

Enantioselektive Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen und ihre Aza-Varianten

Géraldine Masson,* Christopher Housseman und Jieping Zhu*

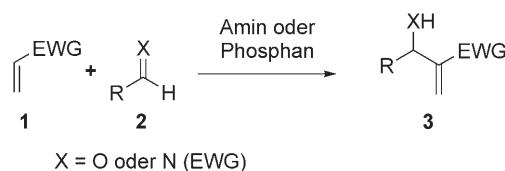
Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen · Brønsted-Säuren ·
Lewis-Basen · Organokatalyse · Reaktionsmechanismen

Asymmetrische Morita-Baylis-Hillman(MBH)-Reaktionen haben sich in den letzten Jahren parallel zum Konzept der difunktionellen Organokatalyse rasant weiterentwickelt. Während die Organokatalyse im Allgemeinen erst beginnt, bei einer Reihe wichtiger organischer Umwandlungen mit der Metallkatalyse zu konkurrieren, zählt die MBH-Reaktion zu einer Gruppe prototypischer Reaktionen, für die organische Katalysatoren ihren metallhaltigen Analoga bereits jetzt überlegen sind. Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über neue mechanistische Erkenntnisse und Fortschritte bei der Synthese von niedermolekularen organischen Verbindungen für enantioselektive MBH- und Aza-MBH-Reaktionen.

1. Einleitung

Die Morita-Baylis-Hillman(MBH)-Reaktion kann allgemein definiert werden als Kondensation eines elektronenarmen Alkens mit einem Aldehyd, die durch ein tertiäres Amin oder Phosphan katalysiert wird.^[1] Auch geeignet aktivierte Imine können diese Reaktion eingehen; in diesem Fall wird die Umsetzung als Aza-Morita-Baylis-Hillman(Aza-MBH)-Reaktion bezeichnet (Schema 1). Diese einfachen, atomökonomischen Umwandlungen liefern α -Methylen- β -hydroxycarbonyl- oder α -Methylen- β -aminocarbonylderivate **3** mit drei unterschiedlichen benachbarten funktionellen Gruppen.



Schema 1. Allgemeine Morita-Baylis-Hillman (MBH)-Reaktion. EWG: elektronenziehende Gruppe.

[*] Dr. G. Masson, Dr. C. Housseman, Dr. J. Zhu
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS
91198 Gif-sur-Yvette Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 1-6907-7247
E-Mail: Geraldine.Masson@icsn.cnrs-gif.fr
zhu@icsn.cnrs-gif.fr
Homepage: http://www.icsn.cnrs-gif.fr/article.php3?id_article=122

Diese äußerst nützlichen Synthesebausteine wurden Anfang der 1980er Jahre durch die Arbeiten von Drewes und Emslie^[2] sowie von Hoffmann und Rabe^[3] bekannt und fanden breite Anwendung in der Synthese medizinisch wichtiger Verbindungen und komplexer Naturstoffe.^[4]

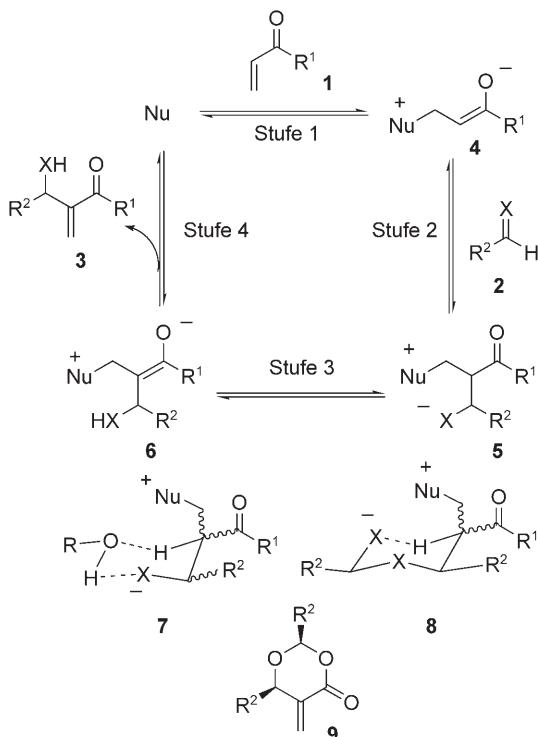
Frühere Arbeiten konzentrierten sich auf die mit der MBH-Reaktion verbundenen Nachteile wie niedrige Reaktionsgeschwindigkeiten, geringe Umwandlung und begrenzte Substratauswahl. Diese Schwierigkeiten wurden inzwischen mithilfe physikalischer oder chemischer Techniken teilweise gelöst.^[5] Der Fortschritt bei der sehr gefragten enantioselektiven Variante der MBH-Reaktion verläuft jedoch trotz intensiver Forschungen nur langsam. Bis zum Jahr 2000 gab es nur sehr wenige effiziente katalytische enantioselektive MBH-Reaktionen, wobei die Entdeckung des Hatakeyama-Katalysators (β -Isocupreidin; siehe Abschnitt 3.1.1) 1999 eine bemerkenswerte Ausnahme bildet.^[6] Die stark vereinfachte Betrachtung des Mechanismus dieser komplizierten Reaktionssequenz lenkte die Arbeiten vermutlich in die falsche Richtung und könnte der Grund für die langsame Entwicklung sein.

Die Verwendung niedermolekularer organischer Verbindungen als Katalysatoren für asymmetrische Umsetzungen hat in den letzten zehn Jahren immer mehr Interesse gefunden.^[7] Als prototypische Nucleophil-induzierte Umsetzungen sind MBH-/Aza-MBH-Reaktionen in der Tat ideale (wenn auch schwierige) Kandidaten für die Entwicklung organischer Katalysatoren. Seit 2000 wurden chirale multifunktionelle organische Katalysatoren entwickelt, die wesentlich höhere „Trefferraten“ bei der Vermittlung von enantioselektiven MBH-/Aza-MBH-Umsetzungen vorweisen können. In die-

sem Kurzaufsatz wird die Entwicklung dieses Gebiets vorgestellt, wobei auch aktuelle Untersuchungen zum Mechanismus und ihre Auswirkungen auf die künftige Katalysatorenentwicklung Erwähnung finden werden.

2. Neue mechanistische Erkenntnisse

Formal umfasst die MBH-Reaktion eine Sequenz aus Michael-Addition, Aldolreaktion und β -Eliminierung. Den allgemein akzeptierten Mechanismus zeigt Schema 2. Durch reversible konjugierte Addition des nucleophilen Katalysa-



Schema 2. Hypothetischer Mechanismus der MBH-Reaktion.

tors an den Michael-Acceptor **1** entsteht das Enolat **4** (Stufe 1), das den Aldehyd oder das Acylimin **2** unter Bildung des zweiten zwitterionischen Intermediats **5** abfangen kann (Stufe 2). Durch Protonenwanderung vom α -Kohlenstoffatom zum β -Alkoxid/Amid (Stufe 3) und nachfolgende β -Eliminierung entsteht schließlich das MBH-Addukt **3** unter gleichzeitiger Regenerierung des Katalysators (Stufe 4).^[8]

Die Aldolreaktion von **4** mit **2** bildet zwei stereogene Zentren (Stufe 2) und galt lange als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Diese Theorie wurde jedoch kürzlich auf der Grundlage detaillierter mechanistischer Untersuchungen der MBH-Reaktion durch Aggarwal et al.^[9] und McQuade et al.^[10] sowie der Aza-MBH-Reaktion durch Leitner et al.^[11] und Jacobsen und Raheem^[12] infrage gestellt und verbessert. Die wichtigsten neuen Erkenntnisse sind nachstehend zusammengefasst:

- Die Messung der Anfangsgeschwindigkeit für die 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan(DABCO)-katalysierte Reaktion



Géraldine Masson promovierte 2003 an der Université Joseph Fourier in Grenoble (Frankreich) unter Anleitung von Prof. Yannick Vallée und Dr. Sandrine Py. Nach einem Postdoc-Aufenthalt (2003–2005) als Marie-Curie-Stipendiatin bei Prof. Henk Hiemstra und Dr. Jan van Maarseveen an der Universität Amsterdam (Niederlande) schloss sie sich 2005 der Arbeitsgruppe von Dr. Jieping Zhu am Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) an. Sie arbeitet derzeit an der Entwicklung neuer enantioselektiver Reaktionen und Mehrkomponentenreaktionen.



Christopher Houssemann, geboren 1979 in Paris (Frankreich), studierte Chemie an der Universität Cergy-Pontoise (UCP) und promovierte 2006 an der Université Paris XI unter Anleitung von Dr. Jieping Zhu am ICSN. Zu seinen Forschungsinteressen gehören Mehrkomponentenreaktionen und die Entwicklung asymmetrischer Organokatalysatoren. Zurzeit arbeitet er als Postdoc in der Arbeitsgruppe von Prof. Alois Fürstner (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr).



Jieping Zhu, geboren 1965 in Hangzhou (Volksrepublik China), studierte Chemie (BSc 1984 und MSc 1987) in China. 1988 ging er nach Frankreich und promovierte 1991 an der Université Paris XI (Prof. Henry-Philippe Husson und Prof. Jean-Charles Quirion). Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Sir Derek Barton an der Texas A&M University (USA) wechselte er 1992 an das ICSN. Er ist derzeit Forschungsleiter am CNRS. Zu seinen Forschungsinteressen zählen Synthesemethoden, Mehrkomponentenreaktionen und Totalsynthesen.

von Methylacrylat mit *p*-Nitrobenzaldehyd ergab bei Verwendung von α -Deuteriomethylacrylat einen signifikanten primären kinetischen Isotopeneffekt (KIE, $K_H/K_D = 2.2\text{--}5.2$, abhängig vom Lösungsmittel) und bei Umsetzung von α -Deuterio-*p*-nitrobenzaldehyd einen großen inversen Isotopeneffekt ($K_H/K_D = 0.72\text{--}0.80$). Ein ähnlich auffallender KIE ($K_H/K_D = 3.81$) trat bei der Reaktion von Methylacrylat mit *N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imin auf. Diese Befunde sind ein starker Hinweis darauf, dass die Abspaltung des α -H(D)-Atoms von **5** (Stufe 3) geschwindigkeitsbestimmend ist. Auch wenn der intramolekulare Protonentransfer vom α -Kohlenstoffatom zum vicinalen Alkoxid-/Amidion möglich ist, verläuft er speziell im Fall des *anti*-Stereoisomers **5** infolge räumlicher Behinderungen nicht besonders leicht. Zur Erklärung der Protonenwanderung wurden zwei alternative Übergangszustände (**7** und **8**, Schema 2) vorgeschlagen.^[9,10] Für die Beteiligung von **7** spricht, dass protische Lösungsmittel die Reaktion beschleunigen^[5,13] und dass sie autokatalytisch sein kann.^[14] Die mögliche Mitwirkung des Halbacetals **8** in einem aprotischen Lösungsmittel ist dagegen in Einklang mit der Beobachtung, dass die MBH-

Reaktion bezüglich des Aldehyds zweiter Ordnung ist. Auch das häufig als Nebenprodukt der MBH-Reaktion isolierte Dioxanon **9** spricht für diese Hypothese.

