkoxiderivat lieferte



Schema 62. Diastereoselektive Sakurai-MCR mit chiralen Alkoxiderivaten.

nicht nur die chirale Alkoholeinheit, sondern fungierte gleichzeitig als Lewis-Säure. Die Ausbeute betrug nicht mehr als 75 %, die Diastereoselektivität lag gleichbleibend bei etwa 90 % *de*. Einfache Versuche zeigten, dass die Reaktion nicht über das Ketal, sondern über das entsprechende Hemiketal verläuft, aus dem durch Eliminierung von Titanoxid die wichtige Oxocarbenium-Zwischenstufe entsteht.

Eine Variante dieses Verfahrens verwendet chirale Trimethylsilylether (**129**: Ar = Ph, R² = Me, X = SiMe₃) und stöchiometrische Mengen Diphenylboryltriflat. Bei einigen Reaktionen konnte die Diastereoselektivität so zwar etwas verbessert werden, allerdings verlangten diese Umsetzungen zwei Äquivalente des chiralen Alkoholderivats.^[198]

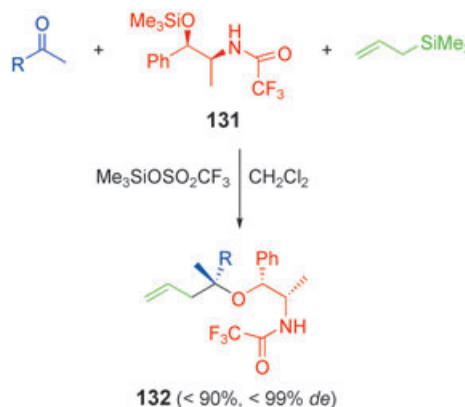
Mit substöchiometrischen Mengen Trimethylsilyltriflat als Katalysator wurden hingegen nur äquimolare Mengen des Alkoholderivats **129** (X = SiMe₃) benötigt.^[199] Unter diesen Bedingungen hingen sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität von der Art des Aldehyds und des Alkohols ab. So ergaben 1-Arylethylalkoholderivate nie mehr als 81 % *de*. Detaillierten Untersuchungen zufolge war für diese Reaktion ein S_N2-Mechanismus ausgeschlossen und ein S_N1-Mechanismus über eine Oxocarbeniumzwischenstufe wahrscheinlich. Das Oxocarbeniumion spielt für die Festlegung der Diastereoselektivität eine große Rolle, wobei die Richtung eindeutig von stereoelektronischen und nicht von sterischen Effekten bestimmt wird. Für die Oxocarbeniumzwischenstufe wurde daher eine Konformation vorgeschlagen, in der die Arylgruppe und das Carbonylsauerstoffatom annähernd in einer Ebene liegen und so die Konjugation der positiven Ladung ermöglichen, während die Alkylgruppe die *anti*-Position zum nucleophilen Angriff einnimmt.

Anstelle der Alkylarylcarbinole wurden als chirale Alternative auch C-Trialkylsilylderivate (**129**: R² = SiR₃, X = SiMe₃) verwendet. Ihre Umsetzung nach der zuvor beschriebenen Methode verlief mit wesentlich besseren Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (bis 94 % bzw. 99 % *de*).^[200] Als Grund hierfür wurde die gegenüber dem Alkylderivat höhere Stabilität des Oxocarbeniumion-Hauptkonformers der Silylverbindung angesehen (R² = Alkyl bzw. SiR₃), da im Silylderivat durch Überlappung von σ-C-Si und π*-C=O⁺ ein wichtiger β-Silyleffekt auftritt. Ab-initio-Rechnungen sprechen allerdings nicht für diese Hypothese. Zusätzlich zu der hohen Diastereoselektivität ihrer Reaktionen haben diese Silylderivate (**129**: R² = SiR₃, X = SiMe₃) den Vorteil, dass die chirale Einheit durch einfaches Behandeln mit Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten werden kann und der entsprechende Homoallylalkohol freigesetzt wird.

Sakurai-MCRs gelingen außer mit einfachen Alkoholen auch mit Norpseudoeophedrinderivaten wie **131** (Schema 63). Die Umsetzung von **131** mit Aldehyden (Schema 62) lieferte die Ether **130** in guten Ausbeuten und mit hervorragender Diastereoselektivität (bis 85 % bzw. 99 % *de*).^[201] Mit aromatischen Aldehyden wurden deutlich niedrigere Diastereoselektivitäten erzielt, und bei chiralen Aldehyden war der Unterschied zwischen „matched pair“ und „mismatched pair“ sehr gering und verdeutlichte eine strikte Kontrolle durch den Reaktanten. Die abschließende Reduktion von Benzylethern wie **130** mit Standardmethoden, z. B. Lithium in Gegenwart

substöchiometrischer Mengen eines Arenkatalysators,^[202] führte mit ausgezeichneten Ergebnissen zu den entsprechenden Homoallylalkoholen.

Bei allen zuvor genannten Beispielen lässt sich die Konfiguration des Endprodukts **130** vorhersagen, die von der absoluten Konfiguration des benzylichen Chiralitätszentrums in der Ausgangsverbindung **129** oder **131** bestimmt wird. Dagegen lieferte die Umsetzung von Ketonen (anstelle von Aldehyden) mit der chiralen Verbindung **131** das Endprodukt **132** mit der entgegengesetzten absoluten Konfiguration



Schema 63. Diastereoselektive Sakurai-MCR mit chiralen Pseudoeophedrinderivaten.

tion (Schema 63). Am besten verlief die Reaktion mit zwei Äquivalenten aliphatischer Methylketone, wobei ein Chiralitätszentrum im Keton – wie im Fall der Aldehyde – keinen merklichen Einfluss auf die Diastereoselektivität hatte.^[203] Um den strukturellen Einfluss von Verbindungen wie **131** zu optimieren, wurden außer Norpseudoeophedrin auch andere Aminoalkohole und verschiedene Carbonsäurederivate untersucht. Als in dieser Hinsicht bestes System erwies sich das entsprechende 1,2-Diphenyl-2-aminoethanol aus Carboxamiden mit stark elektronenziehenden Substituenten.

Durch nachfolgende Reduktion der Benzylether **132** können die freien tertiären Alkohole erhalten werden, daher bietet dieses Verfahren einen indirekten Weg zu ihrer Synthese.^[204] Diese Strategie aus einer diastereoselektiven Sakurai-MRC mit Ketonen und nachfolgender Reduktion von **132** wurde als stereochemischer Schlüsselschritt bei Synthesen von Naturstoffen wie der Chromaneinheit von Vitamin E,^[205] dem Sesquiterpen Hydroxymyoporon^[206] und dem Makrolid-Antibiotikum 5,6-Dihydrocineromycin B verwendet.^[207]

7. Asymmetrische Mehrkosten-Reaktionen auf der Basis der Michael-Addition

Die nucleophile 1,4-Addition an elektronenarme Alkene, normalerweise α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, wird als Michael-Reaktion bezeichnet, obwohl sie 1883 zuerst von Komnenos beschrieben wurde.^[208] Auch die übliche asymmetrische Variante dieser Reaktion^[209] nutzt nur zwei Reakti-

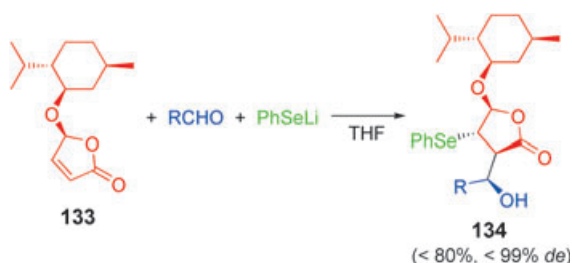
onspartner – mehrere in den letzten Jahren veröffentlichte Reaktionssequenzen belegen jedoch die Verwirklichung einer asymmetrischen Mehrkomponenten-Strategie.

