

Asymmetrische organokatalytische Dominoreaktionen**

Dieter Enders,* Christoph Grondal und Matthias R. M. Hüttl

Stichwörter:

Dominoreaktionen · Homogene Katalyse ·

Kaskadenreaktionen · Organokatalyse ·

Tandemreaktionen

Der derzeitige Stand der organischen Synthese macht oft kostspielige Schutzgruppenstrategien und aufwändige Reinigungsschritte nach jeder Synthesestufe erforderlich. Um diese Probleme zu umgehen, werden zunehmend Mehrkomponentendominoreaktionen zum effizienten und stereoselektiven Aufbau von komplexen Molekülen aus einfachen Vorstufen in einem einzigen Prozess genutzt. Organokatalytische Dominoreaktionen sind in gewisser Weise biomimetisch, da dieses Prinzip bei der Biosynthese von komplexen Naturstoffen aus einfachen Bausteinen sehr effizient verwirklicht ist. In diesem Kurzaufsatz werden die aktuellen Entwicklungen des sich rasch entwickelnden Gebiets diskutiert.

1. Einleitung

Die asymmetrische Katalyse war lange Zeit durch die Metall- und Biokatalyse geprägt,^[1,2] aber ungefähr seit dem Jahr 2000 hat sich eine dritte Disziplin – die asymmetrische Organokatalyse – sehr schnell zu einem der aufregendsten Gebiete der organischen Chemie entwickelt.^[3] Bei der Organokatalyse wirken kleine, chirale organische Moleküle als katalytisch aktive Spezies; diese Organokatalysatoren sind metallfrei, in der Regel ungiftig, einfach verfügbar und überaus robust. Ein deutlicher Vorteil vieler solcher Organokatalysatoren ist ihre Fähigkeit, mehrere Reaktionstypen über unterschiedliche Aktivierungswege zu steuern. Eine Schlüsselrolle kommt dabei chiralen, sekundären Aminen zu, die wahrscheinlich die derzeit am häufigsten verwendeten Organokatalysatoren sind. Sie sind in der Lage, Aldehyde durch Enaminbildung (HOMO-Anhebung)^[4] oder α,β -ungeättigte Aldehyde durch Iminiumionbildung (LUMO-Ab-

senkung) zu aktivieren.^[5] Ein Katalysator mit dieser Fähigkeit eignet sich ideal für die Anwendung in Dominoreaktionen – Reaktionen, die konsekutiv und unter denselben Reaktionsbedingungen ablaufen und dabei

komplexe Strukturen aus einfachen Vorstufen aufbauen.^[6] Organokatalytische Dominoreaktionen zeichnen sich durch ihre hohe Effizienz aus und sind zudem in gewisser Weise biomimetisch, da dasselbe Prinzip häufig auch bei der Biosynthese von Naturstoffen zu finden ist.^[7]

Dominoprozesse haben einige Vorteile gegenüber der klassischen Synthese: So lassen sich durch Dominoreaktionen zeitaufwändige und kostspielige Schutzgruppenmanipulationen sowie die Reinigung von Intermediaten vermeiden. Darüber hinaus sind sie oft sehr stereoselektiv und umweltfreundlich. Die Effizienz asymmetrischer Dominoreaktionen kann durch die Zahl der neu gebildeten Bindungen und Stereozentren sowie durch den Zuwachs an molekularer Komplexität klassifiziert werden.

Dieser Kurzaufsatz fasst die asymmetrischen organokatalytischen Dominoreaktionen von ihren Anfängen bis heute zusammen. Die einzelnen Reaktionen sind nach ihren Aktivierungsstufen unterteilt, was den direkten Vergleich der verschiedenen Ansätze ermöglicht. Wir haben ausschließlich asymmetrische Dominoreaktionen berücksichtigt, rein diastereoselektive Ansätze werden nicht besprochen.

2. Amin-katalysierte Dominoreaktionen

Organokatalytische Dominoreaktionen, die durch Amine katalysiert werden, besonders durch sekundäre Amine, sind weit verbreitet. Der Grund dafür ist, dass sekundäre Amine

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. C. Grondal, Dipl.-Chem. M. R. M. Hüttl
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+ 49) 241-809-2127
E-Mail: enders@rwth-aachen.de
Homepage: http://134.130.101.5/akenders/AKEN_D.HTM

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für C.G.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179 Organokatalyse) unterstützt.

sowohl zur Enamin- als auch zur Iminiumkatalyse befähigt sind.^[4] Darüber hinaus eignen sie sich ideal für die Anwendung in organokatalytischen Dominoreaktionen, da sie eine Reihe von funktionellen Gruppen tolerieren; allerdings ist ihr Einsatz hauptsächlich auf Carbonylsysteme begrenzt. Die Entwicklungen auf diesem Gebiet sind in den folgenden Abschnitten nach den jeweiligen Aktivierungssequenzen unterteilt.

2.1. Iminium-Enamin-Aktivierung

Der Iminium-Enamin-Ansatz wird zurzeit wohl am häufigsten zur Entwicklung asymmetrischer Dominoreaktionen angewendet. Alle auf diesem Konzept basierenden Beiträge weisen eine Gemeinsamkeit auf: die Verwendung von Enal- oder Enonsystemen. Diese Substrate werden zunächst durch ein sekundäres Amin über die Bildung eines Iminiumions aktiviert, wodurch eine nucleophile konjugierte Addition initiiert wird. Das entstandene Enamin kann nun in einer zweiten Reaktion mit einem Elektrophil reagieren. So wer-



Dieter Enders, geboren 1946 in Butzbach, promovierte 1974 an der Justus-Liebig-Universität Gießen bei Prof. D. Seebach. Nach einem Postdoktorat an der Harvard University bei Prof. E. J. Corey kehrte er nach Gießen zurück und fertigte dort 1979 seine Habilitation an. 1980 wurde er Professor an der Universität Bonn, bevor er 1985 einen Ruf als Professor für organische Chemie an der RWTH Aachen annahm. Er erhielt zahlreiche Preise für seine Arbeiten, die sich mit der asymmetrischen Synthese biologisch aktiver Verbindungen und der Entwicklung neuer Synthesemethoden beschäftigen.



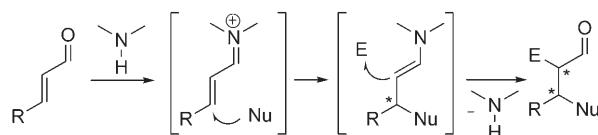
Christoph Grondal, 1979 in Troisdorf geboren, studierte Chemie an der Universität Bonn und fertigte seine Diplomarbeit am Forschungszentrum Jülich bei Prof. M. Müller an. 2006 promovierte er als Kekulé-Stipendiat an der RWTH Aachen bei Prof. D. Enders, wo er sich mit der Entwicklung organokatalytischer, biomimetischer Kohlenhydratsynthesen und der Synthese verwandter Naturstoffe beschäftigte. Derzeit ist er Postdoktorand bei Prof. D. W. C. MacMillan an der Princeton University. Er wurde mit dem Jungchemiker-Preis der Universität Hannover und dem DSM Award 2006 ausgezeichnet.



Matthias Hüttl wurde 1977 in Augsburg geboren, studierte Chemie an der RWTH Aachen und schloss sein Studium 2004 mit der Diplomarbeit ab. Seitdem fertigt er in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Enders seine Dissertation an, in deren Rahmen er sich mit der Entwicklung von neuen asymmetrischen organokatalytischen Methoden befasst, z. B. organokatalytischer α -Fluorierung von Carbonylverbindungen und Mehrkomponentendominoreaktionen.

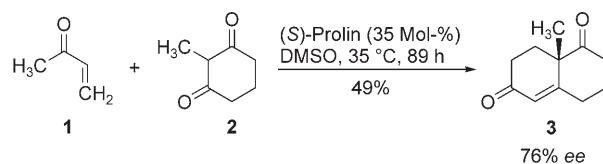
den die doppelt substituierten Produkte gebildet, die in der Regel zwei neue stereogene Zentren enthalten (Schema 1).