- b) Das stereogene Zentrum des MBH-Adduks entsteht in Stufe 2, die formal einer Aldolreaktion entspricht. Ange- sichts der eindrucksvollen Leistungen auf dem Gebiet der enantioselektiven Aldolreaktion^[15] könnte man erwarten, dass eine hoch enantioselektive MBH-Reaktion leicht zu erreichen ist, aber die MBH-Reaktion scheint mechanistisch komplizierter zu sein, als diese stark vereinfachte Sichtweise vermuten lässt. In Wirklichkeit war selbst eine diastereoselektive MBH-Reaktion mit einem chiralen Aldehyd oder einem chiralen Michael-Acceptor als Reaktionspartner nur schwer zu realisieren.^[16] Ausgehend von ihren mechanistischen Untersuchungen schlugen Aggarwal et al.^[9] sowie Jacobsen und Raheem^[12] in Übereinstimmung mit Hatakeyamas früherer Erklärung (siehe Abschnitt 3.1.1) vor, dass bei der Entwicklung von chiralen Katalysatoren für MBH- und Aza-MBH-Reaktionen nicht nur die Enantioselektivität und die Diastereoselektivität der Aldolkondensation (Stufe 2), sondern auch das unterschiedliche Schicksal der Diastereomere bei der nachfolgenden Protonenwanderung (Stufe 3) be- rücksichtigt werden muss. Würde ein Katalysator so konzipiert, dass er die Protonenwanderung von einem der vier Diastereomere unterstützt, dann könnte eine hoch enantioselektive MBH-Reaktion resultieren, da Stufe 2 reversibel ist.
- c) Über eine Deprotonierungs-/Protonierungssequenz kann bei der Phosphan-katalysierten Aza-MBH-Reaktion eine Racemisierung erfolgen.^[11]

Die meisten der in den vergangenen fünf Jahren ent- wickelten wirksamen Katalysatoren basieren auf einer Arbeitshypothese, die vielleicht nicht mit den jüngsten mechani- stischen Überlegungen in Einklang ist. Unser heutiger tieferer Einblick in den Mechanismus und die bessere Kenntnis der Faktoren, die die Reaktivität und Selektivität dieser Re- aktion steuern, werden die künftige Katalysatorenentwicklung mit Sicherheit beeinflussen.

3. Chirale Lewis-Base-Katalysatoren

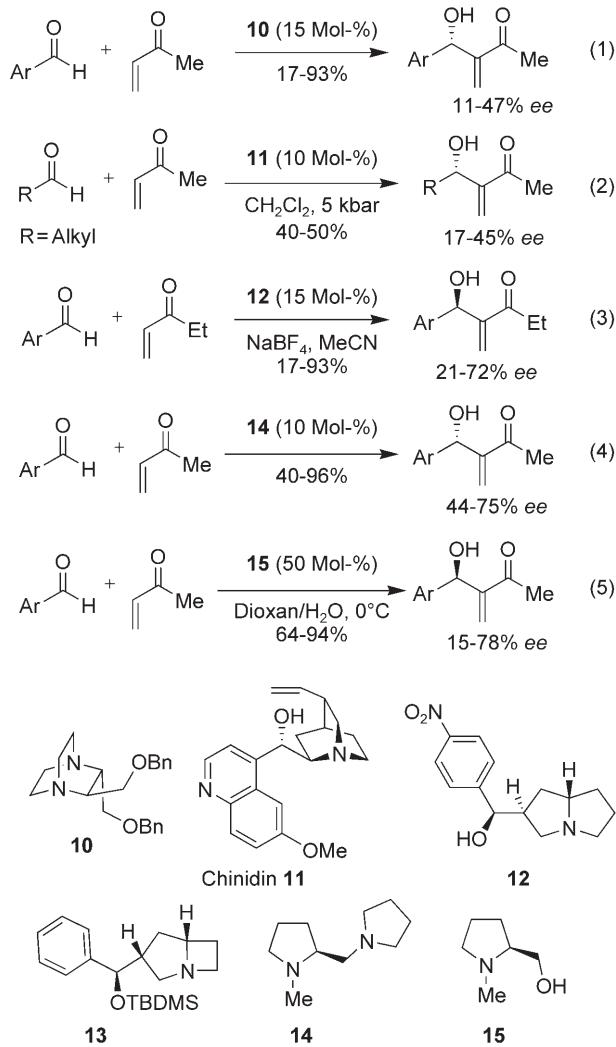
Da die MBH-Reaktion durch ein Nucleophil – entweder ein ungehindertes tertiäres Amin oder ein Trialkylphosphan – katalysiert wird, ist es nicht überraschend, dass sich frühere Arbeiten auf die Verwendung chiraler Nucleophile konzen- trierten.

3.1. Nucleophile Katalyse durch chirale tertiäre Amine

3.1.1. Pyrrolidin- und Cinchona-Alkaloiderivate als difunktionelle Katalysatoren

Chirale Amine haben häufig Verwendung als chirale Li- ganden bei asymmetrischen Synthesen gefunden, als effizi- ente organische Katalysatoren für enantioselektive Um- wandlungen wurden sie aber erst vor kurzem bekannt.^[17]

Hirama et al. synthetisierten mit dem *C*₂-symmetrischen 2,3-Bis(benzylloxymethyl)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octan (**10**) ein enantiomerenreines DABCO-Derivat, das den höchsten *ee*-Wert (47 %) ergab, wenn die Reaktion unter hohem Druck ablief (Schema 3, Gleichung 1).^[18] Die Stammverbindung 2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octan wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.



Schema 3. Erste Beispiele für enantioselektive MBH-Reaktionen mit chiralen Lewis-Base-Katalysatoren. Bn: Benzyl; TBDMS: *tert*-Butyldi- methylsilyl.

Cinchona-Alkaloide haben breite Verwendung zur Racemattrennung, als Liganden für metallvermittelte Pro- zesse, als Phasentransferkatalysatoren^[19] und als Organoka- talysatoren gefunden.^[20] Einige dieser Alkaloide tragen außer der basischen Aminogruppe auch saure Hydroxygruppen, was darauf schließen lässt, dass sie möglicherweise als difunktionelle Katalysatoren wirken.^[21] Markó et al. waren die ersten, die Chinidin **11** als Katalysator für die MBH-Reaktion verwendeten. Unter optimierten Bedingungen (CH₂Cl₂, 25 °C, 5 kbar) lieferte die Umsetzung aliphatischer Aldehyde mit Methylvinylketon den Allylalkohol (R = Cyclohexyl) mit

45 % ee (S-Konfiguration; Schema 3, Gleichung 2).^[22] Dabei ist das Vorliegen der freien Hydroxygruppe in **11** von Bedeutung, denn mit *O*-Acetylchinidin als Katalysator trat keine Enantioselektivität auf. Andere β -Aminoalkohole wie *N*-Methylprolinol oder *N*-Methylephedrin ergaben das MBH-Addukt unter sonst gleichen Bedingungen mit bemerkenswert niedriger Enantioselektivität.

Barrett et al. entwickelten chirale bicyclische Pyrrolizidinderivate wie **12** als asymmetrische Katalysatoren für die MBH-Reaktion von Ethylvinylketon (EVK) mit elektronenarmen Aldehyden (Schema 3, Gleichung 3).^[23] Dieser Katalysator hat den Vorteil, dass die MBH-Reaktion mit annehmbarer asymmetrischer Induktion unter Atmosphärendruck durchgeführt werden kann. Die Zugabe einer Lewis-Säure (NaBF_4 oder NaBPh_4) erwies sich als günstig für die Enantioselektivität: Das MBH-Addukt (*R*-Konfiguration) wurde so mit bis zu 72 % ee erhalten. Die gleiche Arbeitsgruppe konzipierte und synthetisierte auch das chirale bicyclische Azetidinderivat **13** basierend auf der Überlegung, dass **13** wegen der stärkeren Pyramidalisierung seines Stickstoffatoms reaktiver sein sollte als das Pyrrolizidin **12**. Tatsächlich ergab der Katalysator **13** eine signifikant höhere Reaktionsgeschwindigkeit als **12**, leider blieb aber der ee-Wert für das MBH-Addukt niedrig (26 % ee). Der Grund für die verminderte Enantioselektivität könnte sein, dass die Hydroxygruppe in **13** als TBDSM-Ether geschützt war.

Etwas später berichteten Hayashi et al., dass das aus L-Prolin leicht erhältliche chirale Diamin **14** die MBH-Reaktion katalysiert und das Produkt mit bis zu 75 % ee (S-Konfiguration, Schema 3, Gleichung 4) liefert.^[24] Krishna et al. verwendeten *N*-Methylprolinol **15** als chiralen difunktionellen Katalysator für die MBH-Reaktion von Ethylacrylat oder Methylvinylketon mit aromatischen Aldehyden (Schema 3, Gleichung 5).^[25] Die Reaktion wird am besten in einem protischen Lösungsmittel (Dioxan/Wasser) durchgeführt, wobei die primäre Hydroxygruppe in **15** wichtig für die Reaktivität und die Enantioselektivität des Katalysators ist. *N*-Methylprolinol **15** hatte sich bei einer früheren Untersuchung durch Markó et al. als unwirksam erwiesen, wenn die Umsetzung in Dichlormethan erfolgte.^[22]

Die Fähigkeit einer Hydroxygruppe, die Geschwindigkeit der MBH-Reaktion zu erhöhen, ist gut dokumentiert. Markó und Barrett haben einen ähnlichen Komplex vorgeschlagen, in dem die Hydroxygruppe über eine Wasserstoffbrücke (**16**) oder über eine Metall-Sauerstoff-Bindung (**17**, Abbildung 1) an den Aldehyd gebunden ist. Bei beiden Übergangszuständen wird für das Anfangsolenat eine Z-Konfiguration angenommen, die durch elektrostatische Wechselwirkungen stabilisiert sein könnte.^[16a] Aus **16** würde durch Anlagerung des Enolats an die *Re*-Seite des Aldehyds das *S*-Addukt **18** als Hauptenantioner entstehen, während bei **17** der Angriff des Enolats auf den Aldehyd von der *Si*-Seite erfolgen und zum *R*-Addukt **19** führen würde. Diese Modelle erklären zwar die experimentellen Befunde recht gut, sind vermutlich aber stark vereinfacht, wenn man die in Abschnitt 2 diskutierten, neueren mechanistischen Untersuchungen in Betracht zieht.

Ein Durchbruch war 1999 die Entdeckung von β -Isocupreidin (β -ICD, **20**) als effizientem Katalysator für die MBH-Reaktion durch Hatakeyama et al. (Schema 4).^[26] So lieferte

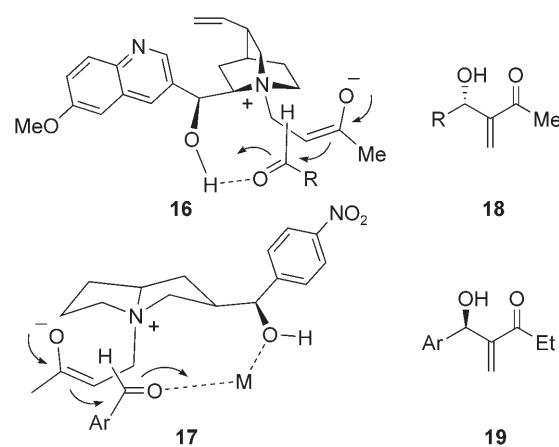
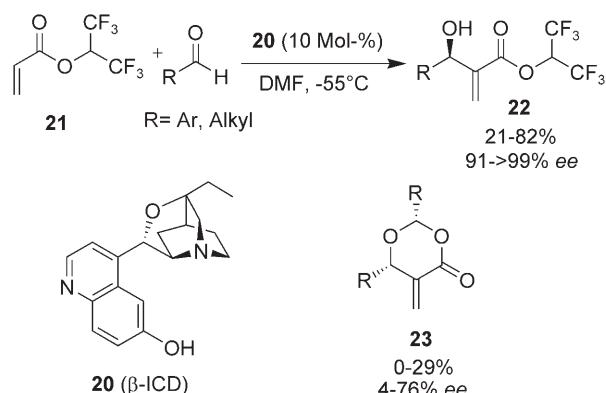


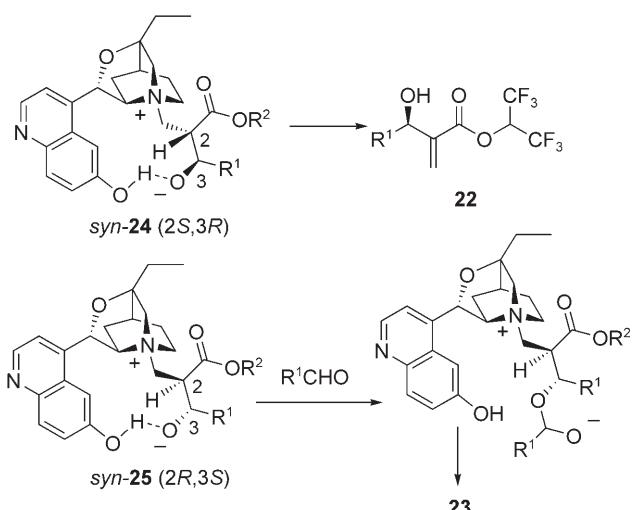
Abbildung 1. Mögliche Übergangszustände **16** und **17** der durch eine chirale, hydroxylierte Lewis-Base katalysierten MBH-Reaktion sowie resultierende Addukte **18** bzw. **19**.