7.1. Asymmetrische Michael-Aldol-Mehrkomponenten-Reaktionen

Obwohl die Michael-Aldolreaktion eigentlich ein sequenzieller Prozess ist, wird sie manchmal fälschlich als Mehrkomponenten-Reaktion bezeichnet. Es gibt aber auch einige Beispiele für korrekt als solche bezeichnete asymmetrische Michael-Aldol-Mehrkomponenten-Reaktionen.

7.1.1. Diastereoselektive Methode

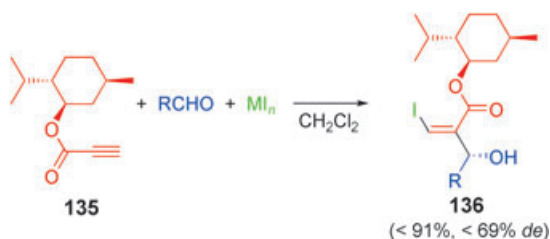
Die Reaktion des Michael-Acceptors **133** mit Lithiumphenylselenid und verschiedenen Aldehyden führte nach der Hydrolyse in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Diastereoselektivitäten zu den Lactonen **134**.



Schema 64. Diastereoselektive Michael-Aldol-MCR mit dem chiralen Butenolid **133**.

(Schema 64),^[210] deren absolute Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse bestimmt wurde. Diese AMCR war der entscheidende asymmetrische Schritt in der Synthese von mehreren Sesquiterpenen aus der Klasse der Drimane, z.B. Kuehneromycin A und Mniopetal F, die verschiedene reverse Viren-Transkriptasen inhibieren.^[211]

Ein ähnliches, in Schema 65 gezeigtes Beispiel ist die Umsetzung von Iodsalzen (Triethylaluminiumiodid oder Magnesiumiodid) mit Menthylpropiolat (**135**) und Aldehyden zu den Estern **136**.^[212] Diese Produkte haben den ¹H-NMR-Spektren zufolge überwiegend *Z*-Konfiguration; die absolute Konfiguration der neuen Chiralitätszentren wurde durch chemische Korrelation bestimmt. Die bei den meisten

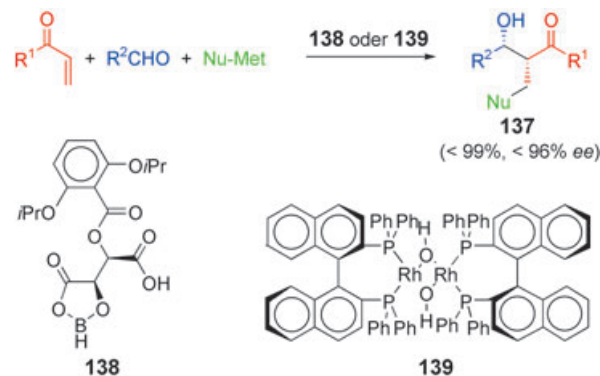


Schema 65. Diastereoselektive Michael-Aldol-MCR mit dem chiralen Ester **135**.

Reaktionen nur mäßige Diastereoselektivität und Ausbeute wurden auf die hohe Flexibilität der Menthylestereinheit in der Allenatoatzwischenstufe zurückgeführt.

7.1.2. Enantioselektive Methode

Die enantioselektive Variante ist im Allgemeinen nützlicher als das diastereoselektive Verfahren, da sie die teuren chiralen Verbindungen nur in substöchiometrischen Mengen benötigt. Die Michael-Addition von Silylphenylseleniden



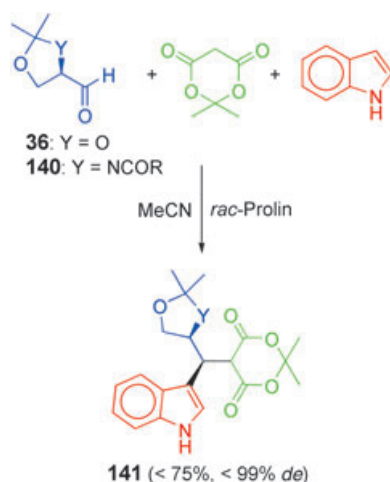
Schema 66. Enantioselektive Michael-Aldol-MCR.

oder -sulfiden (Schema 66; Nu-Met = PhSeSiMe₃ oder PhS-SiMe₃) an Vinylketonderivate und die anschließende In-situ-Aldolkondensation mit einem Aldehyd wird durch den Katalysator **138** vermittelt.^[213] Die Reaktion zum Produkt **137** verlief glatt und in guten Ausbeuten, die für die Selenoderivate höher waren als für die Schwefelderivate. Auch die generell ausgezeichnete *syn/anti*-Diastereoselektivität (über 90 %) war bei Verwendung der Selenderivate am besten, der höchste Enantiomerenüberschuss wurde hingegen mit dem entsprechenden Sulfid erhalten.

Als erste Nucleophilquelle kommen auch verschiedene 9-Aryl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane infrage (Schema 66; Nu-Met = *B*-Aryl-9-BBN), die zugehörige Reaktion muss mit substöchiometrischen Mengen des Rhodiumkomplexes **139** durchgeführt werden.^[214] Die Reaktion verlief kaum diastereoselektiv, der Enantiomerenüberschuss war aber beim *anti*-Diastereomer **137** mit 94 % *ee* hoch und beim *syn*-Diastereomer **137** moderat (41 % *ee*).

7.2. Knoevenagel-Michael-Mehrkomponenten-Reaktionen

Die Knoevenagel-Kondensation von chiralen Hydroxy- oder Amino-funktionalisierten Aldehyden (**36** bzw. **140**) mit nachfolgender Michael-Addition von Indol (Schema 67) führte mit befriedigender Ausbeute zu **141**, wobei die in der Regel ausgezeichnete Diastereoselektivität mit dem Aldehyd **36** am besten war. Die absolute Konfiguration wurde röntgenographisch bestimmt. Die weitere Hydrolyse und Derivatisierung von **141** ergab einen neuen Synthesezugang zu nicht-natürlichen Tryptophan-, Tryptamin- und β -Carbolinderivaten.^[215]



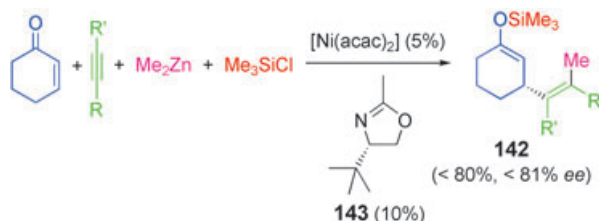
Schema 67. Diastereoselektive Knoevenagel-Michael-MCR.

7.3. Asymmetrische doppelte Michael-Mehrkomponenten-Reaktion

Mit der doppelten Michael-Reaktion von Nitromethan mit dem chiralen α,β -ungesättigten Keton 16-Dehydropregnenolonacetat und Alkylacrylaten wurde erst kürzlich eine neue AMCR beschrieben.^[216] Bei dieser Reaktion wurden die 1,7-Dicarbonylverbindungen zwar in guten Ausbeuten erhalten, die Diastereoselektivität betrug aber nur maximal 40 %. Diese ersten Ergebnisse mögen zunächst zwar enttäuschend sein, allerdings bietet sich die Möglichkeit, andere chirale Ketone zu verwenden oder die enantioselektive Variante zu untersuchen.

7.4. Asymmetrische Carbometallierungs-Michael-Mehrkomponenten-Reaktion

Die in Schema 68 skizzierte Vierkomponenten-Reaktion wurde durch verschiedene Nickelkomplexe katalysiert. Die Ergebnisse hingen stark von der Art des Alkins und des



Schema 68. Enantioselektive Carbometallierungs-Michael-MCR.
acac = Acetylacetonato.