Eines der ersten Beispiele wurde 2000 von Barbas und Bui beschrieben: die Prolin-katalysierte asymmetrische Robin-



Schema 1. Das Konzept der Iminium-Enamin-Aktivierung.

son-Anellierung zur Synthese des Wieland-Miescher-Ketons **3** (WMK).^[8] Das WMK **3** wurde ausgehend von Methylvinylketon (**1**) und dem Diketon **2** in 49% Ausbeute und 76% ee erhalten (Schema 2). Diese Michael/Aldol-Konden-

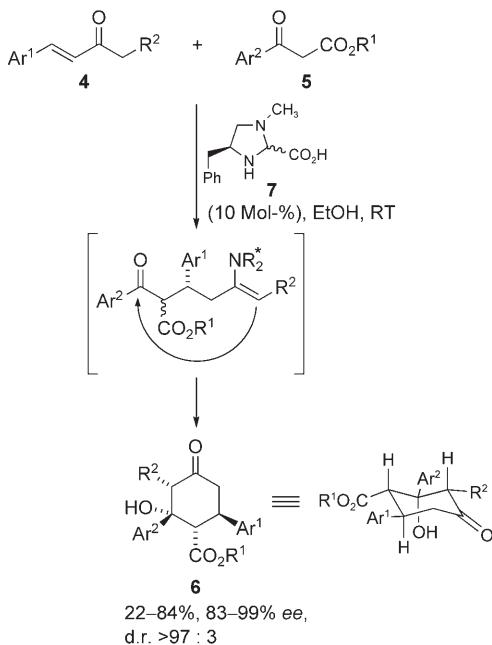


Schema 2. (S)-Prolin-katalysierte asymmetrische Robinson-Anellierung.

sations-Sequenz wird durch die Bildung eines Iminiumions durch Reaktion von Prolin mit **1** eingeleitet. Nach der konjugierten Addition von **2** erfolgt eine Enamin-katalysierte *6-enolendo*-Cyclisierung mit anschließender Kondensation zu **3**.^[9] Ausbeute und Enantioselektivität sind vergleichbar mit denen des ursprünglichen Zweistufenansatzes.^[10]

Ein ähnlicher Weg wurde von Jørgensen et al. zum Aufbau optisch aktiver Cyclohexanone **6** mit bis zu vier stereogenen Zentren beschritten.^[11] Diese Michael/Aldol-Reaktion wird durch die Iminiumaktivierung des ungesättigten Ketons **4** mit dem Imidazolidinkatalysator **7** eingeleitet. Nach erfolgter konjugierter Addition des β -Ketoesters **5** werden die Cyclohexanone **6** durch eine nachfolgende intramolekulare Aldolreaktion gebildet (Schema 3).

Aus einer Optimierung gingen der Katalysator **7** und insbesondere polare Lösungsmittel wie Ethanol als besonders günstig hervor. Die Ausbeuten sind zwar eher moderat, allerdingen werden die Produkte praktisch diastereomerenrein und sehr enantioselektiv (83–99% ee) gebildet. Diese Vorschrift ermöglicht die Verwendung zahlreicher Reste und Arylsubstituenten. Zudem konnte sie durch die Verwendung von Phenylsulfonylacetophenon anstelle der β -Ketoester **5** noch erweitert werden;^[12] die entsprechenden Cyclohexanone werden ebenfalls in guten Ausbeuten (31–95%) und mit hohen Stereoselektivitäten (d.r. > 97:3, 86–99% ee) gebildet. Kurze Zeit später veröffentlichte Gryko eine ganz ähnliche Reaktion, bei der 1,3-Diketone anstelle der β -Ketoester **5** zusammen mit dem Methylvinylketon verwendet wurden. Diese (S)-Prolin-katalysierte Sequenz liefert die entsprechenden disubstituierten Cyclohexanone in guten Ausbeuten (39–93%), aber mit nur moderaten Enantioselektivitäten (43–80% ee).^[13]



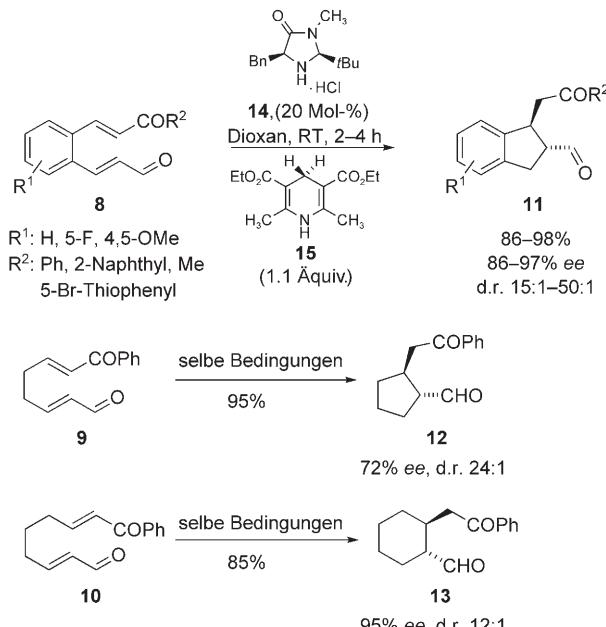
R¹: Me, Et, Bn
 R²: H, Me
 Ar¹: Ph, 2-Np, 4-ClC₆H₄, 4-HOC₆H₄
 2-Thienyl, 2-Pyrimidyl
 Ar²: Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Schema 3. Asymmetrische Sequenz aus Michael-Addition und intramolekularer Aldolreaktion. $Bn =$ Benzyl; $Np =$ Naphthyl.

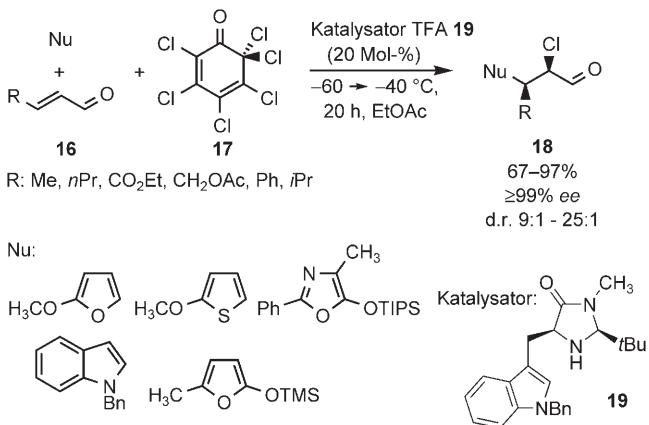
Etwa zur selben Zeit erschienen drei unabhängige Beiträge über die Iminium-Enamin-Aktivierung. Die erste Veröffentlichung, von List et al., behandelte eine asymmetrische reduktive Michael-Cyclisierung der Enalenone **8–10** zu den Ketoaldehyden **11–13** (Schema 4).^[14] Die aktivierte Enaleinheit wird zuerst durch ein Hydridnucleophil, geliefert vom Hantzsch-Ester **15**, angegriffen, sodass das daraus entstehende Enamin nun eine intramolekulare Michael-Addition an das Enonsystem eingehen kann. Bei diesen Untersuchungen erwies sich der Katalysator **14** als besonders geeignet in Bezug auf Reaktionszeit, Umsatz und Stereoselektivität. Zudem ist der Anwendungsbereich dieser Reaktion sehr breit – außer verschiedenen aromatischen Enalen können auch aliphatische Enale verwendet und mit hoher Stereoselektivität umgesetzt werden.

Eine intermolekulare Version der Iminium-Enamin-Aktivierung wurde kürzlich von MacMillan et al. beschrieben.^[15] Dabei wurden zunächst verschiedene Enale **16** mit einer Vielzahl unterschiedlicher aromatischer π -Nucleophile umgesetzt. Die konjugierte Addition wird durch das Imidazolidinon **19** katalysiert, und das daraus resultierende Enamin wird anschließend mit dem Chlorelektrophil **17** zu den doppelt substituierten Produkten **18** in guten bis hervorragenden Ausbeuten umgesetzt (Schema 5). In fast allen Fällen werden für diese Reaktion eine hohe *syn*-Selektivität (*syn/anti* 9:1 bis >25:1, in einem Fall nur 3:1) und eine exzellente Enantioselektivität ($\geq 99\% ee$) beobachtet.

Diese Arbeit wurde erweitert durch die Verwendung des Hantzsch-Esters **21** in Kombination mit Hexachlorcyclohe-



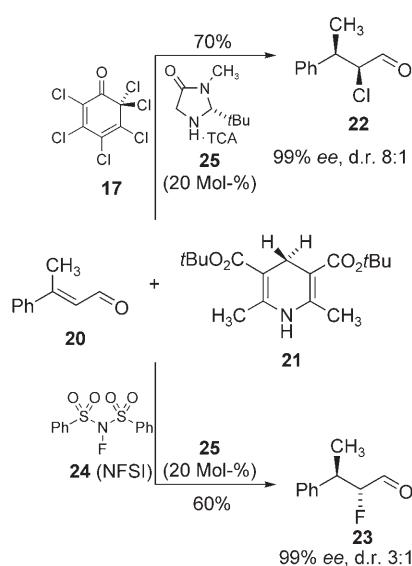
Schema 4. Asymmetrische reduktive Michael-Cyclisierung.



Schema 5. Asymmetrische Sequenz aus Michael-Addition und intermolekularer Halogenierung. TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

xadienon **17** oder *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI; **24**) und dreifach substituierten Olefinen **20** als Substraten, wobei zwei neue Stereozentren gebildet wurden. Diese Kaskade stellt die erste formale asymmetrische HCl- oder HF-Addition an dreifach substituierte Olefine **20** dar (Schema 6). Interessanterweise verläuft die HCl-Addition mit hoher *syn*-Selektivität, die HF-Addition hingegen *anti*-selektiv. Durch die Kombination zweier unterschiedlicher Aminkatalysatoren (schrittspezifische Katalysatoren) konnte sowohl eine *syn*- als auch *anti*-selektive HF-Addition durchgeführt werden.