Schema 4. β -Isocupreidin (β -ICD; **20**): der erste hocheffiziente Katalysator für enantioselektive MBH-Reaktionen. DMF: *N,N*-Dimethylformamid.

die Umsetzung von hochreaktivem 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropyl(HFIP)-Acrylat **21** mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden bei -55°C in Gegenwart von 10 Mol-% des Katalysators **20** die *R*-Allylalkohole **22** in befriedigender Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (bis zu 99 % ee). Interessanterweise hat das in einigen Fällen isolierte Dioxanon **23** die entgegengesetzte absolute Konfiguration wie **22**.

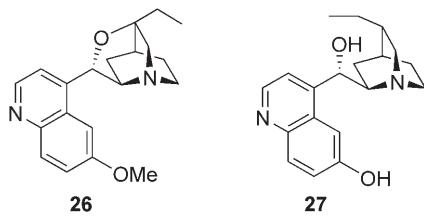
Die entgegengesetzten Konfigurationen von **22** und **23** sind überraschend. Man nimmt an, dass bei der Aldolreaktion beide *syn*-Diastereomere gebildet wurden: *syn*-**24** (*S,S,3R*) neigte zu rascher β -Eliminierung zu (*R*)-**22**. Diese Tendenz war bei *syn*-**25** (*2R,3S*) infolge sterischer Hinderungen geringer; es kondensierte stattdessen mit einem zweiten Aldehydmolekül zur Halbacetalzwischenstufe, die anschließend zum Dioxanon **23** weiterreagierte (Schema 5). Man hat vermutet, dass die beiden Diastereomere **24** und **25** durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Sauerstoffanion und der phenolischen Hydroxygruppe stabilisiert werden, obwohl dadurch ein 13-gliedriges Cyclophan mit hoher Ringspannung entstünde. Allerdings könnte die Bil-



Schema 5. Hatakeyamas Erklärung zur Entstehung von 22 und 23.

dung der postulierten wasserstoffbrückengebundenen Intermediate **24** und **25** durch konformativ organisierte Präorganisation von β -ICD unterstützt werden.^[27] Tatsächlich belegten die Strukturen in gelöstem und festem Zustand die enge Nachbarschaft zwischen dem Stickstoffatom und der Phenoleinheit in den energiearmen Konformationen. Nachstehend sind einige weitere Anmerkungen zum Hatakeyama-Katalysator aufgeführt:

a) Die starre tricyclische Struktur ist ebenso wie die phenolische OH-Gruppe unverzichtbar für eine hohe asymmetrische Induktion und eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Demzufolge bewirken weder *O*-Methyl- β -isocupreidin (**26**) noch das *O*-demethylierte Hydrochinini-



din **27**, dem die tricyclische Käfigstruktur fehlt, die asymmetrische MBH-Reaktion. Insgesamt wirkt das nucleophile Stickstoffatom in der Chinuclidineinheit von **20** als Lewis-Base, die die MBH-Reaktion startet, während die phenolische OH-Gruppe als Lewis-Säure wirkt, die die Enolatzwischenstufe stabilisiert und organisiert und außerdem die anschließende Aldoladdition unterstützt. Demnach ist β -Isocupreidin (**20**) als typischer difunktioneller chiraler organischer Katalysator anzusehen.

b) Der HFIP-Ester **21** ist nicht nur verantwortlich für eine Beschleunigung der Reaktion, sondern auch wesentlich für die hohe Enantioselektivität der Umsetzung. Methylacrylat^[28] und andere lineare fluorhaltige Acrylate^[29] er-

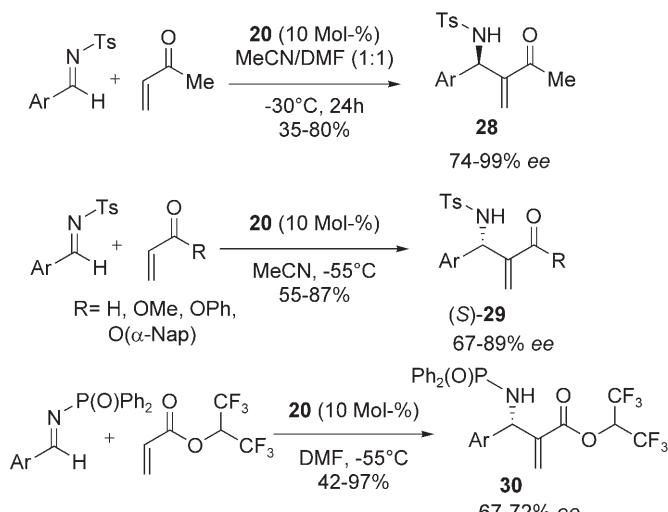
gaben das MBH-Addukt unter sonst gleichen Bedingungen mit vernachlässigbaren *ee*-Werten. Das hochreaktive α -Naphthylacrylat^[30] wurde ebenfalls eingesetzt und lieferte das MBH-Addukt mit befriedigender bis guter Selektivität.^[28]

c) Von praktischer Bedeutung ist die kürzlich erzielte Verbesserung der einstufigen Synthese von β -Isocupreidin (**20**) aus Chinidin durch einfache Verlängerung der Reaktionsdauer von fünf auf zehn Tage. Unter optimierten Bedingungen (10 Äquiv. KBr, 85% H_3PO_4 , 100°C, 10 Tage) kann β -ICD (**20**) nun in über 60% Ausbeute isoliert werden. Auch eine höhere Reaktivität von azeotrop getrocknetem β -ICD gegenüber „nicht getrocknetem“ β -ICD (β -ICD kristallisiert zusammen mit einem Molekül Wasser und einem Molekül MeOH) wurde festgestellt.^[29]

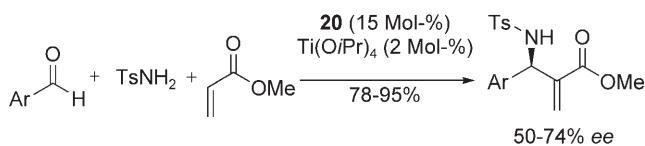
Hatakeyama et al. wendeten ihren Katalysator anschließend in einer effizienten asymmetrischen Synthese von (–)-Mycestericin E^[31] und Epopromycin B mit einer β -ICD-katalysierten MBH-Reaktion als Schlüsselschritt an.^[32]

Perlmutter und Teo beschrieben 1984 erstmals die Aza-MBH-Reaktion eines Imins mit Methylacrylat.^[33] Seither sind zahlreiche Arbeiten zu dieser Reaktion, darunter auch zu diastereoselektiven Varianten, erschienen.^[34] Die enantioselektive Aza-MBH-Reaktion blieb zunächst jedoch unberücksichtigt, bis Shi et al.,^[35] Adolfsson und Balan^[36] sowie Hatakeyama et al.^[37] unabhängig voneinander entdeckten, dass β -ICD (**20**) ein effizienter Katalysator für die asymmetrische Aza-MBH-Reaktion ist. Die Ergebnisse dieser Arbeiten können wie folgt zusammengefasst werden:

- Nur Imine mit einer elektronenziehenden Gruppe (Benzoyl, Mesyl, Tosyl oder Diphenylphosphonyl) am Stickstoffatom waren reaktiv genug, um eine Aza-MBH-Reaktion einzugehen; in den genannten Arbeiten wurden nur die *N*-Acylimine aromatischer Aldehyde als Reaktionspartner eingesetzt.
- Die Reaktion ist nicht auf HFIP-Acrylat beschränkt, allerdings ist die Richtung der asymmetrischen Induktion sehr empfindlich gegenüber der Struktur der elektronenarmen Alkene. Die Umsetzung von Methylvinylketon (MVK) oder Ethylvinylketon (EVK) mit *N*-Tosylimin in Gegenwart von β -ICD (**20**) ergab wie bei einem Aldehyd das *R*-angereicherte Allylamin. Mit Acrylatderivaten (HFIP-, Methyl-, Phenyl- oder α -Naphthylester), Acrylnitril oder Acrolein als Substraten wurde dagegen das *S*-angereicherte Allylamin erhalten.
- Das Reaktionsmedium hat erheblichen Einfluss auf die Enantioselektivität; dabei hängt es von der Struktur des Alkens ab, welches Lösungsmittelsystem jeweils am besten geeignet ist (Schema 6).
- Adolfsson und Balan gelang die Entwicklung einer Dreikomponentenreaktion zwischen einem Aldehyd, Tosylamin und Methylacrylat, für die sie ein Katalysatorsystem aus $Ti(OiPr)_4$ und β -ICD verwendeten (Schema 7).^[36] Die absolute Konfiguration des Produkts wurde in Analogie zur MBH-Reaktion als *R* bestimmt. (Die Reaktion von Methylacrylat mit dem Acylimin nach Hatakeyama et al. lieferte hingegen das *S*-konfigurierte Allylamin.^[37])



Schema 6. β-ICD-katalysierte enantioselektive Aza-MBH-Reaktionen.
Ts: *p*-Toluolsulfonyl; Nap: Naphthyl.



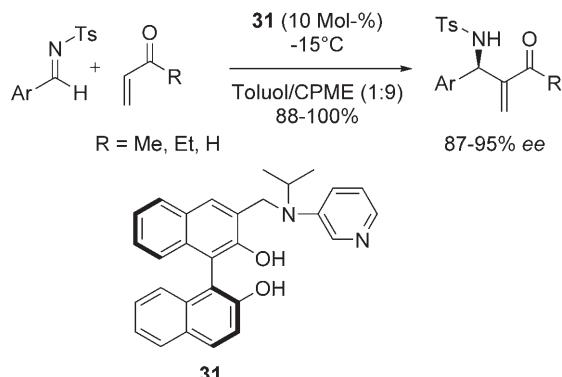
Schema 7. β-ICD-katalysierte enantioselektive Dreikomponenten-Aza-MBH-Reaktion.

β-ICD **20** war der erste effiziente Katalysator für die MBH-Reaktion und zählt nach unserer Ansicht auch weiterhin zu den wirksamsten Katalysatoren auf diesem Gebiet. Von Nachteil ist, dass sein anderes Enantiomer schwer zu erhalten ist.^[38] Vor kurzem wurde eine 20-stufige Synthese seines Pseudoenantiomers aus Chinin entwickelt.^[39] Die durch dieses Pseudoenantiomer von β-ICD katalysierte Reaktion von HFIP-Acrylat **21** mit Aldehyden lieferte erwartungsgemäß das *S*-konfigurierte Gegenstück des Allylalkohols **22**.