Lösungsmittels ab, die besten wurden mit symmetrischen Alkinen ($R = R'$) und Polyglycolethern als Solventien erhalten. Auch die Art des chiralen Liganden spielte eine Rolle: Gute Enantioselektivität wurde nur mit dem einzahnigen Oxazolin **143** erzielt.^[217] Die Reaktion beginnt mit der *syn*-Carbometallierung des Alkins unter Bildung eines Alkenyl-

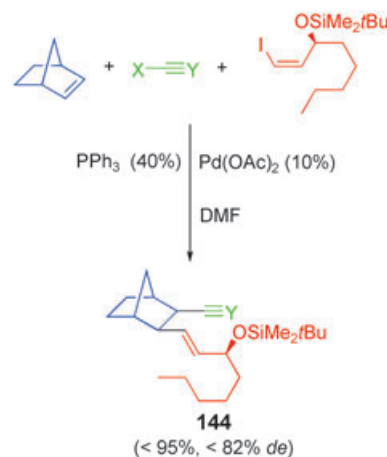
metallkomplexes. Dieser reagiert mit dem Cycloalkanon zum entsprechenden Enolat, aus dem durch abschließende *O*-Alkylierung die Verbindungen **142** entstehen.

8. Asymmetrische Palladium-katalysierte Mehrkomponenten-Reaktionen

Es sind zwar mehrere durch Palladiumkomplexe katalysierte Mehrkomponenten-Reaktionen bekannt,^[20,22] aber nur wenige davon sind asymmetrisch^[218] und gehören zum Thema dieses Aufsatzes.

8.1. Diastereoselektive Methode

Die durch Palladiumsalze katalysierte Desymmetrisierung von Norbornenderivaten mit chiralen *cis*-1-Iodalkenen und Kaliumcyanid oder mit 1-Alkinen (Schema 69, $X = K$, $Y = N$ bzw. $X = H$, $Y = C$ -Alkyl) ist am längsten bekannt. Sie

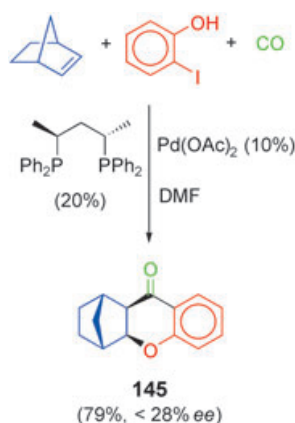


Schema 69. Diastereoselektive Desymmetrisierungs-MCR.

führte unabhängig von der Art der Dreifachbindung zu gleichbleibend guten Ergebnissen.^[219] Bemerkenswert war auch die spontane Isomerisierung des *cis*-konfigurierten 1-Iodalkens zum *trans*-konfigurierten Alkenprodukt, die mit der Bildung einer Cyclopropanzwischenstufe und anschließender Ringöffnung zum stabileren Alken erklärt wurde.

8.2. Enantioselektive Methode

Die enantioselektive Variante der Desymmetrisierung ist ebenfalls bekannt (Schema 70). Ihr Ergebnis ist zwar noch nicht zufrieden stellend, kann aber Hinweise auf weitere Verbesserungen geben. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht geklärt, die Autoren vermuten aber, dass durch oxidative Addition des Palladiumkomplexes an das Phenol der entsprechende Arylpalladiumkomplex entsteht. Dieser Komplex bildet unter CO-Insertion eine Acylpalladium-Zwischenstufe, die nun asymmetrisch in ein Alken einge-



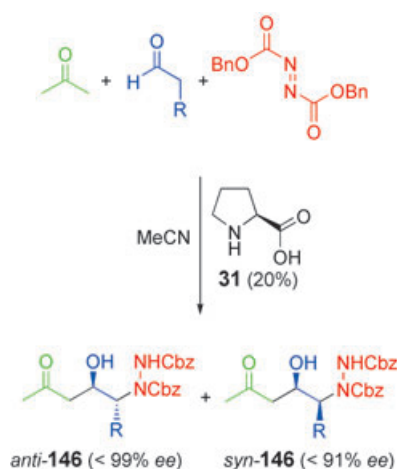
Schema 70. Enantioselective Desymmetrisierungs-MCR.

schoben wird. Eine β -Hydrideliminierung führt dann zu einem α,β -ungesättigten Phenon, das sofort eine Michael-Cyclisierung eingeht.^[220]

9. Andere asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktionen

Die folgenden Beispiele stehen anderen, bereits besprochenen Reaktionen zwar sehr nahe, werden aber gesondert vorgestellt, da sie neue, bisher noch nicht berücksichtigte Aspekte aufweisen.

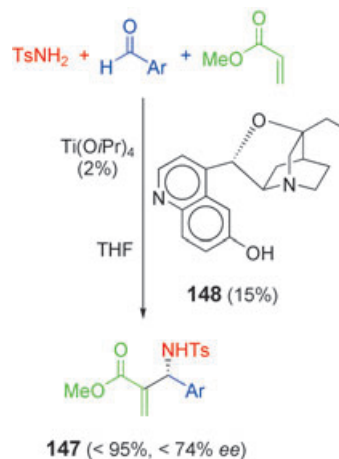
Die durch substöchiometrische Mengen an natürlichem Prolin (**31**) katalysierte Mehrkomponenten-Reaktion von Aceton mit Aldehyden und Azodicarboxylaten lieferte ein ca. 1:1-Gemisch der Diastereomeren **146** (Schema 71). Diese Synthese gelingt, weil die Aldehyde in der α -Aminierungsreaktion etwa 100-mal reaktiver sind als Aceton. Das unbefriedigende *syn/anti*-Verhältnis der Diastereomere ($\cong 60\%$) wurde auf die Instabilität der ersten α -Aminoaldehyd-Zwischenstufe zurückgeführt, die vor der Aldolkondensation einer Racemisierung unterliegt, welche durch **31** katalysiert wird.^[221] Trotz des schlechten Diastereomerenverhältnisses ist das Verfahren wegen seiner Gesamtausbeute ($> 80\%$), des



Schema 71. Enantioselective Aldol-MCR.

ausgezeichneten Enantiomerenüberschusses (besonders für das Diastereomer *anti*-**146**) und der einfachen Isolierung der beiden Produkte sehr vielversprechend.^[222]

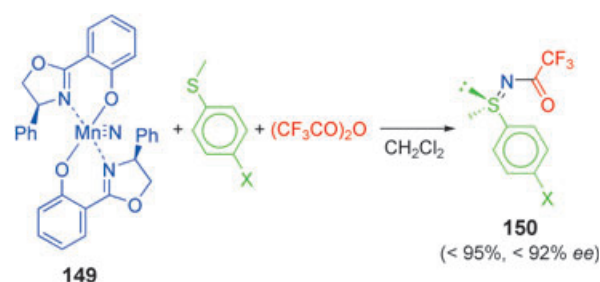
Schema 72 zeigt das erste Beispiel für eine Mehrkomponenten-Variante der Baylis-Hillman-Reaktion.^[223] Diese Reaktion nutzt eine doppelte Aktivierung: a) Die Lewis-Säure



Schema 72. Enantioselective Aza-Baylis-Hillman-MCR.

Titanalkoxid^[104] katalysiert die In-situ-Bildung des entsprechenden Imins, das als Elektrophil fungiert, und b) das Chinidinderivat **148** unterstützt als nucleophile Base die Bildung des Nucleophils. Elektronenarme Aldehyde lieferten die besten Ergebnisse, und mit Acrylnitril wurden ähnliche Resultate wie mit Acrylaten erzielt.^[224]

Das letzte Beispiel in diesem Aufsatz behandelt die Oxidation von Alkylsulfanylaranen mit dem Nitridomangan(v)-Komplex **149**,^[188] die zu den chiralen Acylsulfoniminderivaten **150** führt (Schema 73). Methyl- und auch Ethylsulfanylarane lieferten gleichermaßen ausgezeichnete Resultate. Die Enantioselectivität hing allerdings sehr stark von den elektronischen Eigenschaften des Arens ab: Arene mit Elektronendonorguppen oder schwach elektronenziehenden Substituenten führten zu den besten Ergebnissen.^[225]



Schema 73. Enantioselective Nitrogenierungs-MCR von Sulfiden.

10. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Synthese chiraler Verbindungen stellt Chemiker noch immer vor ein Problem, denn die Umsetzung zweier Moleküle mit dem jeweils passenden räumlichen Zugang ist nicht

einfach. Nach allgemeiner Auffassung kann jede weitere Verbindung oder Verunreinigung diesen Idealzugang beeinflussen, was gewöhnlich zu einem Fehlschlag der asymmetrischen Synthese führt. Diese Vorstellung macht es allerdings schwer zu verstehen, wie durch eine Mehrkomponenten-Reaktion enantiomerenangereicherte Verbindungen gebildet werden können, denn immerhin ist diese Methode durch Reaktionen in Gegenwart weiterer Reagentien gekennzeichnet. Die steigende Zahl von Publikationen über Anwendungen von asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktionen zeichnet aber ein reichhaltiges Bild ihres Potenzials in der organischen Synthese. Bei manchen Reaktionen wurden bereits eindrucksvolle Verbesserungen erzielt, während andere noch im Anfangsstadium stecken. Die asymmetrische Mehrkomponenten-Reaktion sollte dennoch als Syntheseansatz in Betracht gezogen werden, denn sie hat die gleichen Vorteile wie andere Mehrkomponenten-Reaktionen: bessere Atomökonomie, einfache Methoden, Apparaturen und Handhabung, Lösungsmittel-, Zeit- und Energieersparnis sowie geringere Arbeitskosten; außerdem können sehr hohe Stereoselektivitäten erreicht werden.

Wir hoffen, dass dieser Aufsatz zu neuen Entdeckungen, zur Aufnahme von Mehrkomponenten-Reaktionen in rechnerische Methoden (z.B. in SMIRKS: Sprache für Reaktionsumwandlungen) sowie allgemein zur Weiterentwicklung dieses faszinierenden Forschungsgebiets beiträgt.

Addendum (26. Januar 2005)

Es hat mittlerweile eine Reihe von Verbesserungen, neuen Anwendungen und neuen Klassen asymmetrischer Mehrkomponenten-Reaktionen (AMRs) in diesem sehr lebendigen Forschungsgebiet gegeben, und die aktuellsten Entwicklungen (bis Januar 2005) sollen in diesem Addendum vorgestellt werden.

Gerade wurde eine neue Monographie zu unterschiedlichen Aspekten der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion veröffentlicht.^[226]

Ein kürzlich erschienener Kurzaufsatz behandelt Mehrkomponenten-Reaktionen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen.^[227] Dicarbonylverbindungen sind an verschiedenen Prozessen beteiligt, z.B. an Knoevenagel-Kondensationen, Michael- und Mannich-Reaktionen, Cyclodehydratisierungen, Elektrocyclisierungen, Cycloadditionen und Metall-unterstützten Transformationen.

Die enantioselektive Reissert-Henze-Cyanierung wurde mit hervorragenden Enantioselektivitäten auf Pyridinsubstrate ausgedehnt, und der präparative Nutzen dieser Reaktion wurde durch ihre Anwendung bei der formalen Synthese des Dopamin-D₄-Rezeptor-selektiven Antagonisten CP-293,019 demonstriert.^[228]

Die Mannich-AMCR wurde bei der Derivatisierung von Tyrosin-Resten von Chymotrypsinogen eingesetzt, was die einfache Modifizierung des Proteins unter Erhaltung seiner natürlichen Funktion ermöglichte.^[229] Die enantioselektive Reaktionsvariante mit L-Prolin wurde auf eine größere Zahl von symmetrischen und unsymmetrischen Ketonen als Nucleophilquelle sowie auf verschiedene Aldehyde ausge-

dehnt.^[230] Die Schwierigkeiten in Bezug auf Reproduzierbarkeit und Reaktivität konnten zum Teil überwunden werden, indem *trans*-4-*tert*-Butyldimethylsiloxy-L-prolin eingesetzt wurde.^[231]

Die diastereoselektive Biginelli-MCR unter Verwendung von Si(NCS)₄ und einem chiralen 1,3-Ketoester fand Verwendung bei der Synthese des bicyclischen Kerns von Batzelladin-Alkaloiden (40 % *de*).^[232]

Die diastereoselektive Petasis-MCR mit chiralen Aldehyden und Ammoniak konnte nun auch mit Allylboronaten durchgeführt werden, wobei die erwarteten primären Amine mit hervorragender Diastereoselektivität erhalten wurden.^[233]

Die enantioselektive Addition von Acetylen an in situ gebildete Imine unter Verwendung des Liganden Quinap (**49**) wurde als asymmetrische Schlüsselstufe in der Synthese von verschiedenen α -Aminoalkylpyridinen und von (*S*)-(+)-Coniin eingesetzt.^[234] Ausgehend von Phthalazin wurde ein neuartiger chiraler Ligand mit einer Biaryl-Struktur erhalten, der als alternativer Ligand bei dieser Acetylen-Additions-MCR vorgeschlagen wurde. Die dabei erhaltenen Ergebnisse fielen ähnlich aus wie bei den zuvor beschriebenen Experimenten.^[235]

Die Enantioselektivität bei der MCR mit Organoborane, Alkinen und Iminen (89 % *ee*) wurde durch die Verwendung eines chiralen Ferrocenylmonophosphans anstelle des Liganden **51** stark verbessert.^[236]

Die diastereoselektive Passerini-MCR wurde kürzlich mit Acylcyaniden anstelle der klassischen Aldehyde durchgeführt; dabei wurde ein 1:1-Diastereomergemisch der erwarteten α -Alkanoyloxy- α -cyanamide erhalten.^[237] Unterschiedliche chirale Cu^{II}-Bis(oxazolinyl)pyridin-Komplexe wurden für die enantioselektive Variante der Passerini-MCR verwendet (bis zu 98 % *ee*).^[238]

Die Diastereoselektivität bei der Ugi-Vierkomponenten-Reaktion wird durch Lewis-Säuren stark beeinflusst; die besten Resultate ergab TiCl₄ (bis zu 94 % *de*).^[239] Die Dreikomponenten-Variante wurde bei der Synthese von bicyclischen Lactamen^[240] sowie von Glycol- und Peptidmetika verwendet.^[241]

Bei der Synthese von (–)-Methylpalustramat kam im entscheidenden Schritt eine AMCR zum Einsatz, die auf einer Aza-Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von 2-[(*S*)-1-Phenylethyl]-1,2-thiazolin-3-on-(*S*)-1-oxid als chiraalem Dienophil beruhte.^[242]

Eine diastereoselektive Thia-Diels-Alder-MCR mit SO₂ fand Verwendung bei der Synthese von Polypropionat-Fragmenten und Sulfonsäurederivaten.^[243]

Die Auswirkungen verschiedener Parameter auf die enantioselektive Tietze-MCR wurden ebenfalls bestimmt.^[244] So hat unter anderem die Art der 1,3-Dicarbonylverbindung einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität, und für gute Enantioselektivitäten muss L-Prolin als Organokatalysator verwendet werden. Die Reaktion kann auch mit einem Phosphoran durchgeführt werden, das in einem vorgeschalteten Eintopfprozess mit einem Aldehyd reagiert und so den benötigten α,β -ungesättigten Aldehyd ergibt.