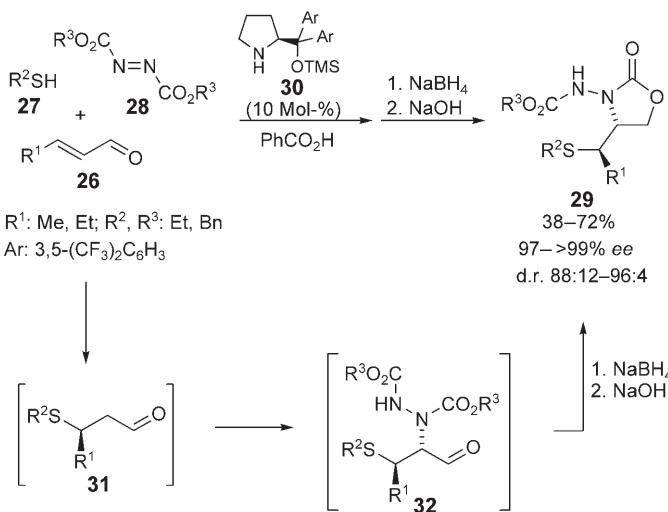
Dieses Konzept wurde auch von Jørgensen et al. genutzt, die die erste enantioselektive, organokatalytische Sequenz aus konjugierter Thioladdition und Aminierung entwickelten.^[16] Sie verwendeten einfache α,β -ungesättigte Aldehyde **26** zusammen mit Thiolen **27**, Azodicarboxylaten **28** und dem von Prolin abgeleiteten Katalysator **30**. Dabei erfolgt zu-



Schema 6. Diastereo- und enantioselektive HCl- und HF-Addition an dreifach substituierte Olefine **20** zur Generierung der halogenierten Aldehyde **22** und **23**. TCA = Trichloressigsäure.

nächst eine konjugierte Addition des Iminium-aktivierten Enals von **26** mit dem weichen Thionucleophil **27**. Das resultierende Enamin von **31** wird dann durch **28** abgefangen, wobei der Thio- und Hydrazino-substituierte Aldehyd **32** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität (d.r. 88:12–96:4, 97–>99 % ee) gebildet wird (Schema 7).

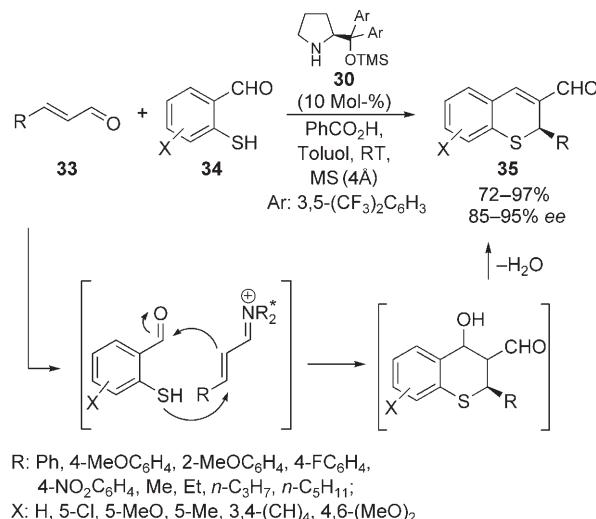
Dieser Dominoreaktion folgt eine In-situ-NaBH₄-Reduktion des Aldehyds zum Alkohol und anschließende Bildung des Oxazolidinons **29** unter basischen Bedingungen. Die Gesamtausbeuten sind recht gut, da es sich hierbei um eine Vierstufeneintopfreaktion handelt. Die Reaktionstemperatur hat einen starken Einfluss auf die Stereoselektivität und Reaktionsgeschwindigkeit: Die Sulfa-Michael-Addition verläuft bei Raumtemperatur relativ schnell, allerdings kann es leicht zu einer Racemisierung kommen. Diese lässt sich bei Tem-



Schema 7. Asymmetrische Sequenz aus konjugierter Thioladdition und Aminierung.

peraturen unterhalb von -15°C vermeiden; dabei verlangsamt sich aber auch die Reaktion erheblich, weshalb in diesem Fall Benzoësäure als Cokatalysator zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit verwendet werden muss.

Wang et al. publizierten kürzlich eine Sulfa-Michael-Addition mit anschließender intramolekularer Aldolkondensation.^[17] Bei dieser Reaktion, katalysiert durch das Prolin-derivat **30**, werden Thiochromene **35** aus α,β -ungesättigten Aldehyden **33** und *ortho*-Mercaptobenzaldehyden **34** in hohen Ausbeuten (72–97 %) und mit sehr guten Enantioselektivitäten (85–95 % ee) gebildet (Schema 8). Diese Reaktion

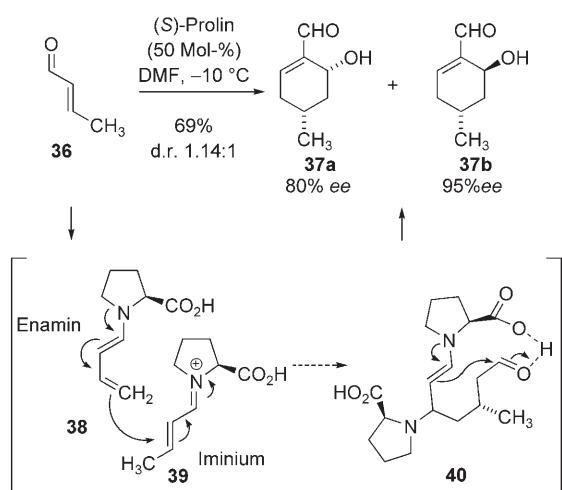


Schema 8. Sulfa-Michael/Aldolkondensations-Sequenz.

wurde in Toluol in Gegenwart von Benzoësäure (0.1 Äquiv.) zwischen 0°C und Raumtemperatur durchgeführt. Die entsprechende Oxa-Michael/Aldolkondensations-Sequenz wurde kürzlich von Arvidsson et al. vorgestellt,^[18] wobei die Ausbeuten der Chromene bei 15–70 % und die Enantiomerenüberschüsse bei 29–90 % ee lagen.

Ein schönes Beispiel, bei dem die Enamin- und Iminiumaktivierung mit demselben Substrat und in der gleichen Reaktion stattfinden, bietet die formale [3+3]-Cycloaddition von Crotonaldehyd (**36**) zu den beiden Cyclohexenen **37** (Schema 9).^[19] Ein Lösungsmittel- und Katalysator-Screening ergab, dass diese Reaktion besonders gut in Gegenwart von 50 Mol-% (*S*)-Prolin in DMF bei -10°C abläuft. Diese Reaktion verläuft nur mit geringer Diastereoselektivität, allerdings werden die Epimere **37** in 69 % Gesamtausbeute sowie mit ee-Werten von 80 und 95 % erhalten. Die Autoren postulieren eine Michael/Morita-Baylis-Hillman-Reaktionssequenz. Im ersten Schritt wird dabei der Crotonaldehyd einmal über Enaminbildung (\rightarrow **38**) und einmal über Iminumbildung (\rightarrow **39**) aktiviert, wonach **39** von **38** in einer vinylogen Michael-Reaktion angegriffen wird, gefolgt von einer über das Intermediat **40** ablaufenden, intramolekularen Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

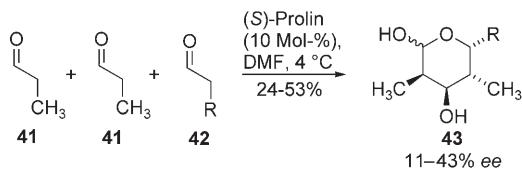
Weitere Beispiele für Iminium-Enamin-katalysierte tandemartige Prozesse sind die Cyclopropanierung nach MacMillan und Kunz^[20] oder die Epoxidierung nach Jørgensen et al.^[21]



Schema 9. Organokatalytische formale [3+3]-Cycloaddition von Crotonaldehyd.

2.2. Enamin-Enamin-Aktivierung

Die Enamin-Enamin-Aktivierung ist wesentlich seltener als die Iminium-Enamin-Aktivierung bei Dominoreaktionen angewendet worden. Ein erstes Beispiel war die Homoaldolreaktion von Acetaldehyd zu (+)-5-Hydroxy-(2E)-hexenal mit 90 % ee nach Barbas et al.^[22] Kurz darauf wurde von derselben Arbeitsgruppe eine Prolin-katalysierte Trimerisierung von einfachen Aldehyden zu Kohlenhydraten und Polyketiden beschrieben (Schema 10).^[23] Dieser Trimerisie-

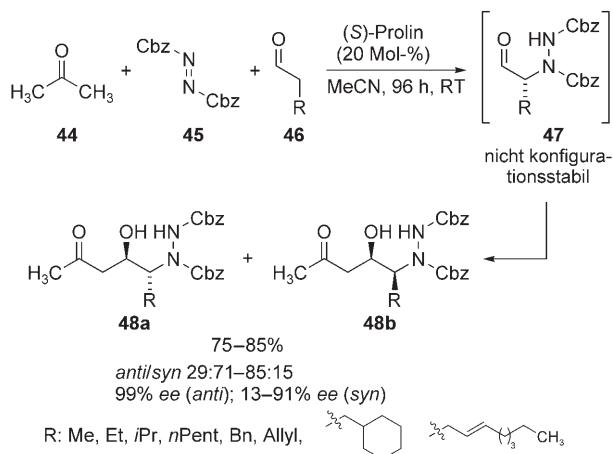


R: Et, iPr, iBu

Schema 10. Organokatalytischer Aufbau von Kohlenhydraten und Polyketiden.