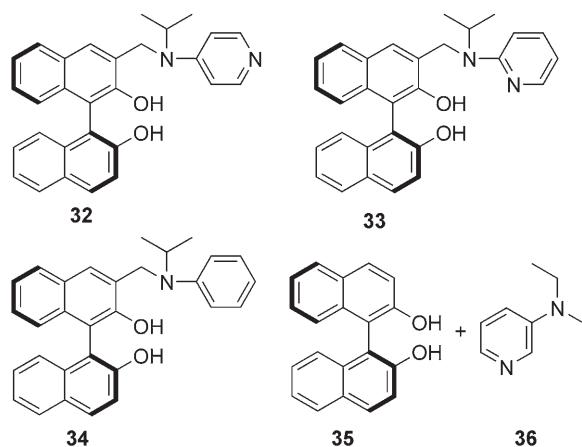
3.1.2. Binolderivate als difunktionelle Katalysatoren

Sasai et al. synthetisierten den von 1,1'-Bi-2-naphthol (Binol) abgeleiteten difunktionellen organischen Katalysator **31** und wiesen nach, dass er die Aza-MBH-Reaktion wirksam katalysiert (Schema 8).^[40] Die besten Ergebnisse wurden bei einer Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Cyclopentylmethylether bei -15°C erhalten. Unter diesen Bedingungen führte die Reaktion von Alkylvinylketonen mit den *N*-Tosyliminen von elektronenreichen und elektronenarmen Aldehyden in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität zum entsprechenden Allylamin.

Sasai merkte an, dass die richtige Kombination der beiden reaktiven Funktionen im Katalysator – der Amin- und der Binoleinheit – größte Bedeutung für dessen Wirkung als difunktioneller Katalysator hat. So waren die Binolderivate **32** und **33** ebenso unwirksam wie **34** mit einem Phenylring an-



Schema 8. Chiraler, von Binol abgeleiteter difunktioneller Organokatalysator für die Aza-MBH-Reaktion. CPME: Cyclopentylmethylether.



stelle des Pyridinkerns. Der Vorteil einer Verwendung difunktioneller Katalysatoren wird auch dadurch deutlich, dass die gleiche, durch Binol (**35**) und 3-*N,N*-Diethylaminopyridin (**36**) gemeinsam katalysierte Umsetzung das Addukt mit nur 3% ee ergab.

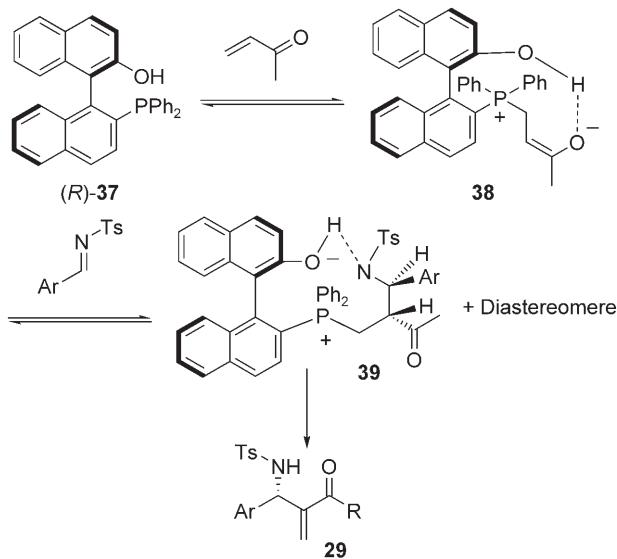
Für die Aza-MBH-Reaktion ist der Katalysator **31** ebenso wirksam wie der Hatakeyama-Katalysator (**20**). Ein möglicher Vorteil des Sasai-Katalysators ist, dass das Enantiomer von **31** leicht zugänglich sein sollte.

3.2. Chirale tertiäre Phosphane als Katalysatoren

Chirale Phosphane sind in großer Zahl kommerziell erhältlich und finden als Liganden in übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Synthesen weithin Verwendung.^[41] Da Triaryl- und Trialkylphosphane wirksame Katalysatoren für die MBH-Reaktion sind, ist die Entwicklung einer enantioselektiven Variante mit chiralen Phosphanen nahe liegend. Von den zahlreichen untersuchten chiralen Phosphanen wiesen jedoch leider nur wenige eine angemessene katalytische Aktivität auf; sie ergaben bei begrenzter Substratauswahl das gewünschte Produkt nur mit geringer bis mäßiger Enantioselektivität.^[42]

Shi et al. entwickelten einen der wirksamsten chiralen difunktionellen Phosphankatalysatoren für die Aza-MBH-

Reaktion.^[43] Durch Reaktion von *N*-sulfonylierten Iminen mit aktivierten Alkenen in Gegenwart des Binolderivats **37** wurden die zugehörigen Addukte in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten *ee*-Werten erhalten. ³¹P- und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen lassen die difunktionelle Wirkungsweise des Katalysators erkennen: Das Phosphan wirkt als Lewis-Base und startet die Reaktionssequenz, während die OH-Gruppe als Lewis-Säure fungiert, die das Elektrophil aktiviert und die Enolatzwischenstufe über eine Wasserstoffbrücke stabilisiert (**38**, Schema 9). Eine Mannich-



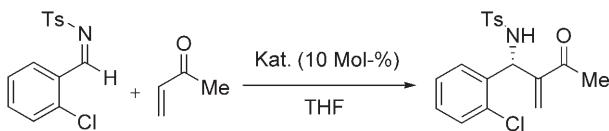
Schema 9. Hypothetische Wirkungsweise von chiralen difunktionellen Phosphankatalysatoren.

Reaktion des Enolats **38** mit einem Tosylimin könnte vier Diastereomere ergeben, von denen aber nur eines eine Konformation annehmen kann, in der der Protonentransfer und die nachfolgende β -Eliminierung ohne signifikante sterische Wechselwirkungen stattfinden könnten. Mit *(R)*-**37** als Katalysator wurde bevorzugt das *S*-Allylamin gebildet. Die Reaktion mit Vinylketonen (MVK, EVK) oder Acrolein erfolgt am besten in THF bei -30°C in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb, während Phenylacrylat am besten in Dichlormethan bei 40°C umgesetzt wird. Bei der Umsetzung von Methylacrylat als aktiviertem Alken wurde nur eine niedrige Enantioselektivität erzielt ($<20\% \text{ ee}$). Die Ausbeute war bei einigen Reaktionen zwar nur mäßig (26–97 %), aber das MBH-Addukt wurde im Allgemeinen mit zufrieden stellender bis ausgezeichneter Enantioselektivität (52–94 % *ee*) erhalten.

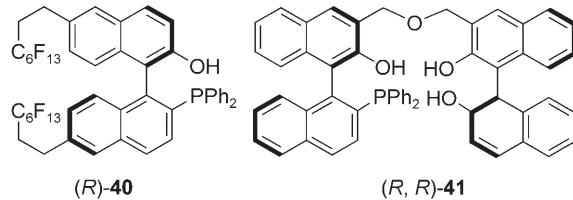
Zur Feinanpassung von Reaktivität und Enantioselektivität der Katalysatoren synthetisierten Shi et al. die chiralen Phosphane *(R)*-**40** mit einem „Pferdeschwanz“^[44] und *(R,R)*-**41** mit mehreren Phenoleinheiten.^[45] Die beiden Katalysatoren **40** und **41** waren wirksamer als das Stammposphoran **37**. Durch **37**, **40** oder **41** katalysierte Reaktionen lieferten im Allgemeinen das *S*-Allylamin; die Umsetzung von MVK mit den Tosyliminen *ortho*-substituierter Benzaldehyde in Ge-

genwart von **41** verlief dagegen mit entgegengesetzter Selektivität und ergab vorwiegend das *R*-Addukt (Schema 10).

Shi et al. beschrieben auch, dass das stärker nucleophile chirale Phosphan (*R*)-**42** die Reaktion von Cyclopentenon

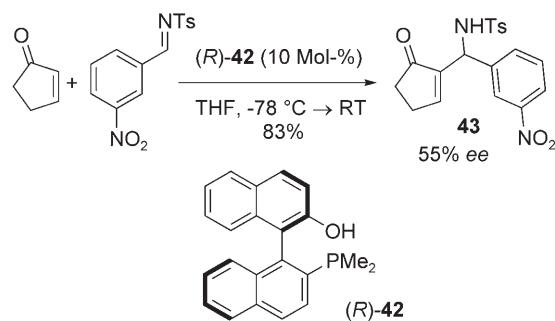


Nr.	Kat.	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	37	-30	24	85	61 (S)
2	40	-20	48	90	89 (S)
3	41	-20	36	85	90 (R)



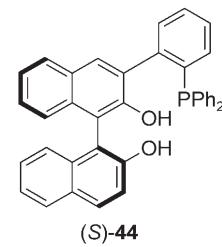
Schema 10. Verfeinerung der Struktur von chiralen difunktionellen Phosphankatalysatoren.

(und in geringerem Umfang von Cyclohexenon) mit einem Tosylimin zum MBH-Addukt **43** mit ausgezeichneter Ausbeute und passablen *ee*-Werten katalysiert (Schema 11).^[46] Das Stammposphoran (*R*)-**37** war in dieser Reaktion unwirksam.



Schema 11. Aza-MBH-Reaktionen von *N*-Tosyliminen mit Cyclopentenon in Gegenwart der chiralen Lewis-Base (*R*)-**42** als Katalysator.

Sasai et al. entwickelten mit (*S*)-**44** einen anderen von Binol abgeleiteten chiralen Phosphankatalysator.^[47] Die durch (*S*)-**44** katalysierte Reaktion von MVK (oder EVK) mit einem Tosylimin führte mit ausgezeichneter Ausbeute und hervorragender Enantioselektivität (82–95 % *ee*) zum *S*-Allylamin – unabhängig davon, ob das Tosylimin von elektronenreichen oder



-armen Aldehyden stammte. Bemerkenswerterweise entstehen mit den Katalysatoren (S)-**44** und (S)-**31** Allylamine mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration, obwohl beide Katalysatoren die gleiche Achsenchiralität haben.

4. Katalyse durch chirale Säuren

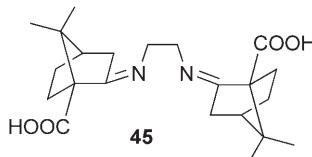
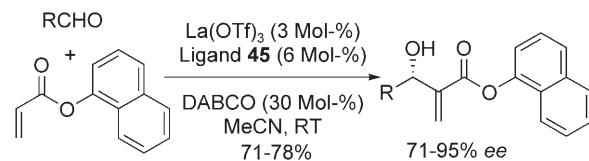
Da bei der MBH-Reaktion ein α,β -ungesättigtes Carbo-nylderivat mit einem Aldehyd reagiert, ist die Verwendung einer chiralen Säure als Katalysator zur Aktivierung des Elektrophils ein folgerichtiger Ansatz. Tatsächlich wurde in den letzten Jahren eine Reihe interessanter chiraler Lewis-Säure- und Brønsted-Säure-Katalysatoren für die asymmetrische MBH-Reaktion entwickelt.

4.1. Lewis-Säure-Katalysatoren

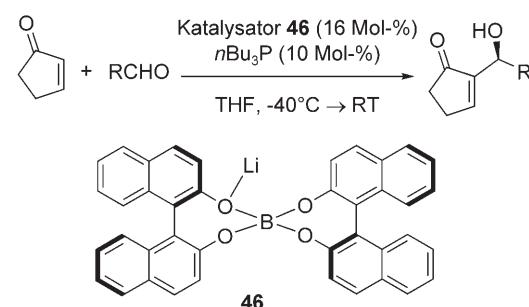
Arbeiten zu Lewis-Säure-katalysierten enantioselektiven Verfahren waren im letzten Vierteljahrhundert sehr erfolgreich.^[48] Eine besonders nützliche und gründlich erforschte Reaktion ist die Aldolreaktion, die auch für die MBH-Reaktion sehr relevant ist. Dass dennoch nur sehr wenige erfolgreiche Metall-/Lewis-Säure-katalysierte enantioselektive MBH-Reaktionen beschrieben wurden, macht die damit verbundenen Schwierigkeiten deutlich. Möglicherweise wird die Katalysatorenentwicklung bei diesem Ansatz durch die erforderliche Koexistenz einer Lewis-Base und einer Lewis-Säure erschwert. Tatsächlich sind tertiäre Amine wie auch tertiäre Phosphane gute Liganden für die meisten Übergangsmetalle. Jede Koordinierung der achiralen Lewis-Base an die chirale Lewis-Säure könnte die chirale Umgebung verändern und die Nucleophilie der Lewis-Base verringern und damit den katalytischen Kreisprozess verlangsamen oder sogar ganz anhalten.