Eine Bibliothek von mehr als 3000 Molekülen mit einer Spirotryprostatin-Struktur wurde erhalten, indem das chirale

Morpholinon **104**, Isatinderivate und trägerfixierte β -Alkoxyaldehyde in einer diastereoselektiven 1,3-dipolaren MCR umgesetzt wurden. Erste Ergebnisse eines zellbasierten Screenings sind sehr vielversprechend.^[245]

(S)-2,2,2-Trifluor-N-(2-phenyl-2-trimethylsilyloxyethyl)-acetamid wurde als billigere Komponente gegenüber dem System **131** für die diastereoselektive Sakurai-MCR mit Methylketonen vorgeschlagen. Die zuvor mit Pseudoephedrinderivaten erzielten Resultate wurden damit allerdings nicht übertroffen.^[246]

Ein neues Beispiel für eine Michael-Aldol-MCR wurde beschrieben, bei dem die Addition von Diethylaluminiumiodid an Propiolate in der Gegenwart von Aldehyden durch stöchiometrische Mengen von chiralen Salen-Liganden katalysiert wurde. Die Enantioselektivität war dabei nie höher als 76%.^[247]

Schließlich wurde von einer neuartigen Mehrkomponenten-Kupplung berichtet,^[248] nämlich der Kupplung von Arylboronsäuren mit Allenen und Aldehyden unter Bildung von Homoallylalkoholen. Die Reaktion wird von substöchiometrischen Mengen chiraler π -Allylpalladiumkomplexe katalysiert. Es wurde ein Mechanismus postuliert, bei dem der chirale Palladiumkomplex eine Transmetallierung unterläuft und so zu einem chiralen Aryl-Palladium-Intermediat führt. Dieses Intermediat inseriert in das Allen, wodurch der weniger gehinderte σ -Allyl-Palladium-Komplex gebildet wird, der wiederum mit dem Aldehyd reagiert. Dies führt mit hoher Diastereoselektivität, aber niedriger Enantioselektivität zum entsprechenden Homoallylalkoholat.

Diese Arbeit wurde vom DGI (Projekt BQU2001-0538) des spanischen Ministerio de Ciencia y Tecnología und durch die Generalitat Valenciana (Projekt CTIDIB/2002/318) gefördert. Wir danken Dr G. Guillena für hilfreiche Vorschläge.

Eingegangen am 4. Mai 2004

Online veröffentlicht am 18. Februar 2005

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Bd. 1–10 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer), Thieme, Stuttgart, **1996**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Bd. 1–3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Suppl. 1* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**.
- [2] a) K. Mori, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102–110; b) E. Brenna, C. Fuganti, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1–42.
- [3] R. E. Gawley, J. Aubé in *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1996**, S. xi.
- [4] a) J. F. Cargill, M. Lebl, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 67–71; b) D. G. Powers, D. L. Coffen, *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 377–383; c) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679.
- [5] Übersichten zum Stand der Technik: a) A. W. Czarnik, *Chemtracts* **1995**, *8*, 13–18; b) G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 309–317; c) J. C. Hogan, *Nature* **1996**, *384*, 17–19; d) A. Ganesan, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 47–55; e) L. A. Marcaurelle, P. H. Seeberger, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 289–296; f) C. C. Tzschucke, C. Markert, W. Bannwarth, S. Roller, A. Hebel, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4136–4173; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964–4000; g) *Handbook of Combinatorial Chemistry*, Bd. 1,2 (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; h) D. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930; i) H. Waldmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3045–3051; j) R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693–753, zit. Lit.
- [6] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969; b) H. Kubota, J. Lim, K. M. Depew, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 265–276; c) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618; d) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- [7] a) B. R. Stockwell, *Trends Biotechnol.* **2000**, *18*, 449–455; b) M. A. Walters, *Chemtracts* **2000**, *13*, 268–275; c) P. J. Alaimo, M. A. Shogren-Knaak, M. Shokat, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 360–367; d) K. M. Specht, K. M. Shokat, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 155–159.
- [8] Neuere Übersichten zu verschiedenen Aspekten dieses Themas: a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310; b) J.-L. Reymond, *Chimia* **2001**, *55*, 1049–1052; c) K. H. Bleicher, H.-J. Boehm, K. Mueller, A. I. Alanine, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 369–378; d) P. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2938–2954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832–2847; e) R. Moaddel, I. W. Wainer, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *30*, 1715–1724; f) H.-J. Brunner, M. Boese, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 760–761; g) G. Hoptgartner, E. Bourgoigne, *Mass Spectrom. Rev.* **2003**, *22*, 195–214; h) V. Murphy, A. F. Volpe, W. H. Weinberg, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 427–433; i) C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071–3100.
- [9] H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329.
- [10] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [11] a) M. C. Mitchell, V. Spikmans, A. Manz, A. de Mello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 514–518; b) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410–451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446.
- [12] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [13] a) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reaction*, Wiley, New York, **1992**; b) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206.
- [14] a) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1361–1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1332–1334; b) K. K. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207–222; c) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223–269.
- [15] Zu Beispielen siehe: a) Y. Nakashita, M. Hesse, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1077–1078; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 1021; b) E. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 323–334; c) R. Grigg, E. Mariani, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8677–8680; d) D. Bourgeois, J. Prunet, A. Pancrazi, T. Prange, J.-Y. Lallemand, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4029–4036.
- [16] Neuere Beispiele für dieses Verfahren: a) J. F. Hayes, M. Shipman, H. Twin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 935–942; b) H. Shinokubo, J. Kondo, A. Inoue, K. Oshima, *Chirality* **2003**, *15*, 31–37; c) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–310; d) X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308–9309; e) C. Chen, X. Li, S. L. Scheiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174–10175; f) A. B. Smith, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J.