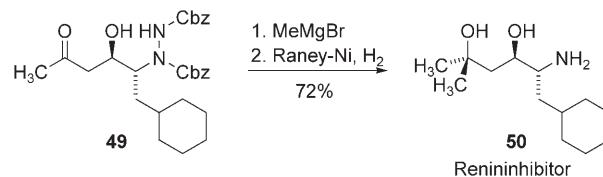
rungsansatz umfasst zwei aufeinanderfolgende Aldolreaktionen zwischen unterschiedlichen Aldehyden. Die erste Aldolreaktion ist die Selbst-Aldolreaktion von zwei Propanal-molekülen **41**, worauf eine gekreuzte Aldolreaktion zum Aufbau der Lactole **43** folgt. Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten dieser Reaktion sind niedrig, aber immerhin wurde hier erstmals der organokatalytische Aufbau von Kohlenhydraten und Polyketiden präsentiert.^[24]

Barbas et al. entwickelten später eine Prolin-katalysierte Dreikomponentendominoreaktion ausgehend von Aceton (**44**), verschiedenen Aldehyden **45** und dem Azodicarboxylat **46** unter Bildung funktionalisierter Hydrazinoalkohole **48** (Schema 11).^[25] Der erste Schritt ist eine α -Aminierung^[26] unter Bildung des Intermediats **47**, das anschließend eine Aldolreaktion^[27] mit Aceton eingeht. Die Einzelschritte wurden bereits zuvor beschrieben, diese Kombination in



Schema 11. Prolin-katalysierte Dreikomponentendominoreaktion zur Synthese der funktionalisierten Hydrazinoalkohole **48**. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Form einer Dominoreaktion ist jedoch eine Neuheit. Interessanterweise racemisiert **47** vollständig, bevor es zum Aldolprodukt **48a/b** umgesetzt wird. Diese Tatsache erklärt auch die moderate *anti/syn*-Selektivität der Endprodukte, deren Isomere aber durch Kristallisation getrennt werden können. Bei Optimierungen der Reaktionsbedingungen ergaben sich bei der Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel nur geringe Unterschiede in Bezug auf Ausbeute und Diastereoselektivität. Zudem ist diese Reaktion sehr tolerant in Bezug auf unterschiedliche Aldehyde. Die Ausbeuten sind relativ gut bei allerdings nur moderaten *anti/syn*-Selektivitäten. Das *anti*-Isomer wird als einziges Enantiomer (>99 % ee) erhalten, während das *syn*-Isomer nur mit mäßigen bis guten Enantioselektivitäten (13–91 % ee) gebildet wird. Das Potenzial dieser Reaktion wurde eindrucksvoll durch eine Dreistufensynthese des bekannten Renininhibitors **50** demonstriert (Schema 12).



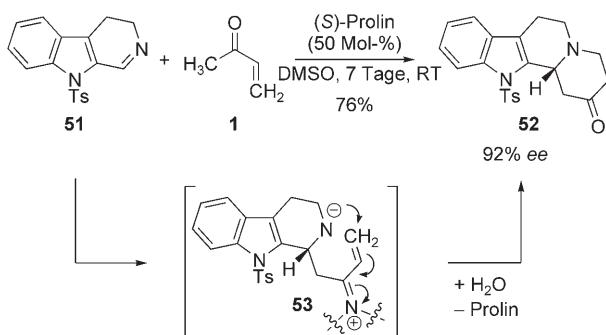
Schema 12. Synthese des Renininhibitors **50**.

2.3. Enamin-Iminium-Aktivierung

Prinzipiell entspricht die Enamin-Iminium-Aktivierung einer Umkehrung der Iminium-Enamin-Aktivierung: Die Substrate müssen zuerst durch Enaminbildung aktiviert werden, und nach erfolgter elektrophiler Substitution muss eine Iminiumaktivierung stattfinden. Wichtige Substrate sind vor allem Methylvinylketone und ihre Derivate. Alternativ bietet sich auch die Verwendung zweier Substrate an, die auf unterschiedliche Weise aktiviert werden.

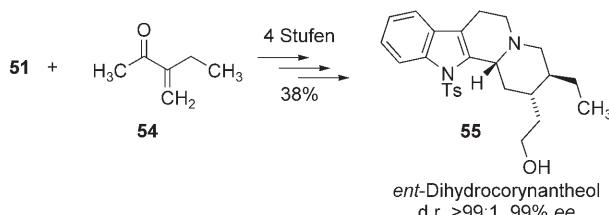
Ohsawa et al. entwickelten eine Prolin-katalysierte Mannich/Aza-Michael-Sequenz zum Aufbau des D-Rings von

Indolalkaloidbausteine.^[28] Durch Mischen von 9-Tosyl-3,4-dihydro- β -carbolin (**51**) – einem Z-konfigurierten Imin – mit Methylvinylketon (**1**) wird zunächst in einer Prolin-vermittelten Mannich-Reaktion das Intermediat **53** gebildet. Danach wird das resultierende Iminiumion durch das negativ geladene Stickstoffatom in einer intramolekularen Aza-Michael-Reaktion angegriffen, wodurch der D-Ring von **52** mit insgesamt 76% Ausbeute und mit sehr guter Enantioselektivität von 92% ee aufgebaut wird (Schema 13). Diese Reaktion kann formal auch als eine Diels-Alder-Reaktion angesehen werden. Das detosyierte **52** hat sich bereits als wertvoller Baustein für die Synthese diverser Indolalkaloide bewährt.



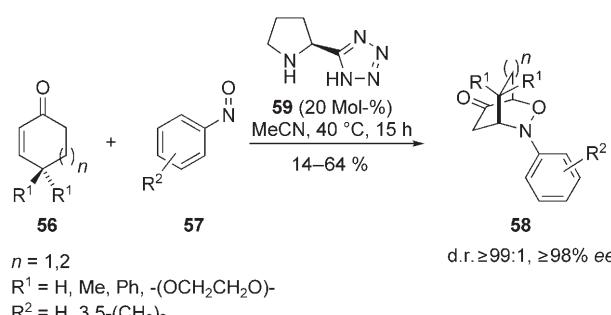
Schema 13. Organokatalytische asymmetrische Synthese von **52** mit einer Mannich/Aza-Michael-Sequenz.

Vor kurzem gelang dieser Arbeitsgruppe mit derselben Methode eine effiziente Synthese des Alkaloids *ent*-Dihydrocorynantheol (**55**).^[29] Hier wurde zusätzlich das substituierte Methylvinylketon **54** verwendet, wodurch zwei neue Stereozentren mit exzellenter Stereoselektivität (d.r. >99:1, 99% ee) gebildet werden. **55** wurde in nur vier Stufen in 38% Gesamtausbeute erhalten (Schema 14).



Schema 14. Asymmetrische Synthese von *ent*-Dihydrocorynantheol (**55**).

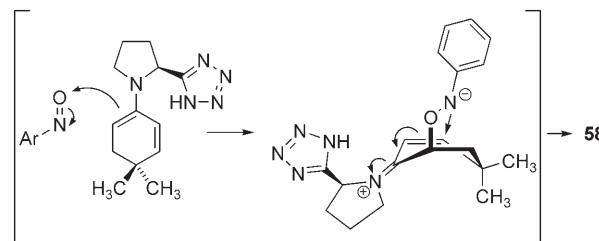
Die Sequenz aus organokatalytischer α -Aminohydroxylierung^[30] und anschließender Michael-Addition bietet eine Alternative zur Nitroso-Diels-Alder-Reaktion. Yamamoto et al. verwendeten cyclische Enone **56** und Nitrosobenzol oder dessen Derivate **57** in einer solchen Tandemreaktion (Schema 15).^[31] Als Katalysator wurde das Prolin-basierte Tetrazol **59** eingesetzt, da es eine höhere Aktivität in der α -Aminohydroxylierung von Ketonen aufweist als Prolin selbst. Die Produkte **58** wurden mit exzellenter Diastereo- und



Schema 15. α -Aminohydroxylierung/Aza-Michael-Reaktion.

Enantioselektivität (d.r. $\geq 99:1$, $\geq 98\%$ ee) und mäßigen bis guten Ausbeuten (14–64%) gebildet. Die Ausbeuten sanken drastisch im Fall von Cycloheptenon, was aber durch die Verwendung von Prolin ausgeglichen werden konnte.

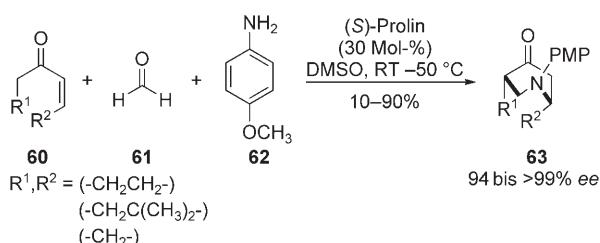
Die absolute Konfiguration von **58** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt und stimmt vollständig mit der erwarteten relativen Topizität überein. Interessanterweise sind diese formalen „Diels-Alder-Produkte“ die entgegengesetzten Regioisomere der eigentlichen Nitroso-Diels-Alder-Produkte. Dies beruht auf der Tatsache, dass die α -Aminohydroxylierung immer zuerst abläuft und ihr anschließend eine intramolekulare Aza-Michael-Reaktion folgt (Schema 16).



Schema 16. Möglicher schrittweiser Reaktionsverlauf.