Aggarwal et al. untersuchten die enantioselektive MBH-Reaktion von Acrylaten mit Aldehyden in Gegenwart von Lanthanoidionen und einem chiralen Liganden. Mit einer Reihe mehrzähniger chiraler Liganden, z. B. Salen, Aminodiole, Aminotriole, Bisoxazolin und Diisopropyltartrat, wurde das MBH-Addukt allerdings nur mit höchstens 5 % ee erhalten.^[49] Später zeigten Chen et al., dass ein *in situ* aus $\text{La}(\text{OTf})_3$ und dem dimeren Campherderivat **45** als Ligand gebildeter, chiraler Katalysator zusammen mit DABCO die MBH-Reaktion mit guter bis ausgezeichneter Enantioselektivität katalysieren kann (Schema 12).^[50] Auf diese Weise wurden aliphatische und aromatische Aldehyde mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften umgesetzt. Die Reaktion war mit dem hochreaktiven α -Naphthylacrylat als Reaktionspartner nach 20 Minuten beendet.

Sasai et al. synthetisierten mithilfe eines Katalysatorsystems aus dem chiralen Heterodimetallkomplex **46** und Tri-*n*-butylphosphoran enantiomerenangereicherte Allylalkohole in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten, allerdings waren dafür lange Reaktionszeiten erforderlich (Schema 13).^[51] Die Reaktion verlief besonders gut mit α -verzweigten aliphatischen Aldehyden, bei der Umsetzung von Benzaldehyd wurde das MBH-Addukt dagegen nur mit niedrigen ee-Werten erhalten.



Schema 12. DABCO-vermittelte enantioselektive MBH-Reaktion in Gegenwart einer chiralen Lewis-Säure als Katalysator.



Schema 13. Enantioselektive MBH-Reaktion in Gegenwart von Tri-*n*-butylphosphoran und einem chiralen Heterodimetallkatalysator.

4.2. Brønsted-Säure-Katalysatoren

Die Beschleunigung der Cycloaddition von Cyclopentadien und Benzochinon durch Carbonsäuren wurde schon 1942 von Wassermann beobachtet,^[52] fand allerdings fast ein halbes Jahrhundert lang keine Beachtung, was vermutlich auf die als niedrig angesehene Anpassungsfähigkeit von chiralen protischen Säuren und das geringe Organisationsvermögen von Wasserstoffbrücken zurückzuführen ist. Das seit Ende der 1990er Jahre wiedererwachte Interesse an chiralen Brønsted-Säuren änderte diese Ansicht jedoch drastisch, und enantioselektive Umwandlungen mit chiralen Wasserstoffbrückendonoren als Katalysatoren wurden ein sehr aktives Forschungsgebiet.^[53,54]

Steiner definierte eine Wasserstoffbrücke wie folgt: „Eine $X\text{-H}\cdots\text{A}$ -Wechselwirkung wird ‚Wasserstoffbrücke‘ genannt, wenn sie 1. eine lokale Bindung darstellt und wenn 2. $X\text{-H}$ als Protonendonator gegenüber A agiert“.^[55] Zwei Arten der Aktivierung von Carbonylverbindungen und/oder Iminen durch eine Brønsted-Säure kommen häufig vor (Abbildung 2):

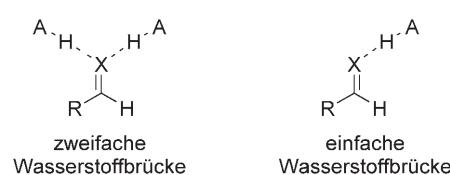


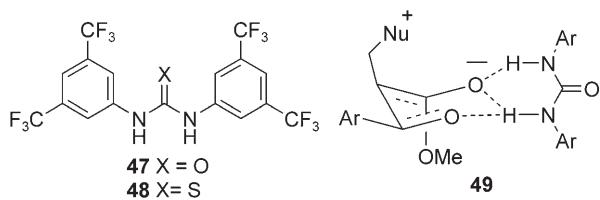
Abbildung 2. Wasserstoffbrückenarten.

1) zweifache Wasserstoffbrücken (Harnstoffe, Thioharnstoffe, Guanidinium- und Amidiniumionen, die als Donor gleichzeitig zwei Wasserstoffbrücken bilden können, kristallisieren sich derzeit als bevorzugte Katalysatorstrukturen heraus)^[56] und 2) einfache Wasserstoffbrücken (Taddol^[57a] und Binol^[57b] gehören zu einer Gruppe von Brønsted-Säure-Katalysatoren,^[58] die durch eine Brønsted-Säure unterstützt werden und als einfache Wasserstoffbrückendonoren wirken, obwohl sie zwei acide Protonen in geeigneter Anordnung aufweisen^[59]). Beide Arten chiraler Brønsted-Katalysatoren wurden bei der Entwicklung enantioselektiver MBH-Reaktionen genutzt.

Da die MBH-Reaktion durch eine nucleophile Lewis-Base, z.B. ein tertiäres Amin oder Phosphan, vermittelt wird, ist ihre Kompatibilität mit Brønsted-Säure-Katalysatoren sorgfältig zu überdenken, um eine mögliche Säure-Base-Löschung und damit die Inaktivierung der Katalysatoren zu vermeiden. Glücklicherweise erfordern die durch allgemein saure Katalysatoren vermittelten Reaktionen keine starken Protonensäuren, und die meisten für die MBH-Reaktion entwickelten effizienten Katalysatoren sind tatsächlich nicht sauer genug, um die normalerweise für die Reaktion verwendeten nucleophilen Lewis-Basen zu protonieren.

4.2.1. Harnstoffe und Thioharnstoffe

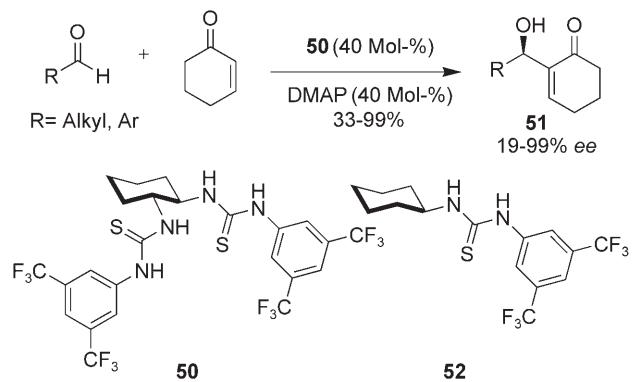
Ihre leichte Zugänglichkeit, ausgezeichnete Stabilität, hohe konformative Starrheit und Affinität gegenüber Carbonyl- und Imingruppen über effiziente zweifache Wasserstoffbrücken haben Harnstoffe und Thioharnstoffe zu beliebten Organokatalysatoren gemacht.^[20,60,61] Connon und Maher demonstrierten als erste, dass der Harnstoff **47** die



DABCO-vermittelte MBH-Reaktion von Methylacrylat mit aromatischen Aldehyden beschleunigen kann.^[62] Interessanterweise katalysiert der Thioharnstoff **48** diese Reaktion weniger effizient, obwohl er ein stärkerer Wasserstoffbrückendonor als **47** ist.

Methylacrylat ist ein besserer Wasserstoffbrückendonor als aromatische Aldehyde, weshalb auf den ersten Blick die Annahme vernünftig ist, dass Harnstoff die Michael-Addition durch direkte Aktivierung des Methylacrylates beschleunigen wird. Da dieser Schritt (siehe Abschnitt 2; Stufe 1 in Schema 2) aber nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der MBH-Reaktion ist, sollte er sich nicht auf die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit auswirken. Eine passende Erklärung für die beschleunigende Wirkung des Harnstoffs könnte die Zwischenstufe **49** liefern, in der der Harnstoff durch Wasserstoffbrücken das Zwitterion **5** stabilisiert (siehe Schema 2) und gleichzeitig den Aldehyd aktiviert.

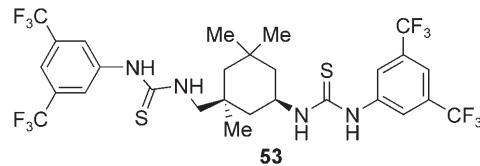
Aus etwa der gleichen Zeit wie Connons Arbeit stammt ein Bericht von Nagasawa et al., demzufolge Thioharnstoff zur Bildung von Wasserstoffbrücken sowohl mit Cyclohexenon als auch mit Aldehyden neigt.^[63] Dieser Beobachtung folgend synthetisierten sie das von *trans*-(1*R*,2*R*)-1,2-Diaminocyclohexan abgeleitete Bis(thioharnstoff)derivat **50** (Schema 14), das in Kombination mit DMAP die MBH-Reaktion



Schema 14. Enantioselektive MBH-Reaktion mit einem C₂-symmetrischen Bis(thioharnstoff) als Katalysator. DMAP: 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin.

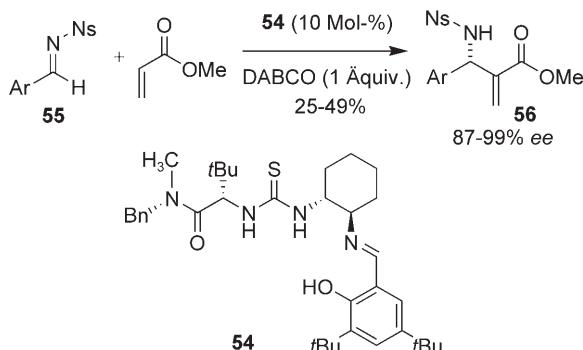
aktion von Cyclohexenon mit Aldehyden katalysierte. Aromatische Aldehyde waren im Allgemeinen schlechte Substrate in Bezug auf die Enantioselektivität, aliphatische Aldehyde wurden hingegen mit befriedigender bis ausgezeichneter Enantioselektivität (bis zu 99 % ee) in die MBH-Addukte (*R*)-**51** überführt. Man nimmt an, dass die beobachtete Geschwindigkeitserhöhung und Stereoselektivität auf der gleichzeitigen Aktivierung von Cyclohexenon und Aldehyd beruht. Für diese Art der Doppelaktivierung spricht auch, dass der Monothioharnstoff **52** als Katalysator unwirksam ist.

Berkessel et al. synthetisierten den chiralen Bis(thioharnstoff) **53** aus Isophorondiamin (IPDA), einem leicht er-



hältlichen und industriell im Tonnenmaßstab produzierten 1,4-Diamin.^[64] Die Umsetzung von Cyclohexenon (4 Äquiv.) mit einem aliphatischen Aldehyd (1 Äquiv.) in Gegenwart von 20 Mol-% **53** und DABCO unter lösungsmittelfreien Bedingungen lieferte den Allylalkohol **51** mit guter bis ausgezeichneter Enantioselektivität (bis zu 96 % ee). Aromatische Aldehyde ergaben das MBH-Addukt im Allgemeinen mit niedrigeren ee-Werten. Auch bei Verwendung von Cyclopentenon anstelle von Cyclohexenon in der gleichen Reaktion wurde das zugehörige Addukt mit geringerer Enantioselektivität gebildet.