- Gaunt, C. Sfougataakis, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435–14445.
- [17] Zum ersten Bericht über diese Reaktion: a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; Übersichten zu allgemeinen Aspekten: b) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366–374; c) Lit. [9]; d) L. Weber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 295–302; e) L. Weber, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 143–147; f) in Lit. [5g], A. Tuch, S. Wallé, *Handbook of Combinatorial Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 685–705; g) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471–1499.
- [18] Zum ersten Bericht über diese Reaktion: a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1891**, *21*, 497–500; Übersichten: b) C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888; c) C. O. Kappe, *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630–645; d) Z. D. Aron, L. E. Overman, *Chem. Commun.* **2004**, 253–265.
- [19] a) I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1083–1109; b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131; c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; d) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318–323; e) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306–313; f) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80; g) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, *Molecules* **2003**, *8*, 53–66; h) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144.
- [20] G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101–4111.
- [21] K. Khanbabaee, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 691–694.
- [22] A. J. von Wangelin, H. Neumann, D. Gördes, S. Klaus, D. Stübing, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286–4294.
- [23] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk, *Science* **1993**, *259*, 479–483; b) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Rassu, P. Spanu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677–16716; c) A. Tauss, T. M. Wrodnigg, A. E. Stutz, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1999**, *3*, 319–342; d) M. Ikunaka, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 378–388.
- [24] a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45; b) in Lit. [1a] H. Kunz, *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Bd. 3 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 1931–1952.
- [25] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [26] R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650.
- [27] K. Harada, *Nature* **1963**, *200*, 1201.
- [28] K. Weinges, K. Gries, B. Stemmlé, W. Schrank, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2098–2105.
- [29] a) D. M. Stout, L. A. Black, W. L. Matier, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5369–5373; b) T. Inaba, M. Fujita, K. Ogura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1274–1276; c) J. Tulinsky, B. V. Cheney, S. A. Mizsak, W. Watt, F. Han, L. A. Dolak, T. Judge, R. B. Gammill, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 93–100.
- [30] a) A. Fadel, A. Khesrani, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 305–320; b) M. Truong, F. Lecornué, A. Fadel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1063–1072.
- [31] F.-J. Volk, A. W. Frahm, *Liebigs Ann.* **1996**, 1893–1903.
- [32] a) K. Weinges, G. Graab, D. Nagel, B. Stemmlé, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3594–3606; b) K. Weinges, B. Stemmlé, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2291–2297; c) K. Weinges, K.-P. Klotz, H. Droste, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 710–721.
- [33] H. Kunz, W. Sanger, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649–654.
- [34] Übersichten: a) I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 827–839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 816–828; b) B. R. Glick, *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 383–393; c) K. Grossmann, *J. Plant Growth Regul.* **2003**, *22*, 109–122.
- [35] A. Fadel, *Synlett* **1993**, 503–505.
- [36] W. H. J. Boesten, J.-P. S. Seerden, B. de Lange, H. J. A. Dielemans, H. L. Moody, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1121–1124.
- [37] L. M. Harwood, M. G. B. Drew, D. J. Hughes, R. J. Vickers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1581–1583.
- [38] a) D. Ma, K. Ding, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2515–2517; b) K. Ding, D. Ma, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6361–6366.
- [39] Übersichten: a) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599; b) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732.
- [40] Y. Izumi, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 956–966; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 837–890.
- [41] Übersichten: a) L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877; b) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2827.
- [42] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chirality* **2000**, *12*, 540–543; b) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762–766.
- [43] a) Erster Bericht über diese Reaktion: A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 3415–3435; b) Übersicht: W. K. Fife, E. F. V. Scriven, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2375–2394.
- [44] a) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327–6328; b) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801–6808.
- [45] a) P. D. Leeson, R. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, K. Hoogsteen, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954–1968; b) R. W. Carling, P. D. Leeson, A. M. Moseley, J. D. Smith, K. Saywell, M. D. Tricklebank, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 65–70.
- [46] K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784–10785.
- [47] Übersichten zum enantioselektiven Aufbau von Verbindungen mit quartären Chiralitätszentren: a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; b) E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401; c) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597; d) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726–1728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690; e) D. J. Ramón, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149–183.
- [48] Zum ersten Bericht über diese Reaktion: a) C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647; neuere Übersichten: b) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070; c) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112.
- [49] S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175–2178.
- [50] B. Dudot, A. Chiaroni, J. Royer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6355–6359.
- [51] A. Zarghi, M. R. Naimi-Jamal, S. A. Webb, S. Balalaie, M. R. Saidi, J. Ipaktschi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 197–200.
- [52] T.-P. Loh, S.-L. Chen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647–3650.
- [53] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857–8867.
- [54] T. Kolter, K. Sandhoff, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1632–1670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1532–1568.
- [55] M. Ueno, H. Kitagawa, H. Ishitani, S. Yasuda, K. Hanada, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7863–7865.
- [56] Übersichten: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686; c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; d) M. Oestreich, *Nachr. Chem.* **2004**, *52*, 35–38.

- [57] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [58] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [59] P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, B. List, *Synlett* **2003**, 1903–1905.
- [60] Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11208–11209.
- [61] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1906–1909.
- [62] a) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; b) A. Cordova, *Synlett* **2003**, 1651–1654; c) W. Notz, F. Tanaka, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634; d) A. Cordova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997.
- [63] F. J. López Aparicio, J. A. López Sastre, J. Molina Molina, F. J. López Herrera, *An. Quim.* **1981**, *77*, 147–149.
- [64] a) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4495–4497; b) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979–6994.
- [65] M. Valpuerta Fernández, F. J. López Herrera, T. Lupión Cobos, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2133–2140.
- [66] A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172–6183.
- [67] C. Y. Hong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7001–7006.
- [68] J. S. Metcalf, G. A. Codd, *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 103–112.
- [69] a) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583–586; b) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446.
- [70] N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463–16470.
- [71] N. A. Petasis, Z. D. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607–9611.
- [72] a) L. M. Harwood, G. S. Currie, M. G. B. Drew, R. W. A. Luke, *Chem. Commun.* **1996**, 1953–1954; b) G. S. Currie, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, D. J. Hughes, R. W. A. Luke, R. J. Vickers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2982–2990.
- [73] P. J. Pye, K. Rossen, S. A. Weissman, A. Maliakal, R. A. Reamer, R. Ball, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1372–1376.
- [74] a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798–11799; b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173–3176; c) G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3718–3723; Corrigendum: G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6286.
- [75] T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5969–5970.
- [76] Übersicht zu enantioselektiven 1,2-Additionen von Organometallverbindungen: M. Yus, D. J. Ramón, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2002**, *6*, 297–378.
- [77] G. Sklute, D. Amsallem, A. Shabli, J. P. Varghese, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776–11777.
- [78] a) J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409–10410; b) L. C. Akullian, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4376–4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244–4247.
- [79] N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941–5944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766.
- [80] L. Shi, Y.-Q. Tu, M. Wang, F.-M. Zhang, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001–1003.
- [81] S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1402–1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364–1367.
- [82] Erster Bericht über diese Reaktion: a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82; Übersichten: b) A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles* **1988**, *27*, 269–289; c) G. Jones in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 5 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 167–243, zit. Lit.
- [83] Beispiel für eine Derivatisierung mithilfe einer Hantzsch-MCR: S. Zehani, J. Lin, G. Gelbard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 733–740.
- [84] a) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, *Synlett* **2002**, 89–92; b) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3331–3348.
- [85] A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311–2326.
- [86] Beispiel für eine Derivatisierung: P. Dumestre, L. El Kaim, A. Grégoire, *Chem. Commun.* **1999**, 775–776.
- [87] Erster Bericht über diese Reaktion: a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129; Beispiele für Derivatisierungen mit dieser MCR: b) B. Beck, M. Magnin-Lachaux, E. Hedtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875–2878; c) M. C. Pirrung, K. D. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444–445.
- [88] H. Bock, I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385–389.
- [89] Übersicht: D. Gryko, J. Chalko, J. Jurczak, *Chirality* **2003**, *15*, 514–541.
- [90] E. J. Moran, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3807–3810.
- [91] Übersicht: T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4467–4488.
- [92] L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* **2000**, 985–986.
- [93] A. Basso, L. Banfi, R. Riva, P. Piaggio, G. Guanti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2367–2370.
- [94] R. Frey, S. G. Galbraith, S. Guelfi, C. Lamberth, M. Zeller, *Synlett* **2003**, 1536–1538.
- [95] A. E. J. de Nooy, G. Masci, V. Crescenzi, *Macromolecules* **1999**, *32*, 1318–1320.
- [96] L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, A. Basso, E. Calcagno, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4067–4069.
- [97] U. Schmidt, S. Weinbrenner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1003–1004.
- [98] J. E. Semple, T. D. Owens, K. Nguyen, O. E. Levy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769–2772.
- [99] Neuere Übersichten: a) M. C. Koch, R. Breinbauer, H. Waldmann, *Biol. Chem.* **2003**, *384*, 1265–1272; b) C. U. Nielsen, B. Brodin, *Curr. Drug Targets* **2003**, *4*, 373–388.
- [100] T. D. Owens, G.-L. Araldi, R. F. Nutt, J. E. Semple, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271–6274.
- [101] T. D. Owens, J. E. Semple, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3301–3304.
- [102] a) T. Ziegler, R. Schlömer, C. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5957–5960; b) T. Ziegler, H.-J. Kaisers, R. Schlömer, C. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397–8408.
- [103] U. Kusebauch, B. Beck, K. Messer, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021–4024.
- [104] Übersicht über enantioselektive Reaktionen, die durch Titan-derivate unterstützt werden: D. J. Ramón, M. Yus, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 489–523.
- [105] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138.
- [106] K. Tsuchida, Y. Mizuno, K. Ikeda, *Heterocycles* **1981**, *15*, 883–887.
- [107] K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183–3186.
- [108] C. Hulme, M. M. Morrisette, F. A. Volz, C. J. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1113–1116.
- [109] U. Kzmaier, C. Hebach, *Synlett* **2003**, 1591–1594.