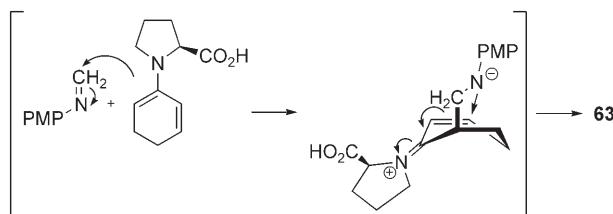
Eine ganz ähnliche Sequenz wurde von Córdova et al. entwickelt. Die Umsetzung cyclischer Enone **60** mit Iminen, die in situ aus Formaldehyd (**61**) und *para*-Anisidin (**62**) gebildet werden, entspricht einer formalen Aza-Diels-Alder-Reaktion.^[32] Diese Reaktion verläuft besonders gut in DMSO zwischen Raumtemperatur und 50 °C ab, wobei die Produkte **63** in 10–90% Ausbeute und sehr guten Enantioselektivitäten (94–>99% ee) gebildet werden (Schema 17).

Auch in dieser Reaktion erwiesen sich Prolin und das Tetrazolderivat **59** als die Katalysatoren der Wahl. Eine Variation der cyclischen Enone **60** ergab, dass Cyclohexenone und Cycloheptenone sehr gute Substrate sind, während sich Cyclopentenone nicht eignen. Eine weitere Einschränkung ist, dass 3-substituierte Cyclohexenone nach der Mannich-Reaktion nicht weiterreagieren. Die absolute Konfiguration von **63** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt und ist in Einklang mit dem erwarteten stereochemischen Verlauf. Dies ermöglicht nun die Formulierung eines plausiblen Reaktionsverlaufs, demzufolge es sich hier um eine Mannich/



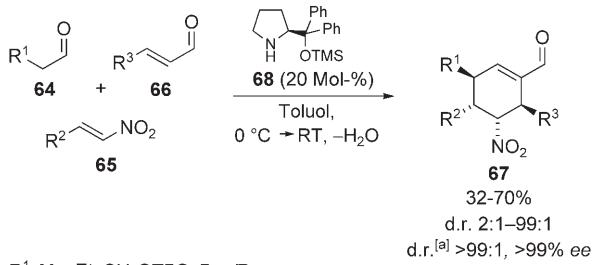
Schema 17. Prolin-katalysierte Mannich/Aza-Michael-Reaktion.
PMP = *para*-Methoxyphenyl.

Aza-Michael-Sequenz handelt, was die hohen Regio- und Stereoselektivitäten der Piperidone **63** erklärt (Schema 18).



Schema 18. Plausibler schrittweiser Reaktionsverlauf.

Ein etwas komplexeres Beispiel ist eine kürzlich entwickelte Dreikomponententripelkaskade zum Aufbau von tetrasubstituierten Cyclohexencarbaldehyden **67** (Schema 19).^[33] Diese Mehrkomponentenreaktion

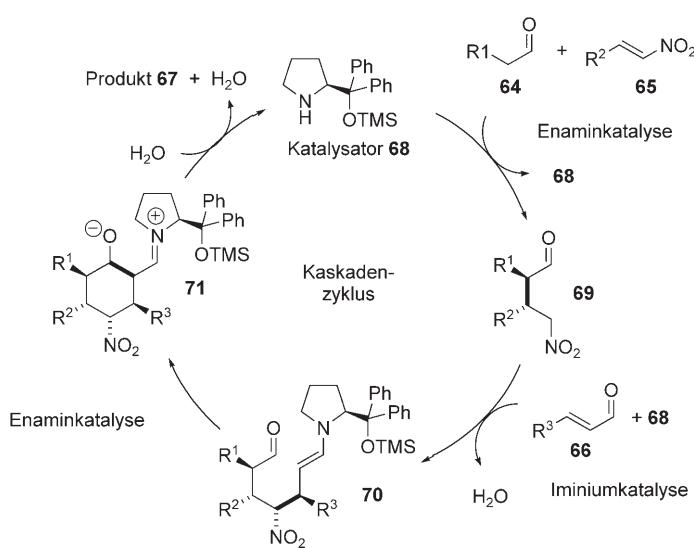


R¹: Me, Et, CH₂OTBS, Bn, iPr,
 R²: Ph, 2-CiC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-Piperonyl, 2-Me-F
 R³: H, Ph, Me, nBu
 [a] Nach chromatographischer Epimerentrennung.

Schema 19. Asymmetrische organokatalytische Tripelkaskade. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

verläuft über eine Michael/Michael/Aldolkondensations-Sequenz, die die konsekutive und hoch chemo-, regio- und stereoselektive Bildung von drei C-C-Bindungen umfasst. Die pentasubstituierten Cyclohexene **67** werden aus drei einfach zugänglichen Vorstufen – linearen Aldehyden **64**, Nitroalkenen **65** und α,β -ungesättigten Aldehyden **66** – aufgebaut. Bei dieser Tripelkaskade werden vier neue stereogene Zentren aufgebaut, aber von den 16 möglichen Isomeren werden selektiv nur zwei Epimere in α -Position zur Nitrogruppe in einem Verhältnis von 2:1 bis 99:1 erhalten, wobei das Unterschassisomer chromatographisch leicht abgetrennt werden kann. Ein Vorteil bei dieser Reaktion ist der mögliche Einsatz

eines breiten Substratspektrums. So können R¹, R² und R³ von aliphatischen über (hetero)aromatische bis hin zu funktionalisierten Resten variiert werden. Die drei Komponenten werden in dieser Reaktion nahezu in einem 1:1:1-Verhältnis eingesetzt. Der Katalysator **68** aktiviert **64** zuerst durch Enaminbildung, wodurch die erste konjugierte Addition eintritt und das Zwischenprodukt **69** gebildet wird. Anschließend bildet **68** mit **66** ein Iminiumion, wodurch die zweite Michael-Addition an **69** eingeleitet wird. Dabei entsteht das Enaminintermediat **70**, das sofort eine intramolekulare Aldolkondensation zum Produkt **67** eingeht. Die Cyclohexene **67** werden in guten Ausbeuten (30–58 %) und enantiomerenrein ($\geq 99\% ee$) gebildet (Schema 20).



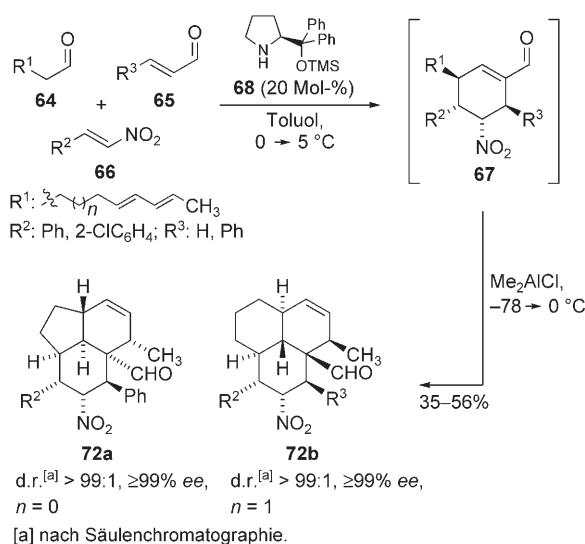
Schema 20. Postulierter Katalysezyklus.

Diese Mehrkomponentendominoreaktion wurde kürzlich durch eine hoch stereoselektive intramolekulare Diels-Alder-Reaktion erweitert.^[34] Dabei folgt der Dominoreaktion eine Lewis-Säure-vermittelte intramolekulare [4+2]-Cycloaddition, die zu den komplexen tricyclischen Strukturen **72a/b** führt. Bei dieser Tetradominoreaktion werden fünf C-C-Bindungen gebildet, wobei in einer Operation bis zu acht Stereozentren hoch diastereo- und enantioselektiv aufgebaut werden (Schema 21).

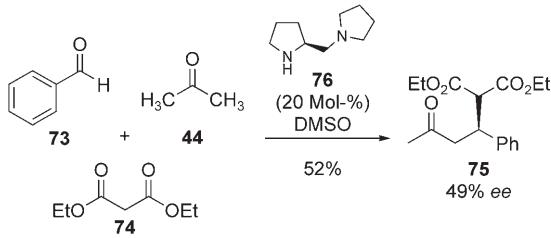
2.4. Andere Amin-katalysierte Dominoreaktionen

Dieser Abschnitt enthält alle Beiträge zu Amin-katalysierten Dominoreaktionen, die nicht klar in die oben genannten drei Kategorien hineinpassen – allerdings basieren die folgenden Beispiele ebenfalls auf der Enamin- und/oder Iminiumaktivierung.

Eine asymmetrische Knoevenagel/Michael-Dominoreaktion wurde mit Benzaldehyd (73), Diethylmalonat (74), Aceton (44) und dem Katalysator (S)-1-(2-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin (76) verwirklicht (Schema 22).^[35] Das chirale Amin katalysiert zuerst die Bildung des Alkylenmalonates;



Schema 21. Michael/Michael/Aldolkondensation/Diels-Alder-Dominoreaktion.