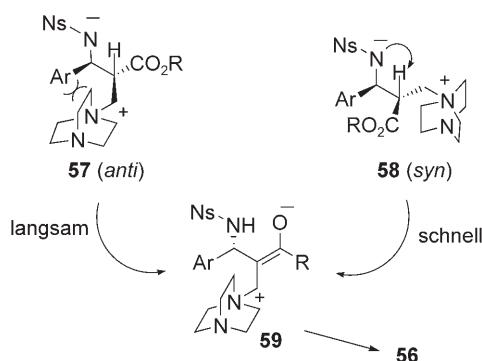
Jacobsen und Raheem entdeckten, dass der Thioharnstoff **54** ein wirksamer Brønsted-Säure-Katalysator für die DABCO-vermittelte Aza-MBH-Reaktion von *N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imin (*N*-Nosylimin) mit Methylacrylat ist (Schema 15).^[12] Für das Gelingen dieser Umsetzung war die



Schema 15. Enantioselektive Aza-MBH-Reaktion, katalysiert durch einen chiralen Thioharnstoff. Ns: *p*-Nitrobenzolsulfonyl.

Verwendung der *N*-Nosylgruppe ausschlaggebend, denn mit anderen *N*-Schutzgruppen, z.B. Boc, Phosphonyl, *p*-Tolulsulfonyl oder Alkyliminen, wurde das MBH-Addukt mit nur marginaler Enantioselektivität gebildet. Auch andere Faktoren wie Lösungsmittel und Konzentration wurden genau untersucht; der höchste *ee*-Wert wurde in unpolaren Lösungsmitteln wie Diethylether oder Xylol erhalten. Optimierte Bedingungen (0.1 Äquiv. **54**, 1.0 Äquiv. DABCO, 3-Å-Molekularsieb, Xylol, 4 °C) ergaben das Aza-MBH-Addukt **56** unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Ar-Gruppe mit mehr als 90% *ee*, allerdings blieben die Ausbeuten mäßig.

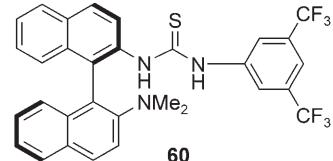
Zwischen der Umwandlung und der Enantioselektivität bestand ein ausgeprägter inverser Zusammenhang. Die Untersuchung des Reaktionsverlaufs ermöglichte erstmals die Isolierung und Identifizierung des zwitterionischen Intermediats *anti*-**57**, das aus dem Reaktionsgemisch ausfiel. Man nahm an, dass ungünstige sterische Wechselwirkungen in der für den intramolekularen Protonentransfer erforderlichen ekliptischen Konformation von *anti*-**57** den Protonenübertragungsprozess verlangsamen können (Schema 16). Da die



Schema 16. Isolierung einer zwitterionischen Zwischenstufe: mechanistische Schlussfolgerung.

Aldoladdition zu *anti*-**57** reversibel ist, kann die niedrigere Geschwindigkeit des Protonentransfers schließlich den *ee*-Wert von **56** verringern. In der ekliptischen Konformation von *syn*-**58** fallen die sterischen Wechselwirkungen dagegen geringer aus, sodass Protontransfer/β-Eliminierung rasch ablaufen und **56** mit hohen *ee*-Werten entsteht.

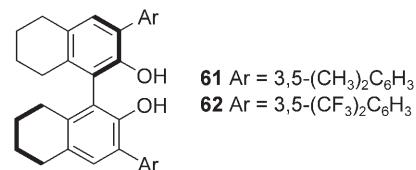
Wang et al. entwickelten den difunktionellen, von Bi-naphthyl abgeleiteten Aminothioharnstoff **60**.^[65] Dabei sollte



die 2-Dimethylaminogruppe als Lewis-Base wirken und die Reaktionssequenz initiieren, während die Thioharnstoffgruppe an C2' als Lewis-Säure fungieren und die elektrophile Carbonylgruppe aktivieren sollte. Unter optimalen Bedingungen (0.1 Äquiv. **60**, MeCN, 0 °C) lieferte die Reaktion von Cyclohexenon (5.0 Äquiv.) mit einem aliphatischen Aldehyd (1.0 Äquiv.) tatsächlich den entsprechenden Allylalkohol (*R*)-**51** (siehe Schema 14) in guter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität (80–94% *ee*). Bemerkenswerterweise wurde sogar mit *ortho*-Chlorbenzaldehyd das zugehörige Addukt in 55% Ausbeute und mit 60% *ee* erhalten.

4.2.2. Binol-Katalysatoren

Über die Verwendung von Phenol und Binol als Cokatalysator in der Triphenylphosphan-vermittelten MBH-Reaktion von cyclischen Enonen mit Aldehyden haben Ikegami und Yamada berichtet.^[13b] Ausgehend von dieser Beobachtung entwickelten Schaus und McDougal eine hoch enantioselektive MBH-Reaktion, die auf einem Synergieeffekt der von Binol abgeleiteten Brønsted-Säure **61** (oder **62**) und



Triethylphosphoran beruht.^[66] Die Binolderivate **61** und **62** erwiesen sich in der PEt₃-vermittelten MBH-Reaktion als optimale Cokatalysatoren. Die Umsetzung von Cyclohexenon (2 Äquiv.) mit aliphatischen Aldehyden (1.0 Äquiv.) unter optimierten Bedingungen (0.1 Äquiv. **61**, 2 Äquiv. PEt₃, THF, -10 °C) lieferte den Allylalkohol (*S*)-**51** in ausgezeichnetner Ausbeute und mit hoher Enantiomerenreinheit (> 82% *ee*; siehe Schema 14).

Entscheidend für die Enantioselektivität waren dabei die sperrigen Substituenten an den 3,3'-Positionen und die beiden Hydroxygruppen in **61/62**. Interessanterweise spielte auch die Lewis-Base eine Schlüsselrolle für die Enantioselektivität, denn bei Verwendung von Trimethylphosphan (PMe₃) oder Tri-*n*-butylphosphan (PnBu₃) als Coaktivator unter sonst gleichen Bedingungen wurde das MBH-Addukt in ähnlichen Ausbeuten, aber mit deutlich niedrigeren *ee*-Werten erhalten.

Diese enantioselektive MBH-Reaktion verwendeten Schaus und Rodgen als Schlüsselschritt bei einer effizienten Synthese des *trans*-Decalin-Gerüsts von Clerodan.^[67]

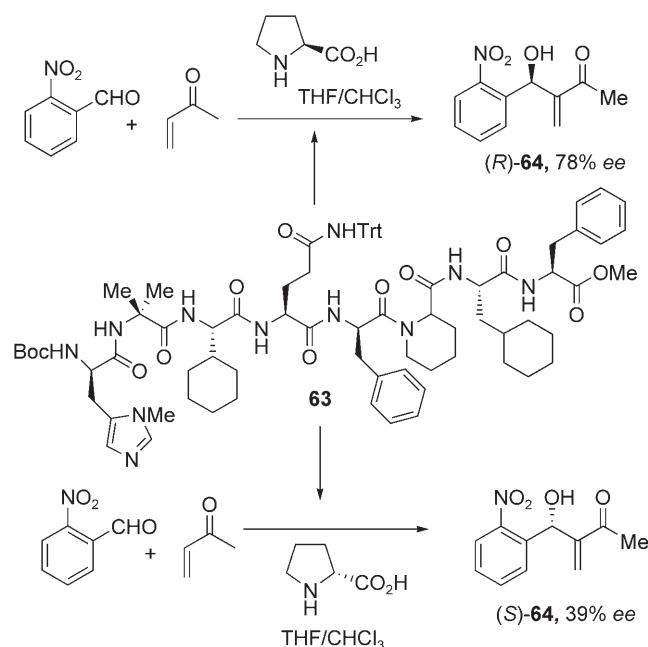
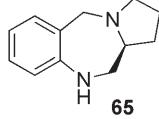
4.2.3. Prolin als Cokatalysator

Prolin, das sowohl eine acide Carboxygruppe als auch eine basische sekundäre Amineinheit enthält, ist ein wirksamer chiraler difunktioneller Katalysator.^[68] Shi et al. beobachteten einen bemerkenswerten Synergieeffekt von Imidazol und L-Prolin bei der Katalyse der MBH-Reaktion von MVK mit Arylaldehyden. Zwar wurde die Umsetzung deutlich beschleunigt, die Enantioselektivitäten der Reaktion blieben allerdings niedrig (< 10 % ee).^[69] Die Kombination von L-Prolin mit dem Hatakeyama-Katalysator wurde ebenfalls untersucht, wobei die Addukte der MBH-Reaktion von MVK mit bis zu 31 % ee erhalten wurden.^[29]

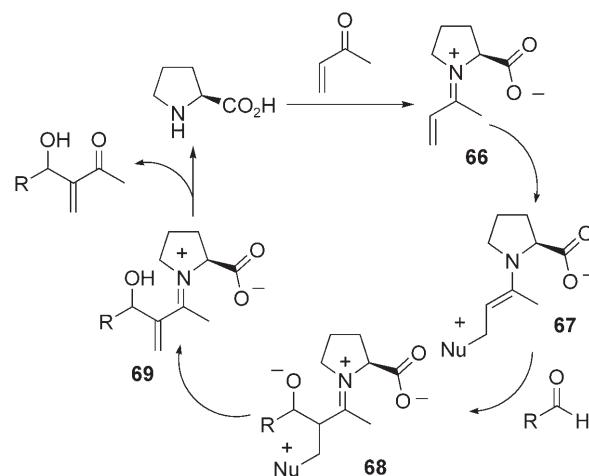
Im Rahmen ihrer umfangreichen Arbeiten über Peptidkatalysatoren für asymmetrische Reaktionen^[70] entdeckten Miller et al., dass das mit einem Nucleophil verknüpfte Peptid **63** als effizienter Cokatalysator von Prolin in der Reaktion von MVK mit elektronenarmen aromatischen Aldehyden wirkt.^[71] Allerdings ist der Anwendungsbereich begrenzt, da aliphatische Aldehyde und nichtaktiviertes aromatisches Aldehyde wie *o*-Tolylaldehyd und Zimtaldehyd diese Reaktion nicht eingehen. Auch Phenylvinylketon, *tert*-Butylvinylketon und α,β -ungesättigte Nichtketone wie Acrylat und Acrylnitril reagierten unter den gewählten Bedingungen ($\text{CHCl}_3/\text{THF} = 1:2$, $c = 0.5 \text{ M}$, je 0.1 Äquiv. Prolin und Peptid **63**, Raumtemperatur) nicht.

Da beide Katalysatoren chiral sind und keiner von beiden die Reaktion allein vermittelt, stellt sich die Frage nach der doppelten Stereoselektion (matched/mismatched). Tatsächlich unterstützte die Kombination aus L-Prolin und dem Octapeptid **63** die Umsetzung von *o*-Nitrobenzaldehyd mit MVK und ergab (*R*)-**64** mit 78 % ee, während das Katalysatorpaar D-Prolin/**63** bevorzugt das andere Enantiomer (*S*)-**64** mit 39 % ee lieferte (Schema 17). Diese Befunde lassen auf eine Matched/Mismatched-Stereoselektion schließen, wobei die absolute Richtung der asymmetrischen Induktion von der Prolinkonfiguration bestimmt wird.

Kürzlich berichteten Zhao, Zhou et al., dass das chirale Benzodiazepin **65** gemeinsam mit L-Prolin die MBH-Reaktion von MVK katalysiert und das zugehörige Addukt mit passabler Enantioselektivität liefert.^[72] Allerdings scheint dieses Katalysatorsystem auf elektronenarme Aldehyde beschränkt zu sein. Die genaue Rolle von Prolin in diesem katalytischen Prozess muss noch untersucht werden – möglicherweise wirkt es nicht nur als Brønsted-Säure. Ein interessanter Vorschlag betrifft die Bildung der Iminiumzwischenstufe **66** aus MVK und Prolin (Schema 18). Die Michael-Addition einer Lewis-Base an **66** würde zum Enamin **67** führen, das anschließend eine Aldolreaktion unter Bildung der hoch geladenen Zwischenstufe **68** eingeht. Durch Protonentransfer und nachfolgende Eliminierung würde **69** unter gleichzeitiger Regenerierung des Lewis-Base-Katalysators entstehen. Die anschließende Hydrolyse von **69** würde das MBH-Addukt und Prolin liefern.