- [110] B. Henkel, M. Sax, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7015–7018.
- [111] V. Gouge, P. Jubault, J.-C. Quirion, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 773–776.
- [112] a) I. Ugi, K. Offermann, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 624; b) D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1969–1971; c) G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 509–510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 492–493.
- [113] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487–5494.
- [114] K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1489–1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431–1433.
- [115] R. J. Linderman, S. Binet, S. R. Petrich, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 336–337.
- [116] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039–1042.
- [117] a) A. Demharther, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 185–187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 173–175; b) I. Ugi, A. Demharther, W. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657–11664; c) I. Ugi, W. Hörl, C. Hanusch-Kompa, T. Schmid, E. Herdtweck, *Heterocycles* **1998**, *47*, 965–975.
- [118] I. Ugi, T. Schmid, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 652–655.
- [119] G. Dyker, K. Breitenstein, G. Henkel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1929–1936.
- [120] R. Zimmer, A. Ziemer, M. Gruner, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2001**, 1649–1658.
- [121] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189–8198.
- [122] S. E. de Laszlo, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199–203.
- [123] J. C. Boehm, W. D. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2307–2314.
- [124] S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.
- [125] D. P. Sutherlin, T. M. Stark, R. Hughes, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8350–8354.
- [126] T. Yamada, N. Motoyama, T. Taniguchi, Y. Kazuta, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, M. Sugiura, *Chem. Lett.* **1987**, 723–726.
- [127] a) A. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573–6593; b) A. K. Szardenings, V. Antonenko, D. A. Campbell, N. DeFrancisco, S. Ida, L. Shi, N. Sharkov, D. Tien, Y. Wang, M. Navre, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1348–1357.
- [128] M. Whittaker, C. D. Floyd, P. Brown, A. J. H. Gearing, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2735–2776; Corrigendum: M. Whittaker, C. D. Floyd, P. Brown, A. J. H. Gearing, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2205.
- [129] a) A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, X. Shao, J. J. Chen, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615–2617; b) A. Golebiowski, J. Jozwik, S. R. Klopfenstein, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, V. L. Rastogi, C. F. Diven, D. E. Portlock, J. J. Chen, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 584–590.
- [130] C. Hebach, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2003**, 596–597.
- [131] A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554.
- [132] C. L. Kelly, K. W. M. Lawrie, P. Morgan, C. L. Willis, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8001–8005.
- [133] a) M. M. Joullie, P. C. Wang, J. E. Semple, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 887–889; b) J. E. Semple, P. C. Wang, Z. Lysenko, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505–7510; c) S.-Y. Chen, M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1769–1772.
- [134] O. Lockhoff, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3634–3637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3436–3439.
- [135] O. Lockhoff, I. Frappa, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, *5*, 361–372.
- [136] a) I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 1–10; b) I. Ugi, K. Guenter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 11–28; c) K. Burger, K. Mütze, W. Hollweck, B. Koksche, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5915–5928.
- [137] a) R. Urban, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 67–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 61–62; b) F. Siglmüller, R. Herrmann, I. Ugi, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5931–5940.
- [138] a) S. Lehnhoff, M. Goebel, R. M. Karl, R. Klösel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1208–1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1104–1107; b) J. M. Drábik, J. Achatz, I. Ugi, *Proc. Est. Acad. Sci. Chem.* **2002**, *51*, 156–168.
- [139] M. Goebel, I. Ugi, *Synthesis* **1991**, 1095–1098.
- [140] a) G. Ross, I. Ugi, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1934–1939; b) G. F. Ross, E. Herdtweck, I. Ugi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127–6133.
- [141] C. Baldoli, S. Maiorana, E. Licandro, G. Zinzalla, D. Perdicchia, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4341–4344.
- [142] a) G. Guillena, G. Rodríguez, M. Albrecht, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5368–5376; b) G. Guillena, K. M. Halkes, G. Rodríguez, G. D. Batema, G. van Koten, J. P. Kamerling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2021–2024.
- [143] W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaksche, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10150–10155.
- [144] H. Immer, V. Nelson, W. Robinson, M. Götz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1789–1796.
- [145] B. Beck, S. Hess, A. Dömling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1701–1705.
- [146] a) C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637–639; b) S. Patel, L. Saroglou, C. D. Floyd, A. Miller, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333–8334.
- [147] A. Failli, H. Immer, M. Götz, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257–3261.
- [148] K. Kehagia, I. K. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523–9530.
- [149] a) H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385–387; b) H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2591–2597.
- [150] S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Koh, Y. Kim, D. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109–7112.
- [151] I. K. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere* **2001**, *43*, 75–81.
- [152] Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, H. Y. Koh, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149–4152.
- [153] M. M. Bowers, P. Carroll, M. M. Joullie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 857–865.
- [154] R. Urban, G. Eberle, D. Marquarding, D. Rehn, H. Rehn, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 644–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 627–628.
- [155] D. Behnke, R. Taube, K. Illgen, S. Nerdinger, E. Herdtweck, *Synlett* **2004**, 688–692.
- [156] Beispiel für eine Derivatisierung mit einer ähnlichen MCR: J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516–1524.
- [157] a) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880; b) G. Zhao, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6700–6701.
- [158] Neuere Übersichten: a) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 864–894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 820–849; b) P. Buonora, J.-C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099–6138; c) J. Yli-Kauhaluoma, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7053–7071; d) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186–3223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078–3115, zit. Lit.
- [159] a) R. Yamaguchi, T. Hamasaki, T. Sasaki, T. Ohta, K. Utimoto, S. Kozima, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1136–1143; b) Y. Haraguchi, S. Kozima, R. Yamaguchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 443–449.
- [160] a) J. Tailor, D. G. Hall, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3715–3718; b) B. B. Touré, H. R. Hoveyda, J. Tailor, A. Ulaczyk-Lesanko, D. G.