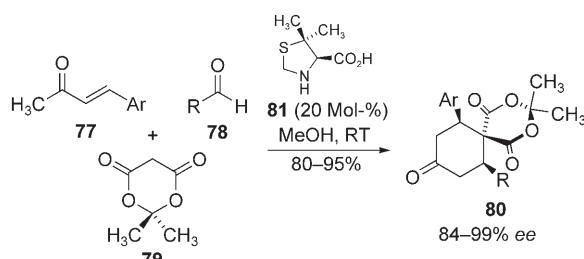


Schema 22. Knoevenagel/Michael-Dominoreaktion.

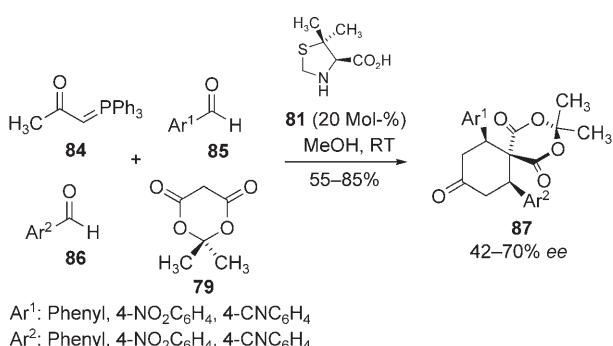
danach folgt eine organokatalytische Michael-Addition, die das Produkt **75** in moderater Ausbeute (52 %) und Enantioselektivität (49 % ee) bildet.

2003 beschrieben Barbas et al. den organokatalytischen Aufbau von Spiroverbindungen auf der Basis einer asymmetrischen Dreikomponenten-Knoevenagel/Diels-Alder-Dominoreaktion.^[36] Die Spiroverbindungen **80** werden aus drei einfachen Vorstufen – den Enonen **77**, den Aldehyden **78** und Meldrums Säure (**79**) – erhalten. Zuerst wird **78** zusammen mit **79** über eine Knoevenagel-Reaktion in das Olefin **82** überführt. Im zweiten Schritt wird **77** vom Katalysator **81** durch Enaminbildung aktiviert, sodass die nachfolgende Diels-Alder-Reaktion eingeleitet werden kann. Durch Hydrolyse werden die Produkte **80** und der Katalysator **81** freigesetzt, der nun in den nächsten Zyklus eintreten kann. Dieser Ansatz zeichnet sich durch gute Gesamtausbeuten sowie gute Regio- und Enantioselektivitäten aus (Schema 23). Die cyclischen Spiroverbindungen sind Analoga des antioxidativen Glucosids des Oreganos (*Origanum vulgare*).

Kurz darauf wurde dieser Ansatz durch eine Vierkomponenten-Wittig/Knoevenagel/Diels-Alder-Reaktion erweitert.^[37] Im Unterschied zur ursprünglichen Arbeit wird in diesem Fall eine zweite Aldehydkomponente in Gegenwart des Phosphorans **84** verwendet, wodurch das Enon *in situ* gebildet wird (Schema 24). Die entsprechenden Spirover-



Schema 23. Asymmetrische Knoevenagel/Diels-Alder-Reaktion zur Synthese der Spiroverbindungen **80**.

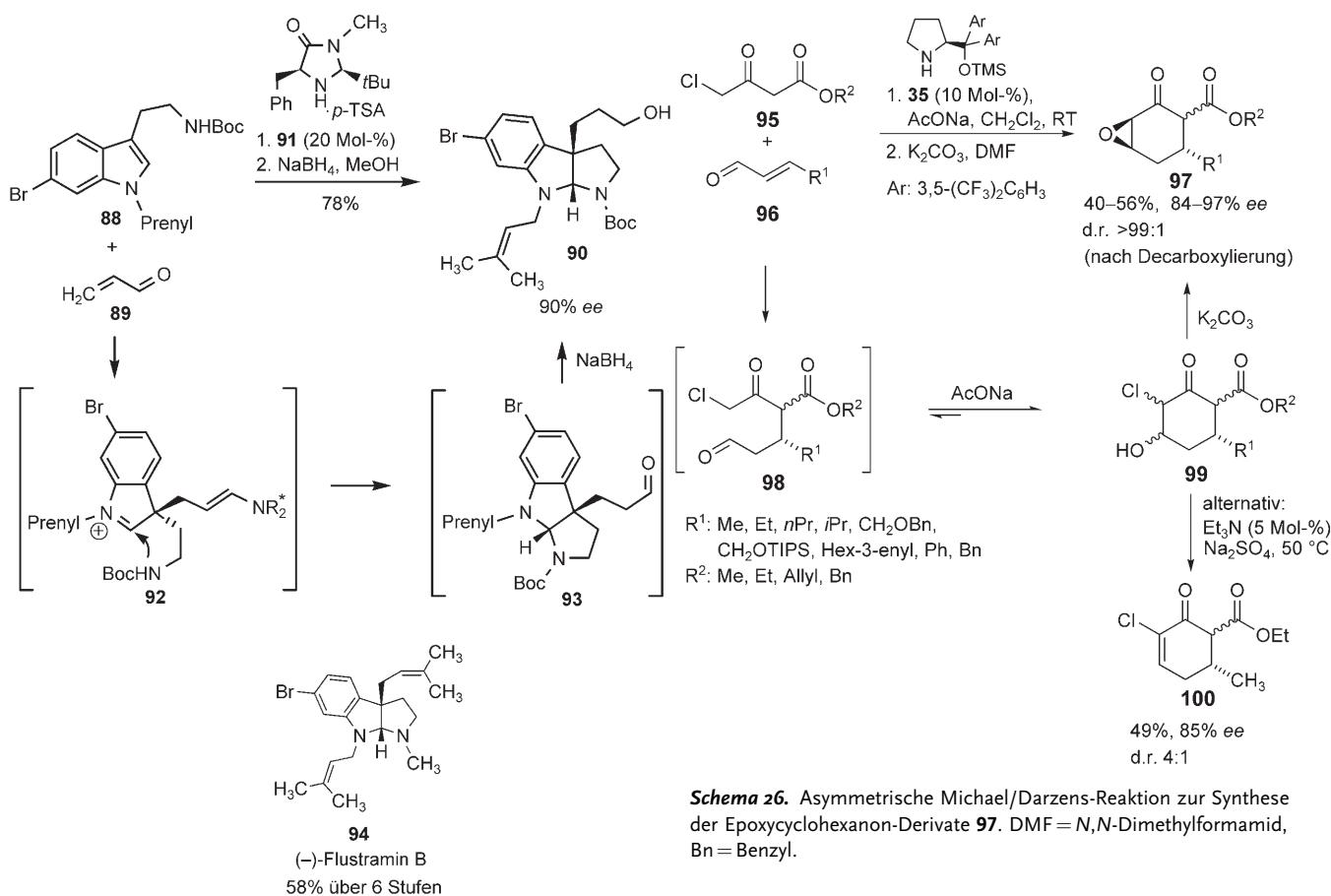


Schema 24. Asymmetrische Wittig/Knoevenagel/Diels-Alder-Reaktion zur Synthese der Spiroverbindungen **87**.

bindungen **87** sind die gleichen wie die oben beschriebenen (**80**).

Die Anwendung organokatalytischer Dominoreaktionen in der Naturstoffsynthese wurde eindrucksvoll am Beispiel der Synthese des Pyrroloindolinalkaloids (–)-Flustramin B (**94**) durch die Verwendung einer Additions/Cyclisierungs-Kaskade demonstriert (Schema 25).^[38] In diesem Schlüsselschritt findet eine konjugierte Addition des *N*-Boc-geschützten Tryptamins **88** an Acrolein (**89**) statt, katalysiert durch das Imidazolidinon **91**. Das intermedäre Iminiumion **92** wird sofort durch das Boc-geschützte Amin in einer 5-*exo*-Heterocyclisierung zum tricyclischen Pyrroloindolin **93** umgesetzt. Durch In-situ-Reduktion mit NaBH₄ wird der Alkohol **90** in einer Ausbeute von 78 % mit hoher Stereoselektivität erhalten. Diese elegante Strategie ermöglicht die Synthese von (–)-Flustramin B, einem biologisch aktiven marinen Alkaloid, in nur sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 58 %. Dieses Beispiel demonstriert die hervorragende Eignung von Dominoreaktionen zum schnellen Aufbau komplexer Moleküle.