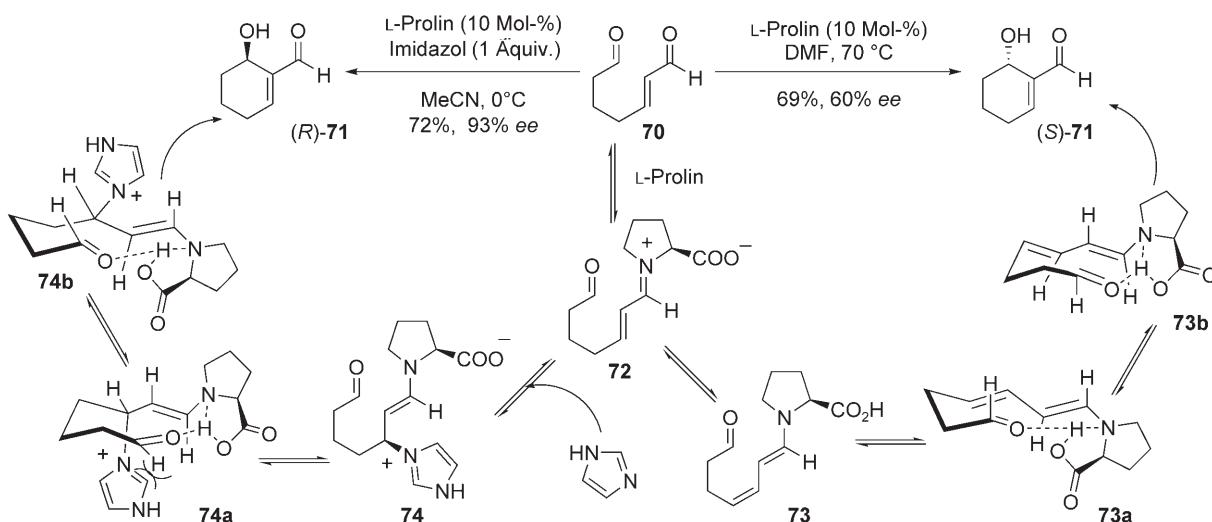
Schema 17. Asymmetrische MBH-Reaktionen, katalysiert durch L-Prolin und das Octapeptid **63**, das ein Nucleophil trägt: Matched- und Mismatched-Fall. Trt: Trityl; Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl.



Schema 18. Hypothetischer Mechanismus der L-Prolin-katalysierten und durch eine Lewis-Base vermittelten MBH-Reaktion.

und so den Katalysezyklus schließen. Mit diesem Vorschlag stimmt der Befund überein, dass die Katalysatorkombination aus Lewis-Base und Prolin die MBH-Reaktion von Acrylat- und Acrylnitrilsubstraten nicht unterstützt.

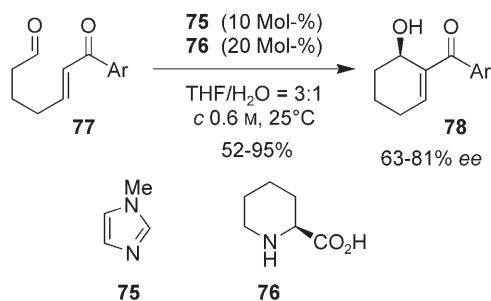
Hong et al. entwickelten eine Prolin-katalysierte intramolekulare Reaktion von Hept-2-enal (**70**) zu 6-Hydroxy-cyclohexencarbaldehyd ((*S*)-**71**; Schema 19).^[73] Folgender Mechanismus wurde vorgeschlagen: Die gegenüber der Kondensation mit dem nichtkonjugierten Aldehyd bevorzugte Kondensation von Prolin mit dem Enal würde das konjugierte Iminiumderivat **72** liefern, das zum Enamin **73** tautomerisiert. Durch anschließende Stork-Enamin-Aldolreaktion über den Zimmerman-Traxler-Übergangszustand **73a** entsteht (*S*)-**71**. Der alternative Übergangszustand **73a** soll energetisch ungünstiger sein.^[74] Eine weitere interessante Entdeckung von Hong ist, dass Imidazol die Reaktionsge-



Schema 19. Intramolekulare Stork-Enamin-Aldolreaktion von **70** im Vergleich zur intramolekularen MBH-Reaktion.

schwindigkeit erhöhte und mit ausgezeichneter Enantioselektivität das entgegengesetzt konfigurierte Produkt (*R*)-**71** lieferte. Die durch das Katalysatorpaar Imidazol/Prolin vermittelte Cyclisierung des Endials **70** ist eine typische intramolekulare MBH-Reaktion.^[75] Man nimmt an, dass Imidazol die Iminiumzwischenstufe **72** von der *Si*-Seite (gesteuert durch eine Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäure und Imidazol) unter Bildung des Enamins **74** abfängt. Wegen der ausgeprägten 1,3-diaxialen Wechselwirkung in **74a** ist die Konformation **74b** bevorzugt, die zur Bildung des *R*-Allylalkohols **71** führt.

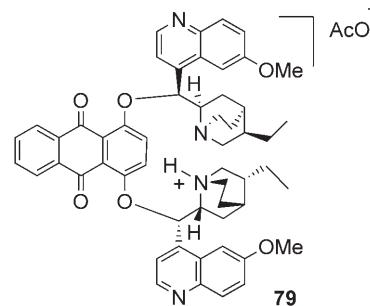
In einer anderen Veröffentlichung berichteten Miller et al. über die effiziente Cokatalyse der intramolekularen MBH-Reaktion durch Pipecolinsäure (**76**) und *N*-Methylimidazol (**75**; Schema 20).^[76] Die Umsetzung erfolgte am besten in protischen Lösungsmitteln (THF/H₂O = 3:1), um die Dimerisierung der Ausgangsverbindungen zu verhindern.



Schema 20. Asymmetrische, durch *N*-Methylimidazol (**75**) und Pipecolinsäure (**76**) katalysierte intramolekulare MBH-Reaktionen.

4.2.4. Ammoniumsalze

Der vielleicht eindrucksvollste difunktionelle Katalysator ist das von Warriner und Mocquet hergestellte Ammoniumsalz **79**.^[77] Seine Entwicklung beruhte auf der Überlegung, dass eine Chinuclidineinheit in **79** als Nucleophil wirken und die MBH-Reaktion initiieren würde, während ein zweites, protoniertes Chinuclidin als Brønsted-Säure agieren würde.

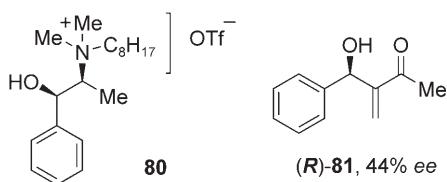


Das *in situ* aus dem Sharpless-Liganden Hydrochinidin(anthrachinon-1,4-diyli)diether ((DHQD)₂AQN) und 1.0 Äquiv. Essigsäure gebildete Ammoniumsalz **79** katalysierte tatsächlich die Reaktion von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Methylacrylat und bildet das entsprechende Addukt mit bis zu 60% ee. Allerdings blieb der Umsatz niedrig, und das MBH-Addukt wurde in weniger als 10% Ausbeute isoliert. Erste Untersuchungen zeigten klar, dass das Proton des Ammoniumsalzes für die Beschleunigung und die Enantioselektivität dieser Umwandlung entscheidend ist.^[78]

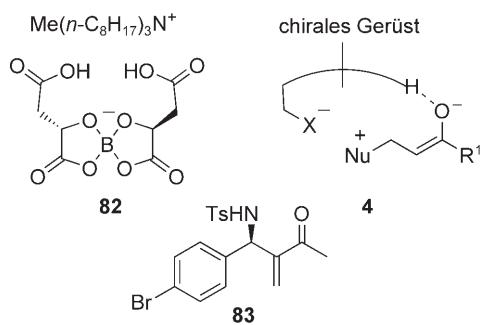
5. Chirale ionische Flüssigkeiten als Reaktionsmedien

Die Verwendung chiraler ionischer Flüssigkeiten zur Induktion der asymmetrischen MBH-Reaktion wurde zuerst von Vo-Thanh et al. beschrieben.^[79] Sie synthetisierten das *N*-Octyl-*N*-methylphedriniumsalz **80** (Tf = Trifluormethansulfonyl) und zeigten, dass tatsächlich ein Chiralitätstransfer stattfinden kann, wenn **80** als Lösungsmittel verwendet wird. So wurde durch DABCO-vermittelte Umsetzung von Methylacrylat mit Benzaldehyd (30 °C, 7 Tage, 60% Ausbeute) in **80** (3 Äquiv.) der Allylalkohol (*R*)-**81** mit 44% ee erhalten.

Erst kürzlich synthetisierten Leitner et al. die chirale ionische Flüssigkeit **82**, deren chirales Anion terminale Carbonsäuregruppen enthält.^[80] Es wurde erwartet, dass **82** das



zwitterionische Intermediat **4** (siehe Schema 2) durch Bildung von Ionenpaaren und Wasserstoffbückenkomplexe komplexiert. Diese Wechselwirkungen würden nicht nur zur Stabilisierung von **4**, sondern auch zur Schaffung einer chiralen Umgebung für die



nachfolgende Aldoladdition und damit zur asymmetrischen Induktion führen.

Das chirale Dimalatoborat **82** war leicht aus Apfelsäure in zwei Stufen herzustellen. Die PPh_3 -vermittelte Aza-MBH-Reaktion von *N*-(4-Brombenzyliden)-4-toluolsulfonamid mit MVK in **82** (Konzentration des Imins $c = 0.125 \text{ M}$) lieferte das Allylamin **83** mit 84% ee (39% Umsatz). Kontrollexperimente zeigten, dass die Carbonsäuregruppen für die Enantioselektivität notwendig sind und dass keine asymmetrische Induktion eintritt, wenn **82** nur als Additiv verwendet wird – für einen effizienten Chiralitätstransfer bedarf es somit der Verwendung von **82** als Reaktionsmedium.^[81]

6. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen zehn Jahren wurden enantioselektive MBH-Reaktionen intensiv erforscht und auf diese Weise zahlreiche wirksame Katalysatorsysteme entdeckt. Ein Katalysator, der auf ein breites Substratspektrum anwendbar ist und das MBH-Addukt in hoher Ausbeute mit kalkulierbar hoher Enantioselektivität liefert, bleibt jedoch Wunschdenken. Vor allem fehlt noch eine enantioselektive MBH-Reaktion von Methylacrylat, durch die eine vielseitige Synthesewegenstufe gebildet würde.^[82]

Die vorgestellten Untersuchungen lassen die Tendenz erkennen, dass chirale Brønsted-Säuren in Kombination mit einer achiralen Lewis-Base als effiziente chirale Induktoren wirken können. Dagegen kann eine chirale Lewis-Base allein ihre Chiralität kaum auf das MBH-Addukt übertragen, es sei denn, dieser Katalysator enthält ein acides Proton in geeigneter Position, d.h., er ist ein difunktioneller Katalysator. Interessanterweise fallen die jüngsten Erfolge bei enantioselektiven MBH-Reaktionen mit dem Aufkommen der Or-

ganokatalyse zusammen, und tatsächlich sind die meisten der heute bekannten, wirksamen chiralen Katalysatoren für MBH-Reaktionen niedermolekulare organische Verbindungen. Da an der MBH-Reaktion zwei elektrophile Substrate und ein nucleophiler Katalysator beteiligt sind, eignet sie sich gut für die Entwicklung von Organokatalysatoren und besonders difunktioneller Katalysatoren. Die MBH-Reaktion gehört heute zu den wenigen Reaktionen, bei denen die chirale Organokatalyse bessere Resultate liefert als die Katalyse durch chirale Metallderivate.