- Hall, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 466–474; c) B. B. Touré, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2035–2038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001–2004.
- [161] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4880–4887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732–4739.
- [162] a) V. Narkevitch, K. Schenk, P. Vogel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1876–1878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1806–1808; b) V. Narkevitch, S. Megevand, K. Schenk, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5080–5093; c) V. Narkevitch, P. Vogel, K. Schenk, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1674–1685; d) M. Turks, F. Fonquerne, P. Vogel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1053–1056.
- [163] L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *20*, 304–322.
- [164] L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047.
- [165] L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4386–4389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4254–4257.
- [166] G. Cravotto, G. M. Nano, G. Palmisano, S. Tagliapietra, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 707–709.
- [167] D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- [168] D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1910–1914.
- [169] Übersicht: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909; Monographie: b) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, Hoboken, **2003**.
- [170] a) A. S. Anslow, L. M. Harwood, H. Phillips, D. Watkin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 169–172; b) L. M. Harwood, A. C. Manage, S. Robin, S. F. G. Hopes, D. J. Watkin, C. E. Williams, *Synlett* **1993**, 777–780; c) J. E. Baldwin, S. C. M. Turner, M. G. Moloney, *Synlett* **1994**, 925–928; d) L. M. Harwood, I. A. Lilley, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1557–1560.
- [171] a) A. S. Anslow, L. M. Harwood, H. Phillips, D. Watkin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 997–1000; b) A. S. Anslow, L. M. Harwood, H. Phillips, D. Watkin, L. F. Wong, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1343–1358; c) A. S. Anslow, L. M. Harwood, I. A. Lilley, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2465–2468.
- [172] a) R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527–6532; b) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667; c) P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311–6322; d) T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135–3137.
- [173] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133–3140.
- [174] a) F. Roussi, A. Chauveau, M. Bonin, L. Micouin, H.-P. Husson, *Synthesis* **2000**, 1170–1179; b) F. Chung, A. Chauveau, M. Seltki, M. Bonin, L. Micouin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3127–3130.
- [175] J.-F. Peyronel, S. Grisoni, B. Carboni, T. Courgeon, R. Carrié, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 189–198.
- [176] P. Garner, O. Dogan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4–6.
- [177] C. Wittland, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 311–315.
- [178] D. Enders, I. Meyer, J. Runsink, G. Raabe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10733–10752.
- [179] H. A. Dondas, C. W. G. Fishwick, R. Grigg, C. Kilner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3473–3485.
- [180] U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Llanazo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romero, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321–9327.
- [181] P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 167–172.
- [182] R. Hanselmann, J. Zhou, P. Ma, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8739–8741.
- [183] A. K. Ganguly, N. Seah, V. Popov, C. H. Wang, R. Kuang, A. K. Saksena, B. N. Pramanik, T. M. Chan, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8981–8983.
- [184] a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. A. Silva, *Chem. Commun.* **1998**, 459–460; Corrigendum: M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. A. Silva, *Chem. Commun.* **1998**, 1917; b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. A. Silva, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1494–1502.
- [185] E. Marotta, P. Righi, G. Rosini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1041–1044.
- [186] S. Kanemasa, T. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710–10711.
- [187] Übersichten: a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619; b) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258; c) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2919.
- [188] Übersicht: J. du Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 364–372.
- [189] J. du Bois, J. Hong, E. M. Carreira, M. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 915–916.
- [190] J. du Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3179–3180.
- [191] a) S. Minakata, T. Ando, M. Nishimura, I. Ryu, M. Komatsu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3596–3598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3392–3394; b) M. Nishimura, S. Minakata, S. Thongchant, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7089–7092; c) M. Nishimura, S. Minakata, T. Takahashi, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2101–2110.
- [192] S. Minakata, M. Nishimura, T. Takahashi, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9019–9022.
- [193] N. Svenstrup, A. Bøgevig, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1559–1565.
- [194] Neuere Übersichten: a) S. E. Gibson (née Thomas), A. Stevenazzi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1844–1854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800–1810; b) J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42.
- [195] P. A. Evans, J. R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609–4610.
- [196] a) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298; b) A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733–772.
- [197] R. Imwinkler, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 781–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 765–766.
- [198] T. Mukaiyama, M. Ohshima, N. Miyoshi, *Chem. Lett.* **1987**, 1121–1124.
- [199] a) A. Mekhelfia, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4779–4782; b) K. Manju, S. Trehan, *Chem. Commun.* **1999**, 1929–1930.
- [200] a) J. Cossrow, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 147–150; b) J. R. Huckins, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10135–10145.
- [201] a) L. F. Tietze, A. Dölle, K. Schiemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1372–1373; b) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1164–1172; c) L. F. Tietze, C. Wulff, C. Wegner, A. Schuffenhauer, K. Schiemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4276–4280.
- [202] Übersichten zu verschiedenen Aspekten dieser Reaktion: a) M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 155–161; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225–237; c) M. Yus, *Synlett* **2001**, 1197–1205; d) M. Yus, D. J. Ramón, *Latv. J. Chem.* **2002**, 79–92; e) M. Yus, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1453–1475.

- [203] a) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5851–5852; b) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Synlett* **1996**, 471–472; c) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1862–1869; d) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1639–1644; e) L. F. Tietze, B. Weigand, L. Völkel, C. Wulff, C. Bittner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 161–168; f) L. F. Tietze, L. Völkel, C. Wulff, B. Weigand, C. Bittner, P. McGrath, K. Johnson, M. Schäfer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1304–1308.
- [204] D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286–289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284–287.
- [205] a) L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1997**, 1049–1050; b) L. F. Tietze, J. Görlitzer, A. Schuffenhauer, M. Hübner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1075–1084.
- [206] L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2885–2889.
- [207] L. F. Tietze, L. Völkel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 925–927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 901–902.
- [208] a) T. Komnenos, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145–169; b) R. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon, Oxford, **1992**.
- [209] Übersichten: a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806; b) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186–204; c) J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867.
- [210] J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609–611.
- [211] a) J. Jauch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2874–2875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764–2765; b) J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473–476.
- [212] a) X. Du, D. Chen, H.-X. Wei, G. Li, T. L. Xiao, D. W. Armstrong, *Chirality* **2003**, *15*, 139–142; b) H.-X. Wei, D. Chen, X. Xu, G. Li, P. W. Paré, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 971–974.
- [213] A. G. M. Barrett, A. Kamimura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1755–1756.
- [214] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10984–10985.
- [215] a) M. Boisbrun, A. Kovács-Kulyassa, L. Jeannin, J. Sapi, L. Toupet, J.-Y. Laronze, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9771–9775; b) E. Dardennes, A. Kovács-Kulyassa, A. Renzetti, J. Sapi, J.-Y. Laronze, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221–223; c) L. Jeannin, M. Boisbrun, C. Nemes, F. Cochard, M. Laronze, E. Dardennes, A. Kovács-Kulyassa, J. Sapi, J.-Y. Laronze, *C. R. Chim.* **2003**, *6*, 517–528.
- [216] A. Chetia, C. J. Saikia, K. C. Lekhok, R. C. Boruah, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2649–2651.
- [217] S.-i. Ikeda, D.-M. Cui, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4712–4713.
- [218] a) D. J. Ramón, G. Guillena, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 875–894; b) M. Anstiss, J. M. Joanne, A. Nelson, J. R. Titchmarsh, *Synlett* **2003**, 1213–1220.
- [219] a) S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Tadokoro, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3499–3502; b) S. Torii, H. Okumoto, T. Kotani, S. Nakayasu, H. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3503–3506.
- [220] C. Moinet, J.-C. Fiaud, *Synlett* **1997**, 97–99.
- [221] Übersichten: a) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357–389; b) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1374; c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44; d) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601; e) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
- [222] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1685–1688.
- [223] Übersichten: a) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177–3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052; b) P. Langer in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 165–177.
- [224] D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521–2524.
- [225] C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3773–3784.
- [226] *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [227] C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957–4980.
- [228] E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808–11809.
- [229] N. S. Joshi, L. R. Whitaker, M. B. Francis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15942–15943.
- [230] a) W. Notz, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, G. Zhong, J. M. Betancort, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131–1140; b) I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6690–6693; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528–6531.
- [231] Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435–1439.
- [232] M. C. Elliot, M. S. Long, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2003–2011.
- [233] M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7182–7183.
- [234] a) H. Dube, N. Gommermann, P. Knochel, *Synthesis* **2004**, 2015–2025; b) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2324–2325.
- [235] T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097–6099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971–5973.
- [236] S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4031–4034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3941–3944.
- [237] J. M. Oaksmith, U. Peters, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13606–13607.
- [238] P. R. Andreana, C. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231–4233.
- [239] T. Godet, Y. Bonvin, G. Vincent, D. Merle, A. Thozet, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281–3284.
- [240] a) R. Krelaus, B. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987–5990; b) L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637–6640.
- [241] T. M. Chapman, I. G. Davies, B. Gu, T. M. Block, D. I. C. Scopes, P. A. Hay, S. M. Courtney, L. A. McNeill, C. J. Schofield, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 506–507.
- [242] B. B. Touré, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8429–8436.
- [243] a) X. Huang, C. Craita, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4272–4275; b) L. C. Bouchez, S. Reddy, M. Turks, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6413–6418; c) M. Turks, X. Huang, P. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 465–476.
- [244] a) D. B. Ramachary, K. Anebuselvy, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838–5849; b) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331.
- [245] M. M.-C. Lo, C. S. Neumann, S. Nagayama, E. O. Perlstein, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077–16086.
- [246] L. F. Tietze, S. Hölsken, J. Adrio, T. Kinzel, C. Wegner, *Synthesis* **2004**, 2236–2239.
- [247] D. Chen, C. Timmons, J. Liu, A. Headley, G. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3330–3335.
- [248] C. D. Hopkins, H. C. Malinakova, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2221–2224.