Durch eine Michael/Darzens-Reaktion können hoch funktionalisierte Epoxycyclohexanon-Derivate **97** mit bis zu



vier Stereozentren erhalten werden (Schema 26).^[39] Dieser Dominoprozess beginnt mit einer konjugierten Addition von γ -Chlor- β -ketoestern **95** an Enale **96**, die durch Iminiumbildung aktiviert sind. Der Michael-Addition folgt eine Darzens-Reaktion, deren Aldolreaktion durch NaOAc ermöglicht wird. Die abschließende intramolekulare S_N2 -Substitution zur Bildung des Epoxids **97** wird durch K_2CO_3 initiiert. Sowohl die Ausbeuten als auch die Enantioselektivitäten sind bei dieser Reaktion sehr gut, allerdings fällt die Diastereo-selektivität (d.r. 4:1–7:1) nur mäßig aus, was aber unter anderem damit erklärt werden kann, dass das Stereozentrum zwischen Keto- und Esterfunktion nicht konfigurationsstabil ist. Allerdings kann nach Verseifung und Decarboxylierung nur ein Diastereomer (d.r. > 99:1) erhalten werden. Die hohe Stereokontrolle der verbleibenden Stereozentren ist eine Konsequenz der intramolekularen Epoxidbildung, da nur eine Konformation von **99** energetisch günstig genug für die intramolekulare S_N2 -Reaktion ist. Die Autoren postulieren eine reversible Aldolreaktion, über die die Diastereomere von **99** im Gleichgewicht zueinander stehen, und eine irreversible Epoxidbildung, die Produkte in guten Ausbeuten liefert. Durch die Verwendung anderer Basen kann diese Reaktion auch zur Synthese der 2-Chlorcyclohex-2-enone **100** genutzt werden. Die Epoxycyclohexanone **97** stellen charakteristische Strukturmerkmale von Naturstoffen dar, und dar-

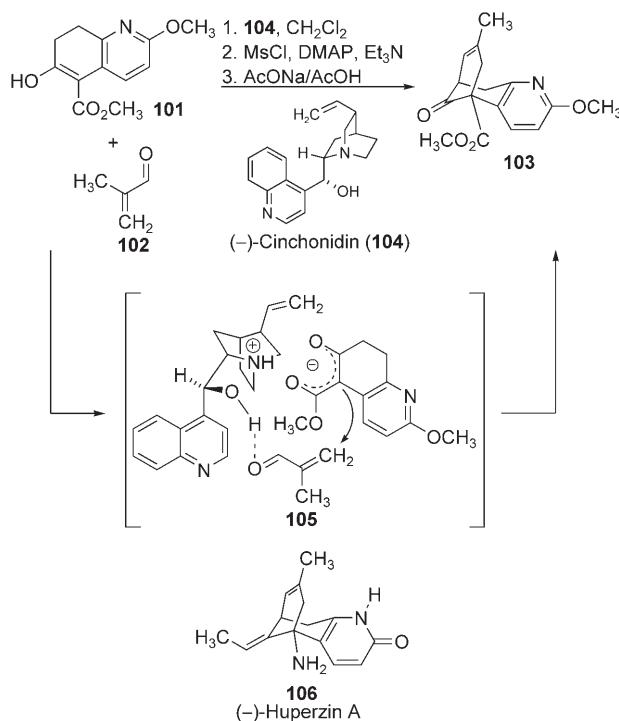
über hinaus haben sie sich bereits als wertvolle Bausteine in der organischen Synthese bewährt.

Schon 1998 beschrieben Terashima et al. eine Cinchona-alkaloid-katalysierte Michael/Aldol-Dominocyclisierung zum direkten Aufbau des Grundgerüstes von Huperzin A (**106**).^[40] Bei dieser Sequenz wird der β -Ketoester **101** zunächst durch das tertiäre Amin **104** deprotoniert, wobei sich der ionische Komplex **105** bildet. Die benachbarte sekundäre Alkoholfunktion des Amins aktiviert anschließend das Enal durch eine gerichtete Wasserstoffbrücke, was die Michael-Reaktion ermöglicht. Nach Enolisierung erfolgt eine Aldolcyclisierung zu **103**. Das *(–)*-Cinchonidin **104** katalysiert diese Reaktion mit 60 % Ausbeute und 64 % ee am besten (Schema 27).

Andere Amin-katalysierte Reaktionen, die wir nicht als echte Dominoreaktionen eingeordnet haben, sind die intramolekulare Cyclopropanierung nach Gaunt et al.^[41] und die asymmetrische Synthese von β -substituierten Asparaginsäurederivaten über eine vierstufige Eintopfreaktion nach Lec-tka et al.^[42]

3. Brønsted-Säure-katalysierte Dominoreaktionen

Die asymmetrische Brønsted-Säurekatalyse hat in letzter Zeit reges Interesse geweckt.^[43] Die Substrataktivierung basiert auf einer partiellen Protonierung und der Bildung einer streng ausgerichteten Wasserstoffbrücke durch den Katalysator. Die Wechselwirkungen zwischen Katalysator und Substrat sind nichtkovalent; damit ist ein chirales Ionenpaar



Schema 27. Asymmetrische Michael/Aldol-Cyclisierung als Schlüsselschritt in der Synthese von (–)-Huperzin A (106). Ms = Methansulfonyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

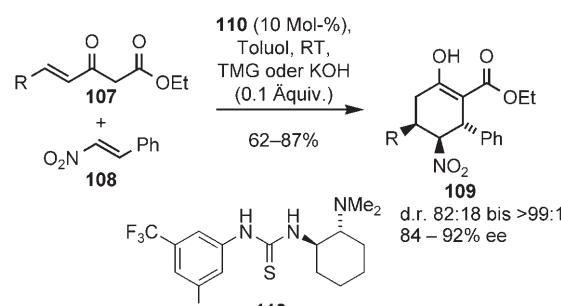
die eigentlich aktive Spezies. Chirale Thioharnstoff- und Phosphorsäurederivate sind bekannte Beispiele für effiziente Brønsted-Säure-Organokatalysatoren. Anders als die Amin-katalysierten Dominoreaktionen befinden sich die analogen Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen allerdings erst in einer frühen Entwicklungsphase.

3.1. Thioharnstoff-katalysierte Dominoreaktionen

Takemoto et al. berichteten vor kurzem über eine Thioharnstoff-katalysierte Michael/Michael-Dominoreaktion. Durch die Michael-Addition γ,δ -ungesättigter β -Ketoester **107** an Nitrostyrol (**108**), gefolgt von einer intramolekularen Michael-Addition, werden Nitrocyclohexene **109** mit drei Stereozentren aufgebaut.^[44] Diese Reaktion verläuft im allgemeinen mit hohen Ausbeuten (62–87 %) und Stereoselektivitäten (d.r. 82:18–>99:1, 84–92 % ee). Als Organokatalysator hat sich der difunktionelle Thioharnstoff **110** bewährt; allerdings wird für die nachfolgende Michael-Addition TMG (1,1,3,3-Tetramethylguanidin) oder KOH benötigt (Schema 28). Diese Methode wurde auch zur Synthese des Frosch-Alkaloids (–)-Epibatidin angewendet.

3.2. Phosphorsäure-diester-katalysierte Kaskadenreaktionen

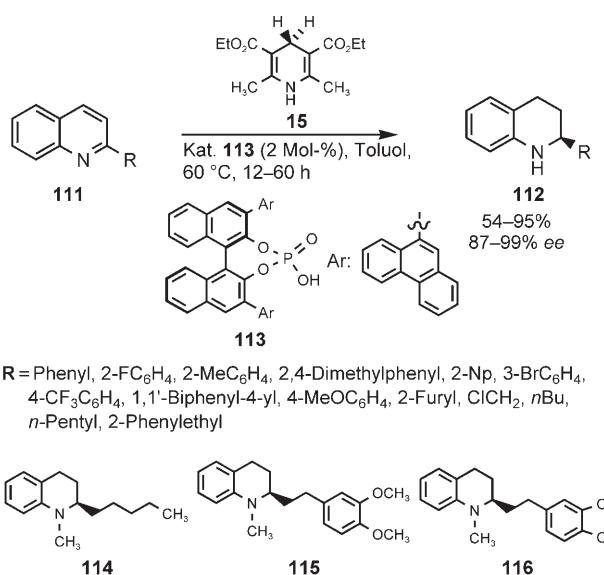
Das bisher einzige Beispiel einer enantioselektiven Phosphorsäure-ester-katalysierten Dominoreaktion ist die Kaskadentransferhydrierung 2-substituierter Chinolinderivate.



Schema 28. Thioharnstoff-katalysierte asymmetrische Michael/Michael-Tandemreaktion

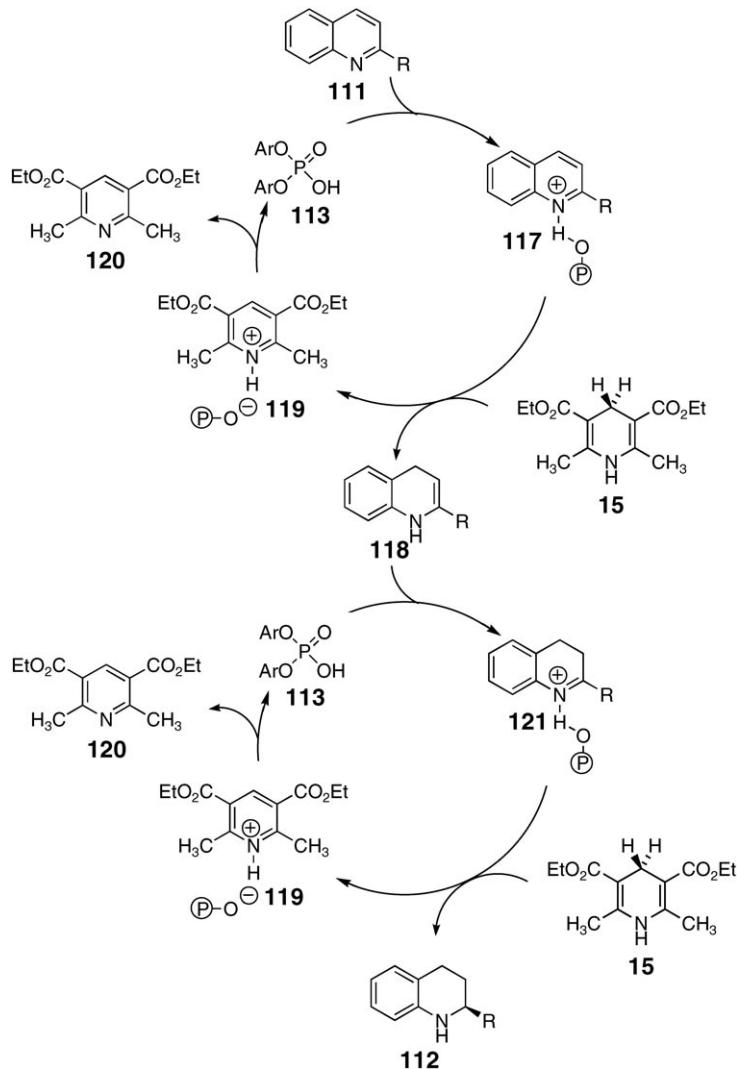
te **111** zu Tetrahydrochinolinen **112** mit dem Hantzsch-Ester **15** nach Rueping et al. (Schema 29).^[45,46]