Die meisten derzeit bekannten difunktionellen Katalysatoren haben ein starres Gerüst. Auch wenn eine zweifache Wasserstoffbrücke nicht zwingend erforderlich ist – besonders wenn innerhalb des Katalysatorgerüsts eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorhanden ist –, sollte eine zwei- oder mehrzählige Katalysator-Substrat-Wechselwirkung die katalytische Aktivität durch Einschränkung der Konformationsfreiheitsgrade verstärken. Von Vorteil ist auch, dass die Bindungswechselwirkungen nicht – wie bei herkömmlichen Lewis-Säuren – übermäßig stark sein müssen, weil dies zu Produktinhibierung oder Säure-Base-Lösung führen könnte. Letztlich ist bei der Entwicklung eines difunktionellen Katalysators die Synergiewirkung der beiden Funktionen natürlich von besonderer Wichtigkeit. Ein solcher kooperativer Effekt sollte nicht nur die wechselseitige chemische Reaktivität der Substrate erhöhen, sondern auch die dreidimensionale Struktur des Übergangszustands organisieren und so für eine bessere stereochemische Kommunikation sorgen. Auch wenn die Entwicklung asymmetrischer MBH-Reaktionen bereits beachtliche Fortschritte gemacht hat, bleibt noch genügend Raum für weitere Entwicklungen auf diesem faszinierenden Gebiet.

Eingegangen am 25. Oktober 2006,
veränderte Fassung am 4. Dezember 2006
Online veröffentlicht am 2. April 2007

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, Offenlegungsschrift 2155113, US Patent 3,743,669, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q]; b) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [2] S. E. Drewes, N. D. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2079–2083.
- [3] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 795–796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795–796.
- [4] Übersichten: a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892; b) E. Ciganek in *Organic Reactions*, Vol. 51 (Hrsg.: L. Paquette), Wiley, New York, **1997**, S. 201–350; c) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062; d) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670; neuere Anwendungen in Totalsynthesen: e) X. Lei, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14790–14791; f) R. Jogireddy, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6999–7006; g) S. Nag, R. Pathak, M. Kumar, P. K. Shukla, S. Batra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3824–3828; h) T. Motozaki, K. Sawamura, A. Suzuki, K. Yoshida, T. Ueki, A. Ohara, R. Munakata, K.-i. Takao, K.-i. Tadano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265–2267; i) B. M. Trost, M. R. Machacek, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7014–7024; j) L. J. Reddy, L. F. Fournier, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2699–2701; k) A.

- Ho, K. Cyrus, K.-B. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4829–4834; l) L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230–6231; m) D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11955–11959.
- [5] Ausgewählte neuere Beispiele: a) V. K. Aggarwal, D. K. Dean, A. Mereu, R. Williams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510–514; b) V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692–700; c) J. You, J. Xu, J. G. Verkade, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5208–5210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5054–5056; d) A. Kumar, S. S. Pawar, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5019–5026; e) P. R. Krishna, A. Manjuvani, V. Kannan, G. V. M. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1183–1185, zit. Lit.
- [6] Highlight: P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177–3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052.
- [7] Neuere allgemeine Übersichten zur Organokatalyse: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; c) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401–3430; d) A. Berkessel, H. Gröger, *Metal-Free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) „Special Issue: Asymmetric Organocatalysis“, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487–631; f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; g) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; h) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658–7666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504.
- [8] a) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285–288; b) P. T. Kaye, M. L. Bode, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611–5614; c) Y. Fort, M. C. Berthe, P. Caubere, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371–6384; d) E. M. L. Rozendaal, B. M. W. Voss, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6931–6936; e) L. S. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4430–4433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330–4333.
- [9] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1734–1736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706–1708.
- [10] a) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147–150; b) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980–3987.
- [11] P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762–16763.
- [12] I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701–1708.
- [13] a) F. Ameer, S. E. Drewes, S. Freese, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495–500; b) M. Bailey, I. E. Markó, D. Ollis, P. R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509–4512; c) J. Augé, N. Lubin, A. Lubineau, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947–7948; d) F. Rezgui, M. M. E. Gaied, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965–5968; e) D. Basavaiah, M. Krishnamacharyulu, A. J. Rao, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2061–2069; f) C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413–5418; g) J. Cai, Z. Zhou, G. Zhao, C. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723–4725; h) Y. M. A. Yamada, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165–2169.
- [14] Die Phosphan-katalysierte Aza-MBH-Reaktion von Methylvinylketon mit *N*-(3-Fluorbenzyliden)-4-methylbenzolsulfonamid verläuft nicht autokatalytisch; siehe Lit. [11].
- [15] Neuere Übersichten zu katalytischen enantioselektiven Aldolreaktionen: a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 884–886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 858–860.
- [16] Eine Umsetzung mit Oppolzers Sultam als chiralem Auxiliar: a) L. J. Brzezinski, S. Rafel, J. W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317–4318; ein neueres Beispiel: b) M. Calmès, R. Akkari, N. Barthes, F. Esale, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2179–2185.
- [17] S. France, D. J. Guerin, S. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
- [18] a) T. Oishi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639–642; b) T. Oishi, H. Oguri, M. Hirama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241–1244.
- [19] a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; b) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525.
- [20] a) K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961–998; b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631.
- [21] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
- [22] I. E. Markó, P. R. Giles, N. J. Hindley, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015–1024.
- [23] a) A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *Chem. Commun.* **1998**, 2533–2534; b) A. G. M. Barrett, P. Dozzo, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303–7313.
- [24] Y. Hayashi, T. Tamura, M. Shoji, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1106–1110.
- [25] P. R. Krishna, V. Kannan, P. V. N. Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 603–606.
- [26] a) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220; b) Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 2–14.
- [27] Konformationsgesteuerte Makrocyclisierung: B. Blankenstein, J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949–1964.
- [28] M. Shi, J. K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1941–1947.
- [29] A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381–389.
- [30] W. D. Lee, K. S. Yang, K. Chen, *Chem. Commun.* **2001**, 1612–1613.
- [31] Y. Iwabuchi, M. Furukawa, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2001**, 2030–2031.
- [32] a) Y. Iwabuchi, T. Sugihara, T. Esumi, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867–7871; b) neue, eingehendere Untersuchungen zur Verwendung von chiralen α -Aminoaldehyden als Reaktionspartnern: A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357–5360.
- [33] P. Perlmutter, C. C. Teo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951–5952.
- [34] a) E. P. Kündig, L. H. Zu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7049–7052; b) Y. Génisson, C. Masmardier, I. Gautier-Luneau, A. E. Greene, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2869–2872; c) V. K. Aggarwal, A. M. M. Castro, A. Mereu, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577–1581, zit. Lit.
- [35] a) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4689–4692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507–4510; b) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794–1802.
- [36] D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521–2524.
- [37] S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103–3105.
- [38] H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293–4312.
- [39] A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790–1796.
- [40] a) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681; b) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578–583.
- [41] M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801–1836, zit. Lit.
- [42] a) F. Roth, P. Gygax, G. Frator, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045–1048; b) T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271–1272; c) W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489–3496; d) S. I. Pereira, J.

- Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10175–10177.
- [43] a) M. Shi, L. H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310–1311; b) M. Shi, L. H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3790–3800.
- [44] M. Shi, L. H. Chen, W.-D. Teng, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1781–1789.
- [45] Y.-H. Liu, L. H. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 973–979.
- [46] M. Shi, L. H. Chen, C.-Q. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1385–1391.
- [47] K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett* **2006**, 761–765.
- [48] a) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Vols. 1 and 2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley, New York, **2000**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vols. 1–3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) M. Santelli, J.-M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC, Boca Raton, FL, **1996**.
- [49] a) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183–7189; b) V. K. Aggarwal, G. J. Tarver, R. McCague, *Chem. Commun.* **1996**, 2713–2714.
- [50] K.-S. Yang, W.-D. Lee, J.-F. Pan, K. M. Chen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 915–919.
- [51] a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1236–1256; b) K. Matsui, S. Takizawa H. Sasai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1943–1946.
- [52] A. Wassermann, *J. Chem. Soc.* **1942**, 618–621.
- [53] Übersichten: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999–1010; c) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3653–3691.
- [54] a) A. Yanagisawa, H. Yamamoto in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; b) A. Yanagisawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Supplement 2 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**.
- [55] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48–76.
- [56] a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691–1693; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110–2113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062–2064.
- [57] Übersichten: a) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92–138; b) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857–897.
- [58] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924–1942.
- [59] Siehe beispielsweise: a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, 424, 146; b) A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5846–5850.
- [60] Übersichten: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427.
- [61] Rechnergestützte Studien: A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151–13160.
- [62] D. J. Maher, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1301–1305.
- [63] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5589–5592.
- [64] A. Berkessel, K. Roland, J. M. Neudörfl, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4195–4198.
- [65] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4293–4296.
- [66] a) N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094–12095; b) N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1231–1240.
- [67] S. A. Rodgen, S. E. Schaus, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5051–5054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4929–4932.
- [68] Zu Übersichten über Prolin-katalysierte Reaktionen siehe folgende Zitate und zit. Lit.: a) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686; b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573–5590; c) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, 298, 1904–1905; d) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548–557; e) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
- [69] M. Shi, J.-K. Jiang, C.-Q. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 127–130.
- [70] S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601–610.
- [71] a) J. E. Imbruglio, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3741–3743; b) M. M. Vasbinder, J. E. Imbruglio, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11450–11459.
- [72] H. Tang, G. Zhao, Z. Zhou, Q. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5717–5721.
- [73] S. H. Chen, B. C. Hong, C. F. Su, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8899–8903.
- [74] Rechnergestützte Studien und Diskussionen über die Übergangszustände von Prolin-katalysierten Aldolreaktionen: a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273–11283; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475–2479; c) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558–569; d) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5890–5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766–5768; e) Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-D. Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5755–5760.
- [75] Beispiele: a) S. E. Drewes, O. L. Njamela, N. D. Emslie, N. Ramesar, J. S. Field, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2807–2815; b) E. L. Richards, P. J. Murphy, F. Dinon, S. Fratucello, P. M. Brown, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7771–7784; c) G. E. Keck, D. S. Welch, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3687–3690; d) K. Yagi, T. Turitani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3111–3114; e) P. R. Krishna, V. Kannan, G. V. M. Sharma, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6467–6469; f) J. E. Yeo, X. Yang, H. J. Kim, S. Koo, *Chem. Commun.* **2004**, 236–237; g) L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230–6231.
- [76] C. E. Aroyan, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3849–3851.
- [77] C. M. Mocquet, S. L. Warriner, *Synlett* **2004**, 356–358.
- [78] Durch ein chirales Ammoniumsalz katalysierte Streck-Reaktion: J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5027–5029; effiziente Amidiniumsalz-katalysierte enantioselektive Aza-Henry-Reaktion: B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418–3419.
- [79] B. Pégot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6425–6428; Übersicht über chirale ionische Flüssigkeiten: C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A. C. Gaumont, J. C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3081–3093.
- [80] R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3772–3775; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3689–3692.
- [81] Siehe auch: S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3165–3169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3093–3097.
- [82] Nach Einreichen dieses Kurzaufsatzes erschien eine Arbeit über eine durch ein chirales Imidazolin katalysierte MBH-Reaktion von Methylacrylat mit elektronenarmen aromatischen Aldehyden (bis 60% ee): J. Xu, Y. Guan, S. Yang, Y. Ng, G. Peh, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 724–729.