Aus einer Optimierung der Reaktionsparameter ging das axial-chirale Binolphosphat **113** als bester Katalysator für diese Hydrierungskaskade hervor. Unpolare und insbesondere aromatische Lösungsmittel sind wichtig, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Das Anwendungsspektrum dieser Reaktion ist sehr breit, wie durch die Reduktion zahlreicher 2-substituierter Chinoline mit durchgehend guten Ausbeuten (54–95 %) und sehr hohen Enantioselektivitäten (88–> 99 % ee) gezeigt wurde. Darüber hinaus ermöglicht diese Methode die direkte Synthese verschiedener biologisch aktiver Alkaloide, darunter (+)-Galipinin (**114**), (+)-Cusparein (**115**) oder (+)-Angusturein (**116**). Diese Kaskadenhydrierung verläuft wahrscheinlich über eine 1,4-Hydridaddition an das protonierte Chinolin **117**. Dies ist vergleichbar mit einer Iminiumaktivierung von Enalen durch ein sekundäres Amin und ähnlich zu den kürzlich beschriebenen organokatalytischen Transferhydrierungen von α,β -ungesättigten



Schema 29. Asymmetrische Phosphorsäurediester-katalysierte Kaskadentransferhydrierung der Chinoline 111.

ten Aldehyden.^[47] Nach erfolgter 1,4-Addition isomerisiert das Enamin **118** unter Protonierung zum Iminium **121**. Anschließend wird **121** durch 1,2-Addition zum Amin **112** reduziert.^[48] Im Prinzip entspricht diese Sequenz einer Iminium-Iminium-Aktivierung, allerdings mit dem wichtigen Unterschied, dass das zweite Iminiumion die aktive Spezies des letzten Schrittes ist und zum Amin reduziert und nicht mehr regeneriert wird (Schema 30).



Schema 30. Vorgeschlagener Katalyzyklus der Kaskadentransferhydrierung der 2-substituierten Chinoline **111**.

4. Schlussbemerkungen

Organokatalytische Dominoreaktionen sind in sehr kurzer Zeit zu einem leistungsfähigen Hilfsmittel in der organischen Chemie geworden. Die Kombination unterschiedlicher Aktivierungsmodi ermöglicht die Entwicklung innovativer Dominosequenzen zur Generierung hoher molekularer Komplexität. Sehr oft sind solche Organokaskaden hoch stereoselektiv und begleitet von chiraler Verstärkung. Daher ist es – anders als bei der klassischen Synthese – oftmals

einfach, mehrere Stereozentren auf einmal aufzubauen. Zurzeit handelt es sich bei den meisten Ansätzen um Zweistufenkaskaden, von denen die erste Stufe intermolekular ist und die zweite intramolekular. Die Erweiterung zu gänzlich intermolekularen Varianten und die Kombination von drei und mehr Stufen werden Ziele weiterer Forschungsarbeiten sein. Ein zukünftiger Trend wird sicherlich auch die Anwendung dieser Konzepte in der Naturstoffsynthese sein, da dieser Ansatz in gewisser Weise biomimetisch ist und Vielstufensynthesen auf kurze und effiziente Routen verkürzt werden können. Die Effizienz der Organokatalysatoren wird sich durch strukturelle Veränderungen noch weiter verbessern lassen, was neue Strategien für Dominoreaktionen und Bindungsknüpfungen mit sich bringen wird.^[49]

Eingegangen am 2. August 2006
Online veröffentlicht am 16. Januar 2007

- [1] Metallkatalyse: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Biokatalyse: a) *Biocatalysts for Fine Chemicals Synthesis* (Hrsg.: S. M. Roberts), Wiley-VCH, New York, **1999**; b) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; c) A. S. Bommarius, B. R. Riebel, *Biocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. **2001**, 113, 3840*; *Angew. Chem. Int. Ed. **2001**, 40, 3726*; b) B. List, *Synlett **2001**, 1675*; c) B. List, *Tetrahedron **2002**, 58, 2481*; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. **2004**, 116, 5248*; *Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 5138*; e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; f) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem. **2005**, 3, 719*; g) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta **2006**, 39, 79*.
- [4] B. List, *Chem. Commun. **2006**, 819*, zit. Lit.
- [5] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borth, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 4243*; b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 2458*.
- [6] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. **1993**, 105, 137*; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1993**, 32, 131*; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev. **1996**, 96, 115*; c) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39; d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun. **2003**, 551*; e) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev. **2005**, 105, 1001*; f) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. **2005**, 117, 1628*; *Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 1602*; g) H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem. **2006**, 118, 362*; *Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 354*; h) H. Pellissier, *Tetrahedron **2006**, 62, 1619*; i) H. Pellissier, *Tetrahedron **2006**, 62, 2143*; j) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gerike, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [7] a) A. L. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, Worth, New York, **1993**; b) L. Katz, *Chem. Rev. **1997**, 97, 2557*; c) C. Koshla, *Chem. Rev. **1997**, 97, 2577*; d) C. Koshla, R. S. Gokhale, J. R. Jacobsen, D. E. Cane, *Annu. Rev. Biochem. **1999**, 68, 219*; e) J. Mann, *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford Chemistry Primers, Oxford Univ. Press, Oxford, **1999**; f) J. Staunton, K. J. Weissmann, *Nat. Prod. Rep. **2001**, 18, 380*.
- [8] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett. **2000**, 41, 6951*.

- [9] Ein ähnlicher Ansatz: D. Rajagopal, R. Narayanan, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4887.
- [10] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [11] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1272.
- [12] J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1077.
- [13] D. Gryko, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1377.
- [14] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15036.
- [15] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051.
- [16] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710.
- [17] W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10354.
- [18] T. Govender, L. Hojabri, F. M. Maghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1763.
- [19] B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2217.
- [20] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
- [21] a) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964; b) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3883; c) H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 99.
- [22] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 301.
- [23] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9591.
- [24] Verwandte Ansätze: a) A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3949; b) J. Casas, M. Engquist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1343; c) A. Córdova, M. Engquist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, *Chem. Commun.* **2005**, 2047; d) I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3363; e) E. Reyes, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6605.
- [25] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1685.
- [26] Prolin-katalysierte α -Aminierung: a) A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1790; b) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6254; c) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656; d) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448.
- [27] Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion: a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.
- [28] T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4301.
- [29] T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1533.
- [30] Prolin-katalysierte α -Aminohydroxylierungsreaktionen: a) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4247; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293.
- [31] Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5962.
- [32] H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksen, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4877.
- [33] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861.
- [34] D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Rumsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 467.
- [35] J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4441.
- [36] D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4233.
- [37] D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5323; weitere Beispiele: D. B. Ramachary, K. Anebously, N. S. Chowdary, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5838.
- [38] J.-F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Hiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5482.
- [39] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5475.
- [40] S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5471.
- [41] N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2735; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2681.
- [42] T. Dudding, A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. R. Wagerle, T. Lectka, *Org. Lett.* **2002**, 4, 387.
- [43] Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schifflers, L. Zani, *Angew. Chem.* **117**, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1785; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; e) S. J. Connolly, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3909; f) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.
- [44] a) Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9185; Y. Hoashi, T. Yabuta, P. Yuan, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2006**, 62, 365.
- [45] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683.
- [46] Eine Version zur Generierung racemischer Mischungen: M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071.
- [47] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6829; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660; b) S. G. Quellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32; c) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108.
- [48] Asymmetrische organokatalytische Reduktion von Iminen: a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugino, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugino, C. Azap, T. Theissmann, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781; c) S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424; d) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84.
- [49] Anmerkung bei der Korrektur (12. Dezember 2006): Inzwischen sind weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen. a) Synthese von Aminosäurederivaten durch eine reduktive Mannich-Dominoreaktion: G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7417; b) eine Domino-Michael-/Aldolreaktion zur Synthese von hochfunktionalisierten Tetrahydrothiophenen: S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14986; c) eine Mannich-Aza-Michael-Kaskade zur Synthese von Isochinuclidinen: M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832; d) Einsatz einer Domino-Michael-/Aldolreaktion zur Herstellung von sowohl 2H-1-Benzothiopyranen als auch Tetrahydrothioxanthonen: Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8679.