

Asymmetrische Organokatalyse: Eintritt in die Reifezeit**

Alessandro Dondoni* und Alessandro Massi*

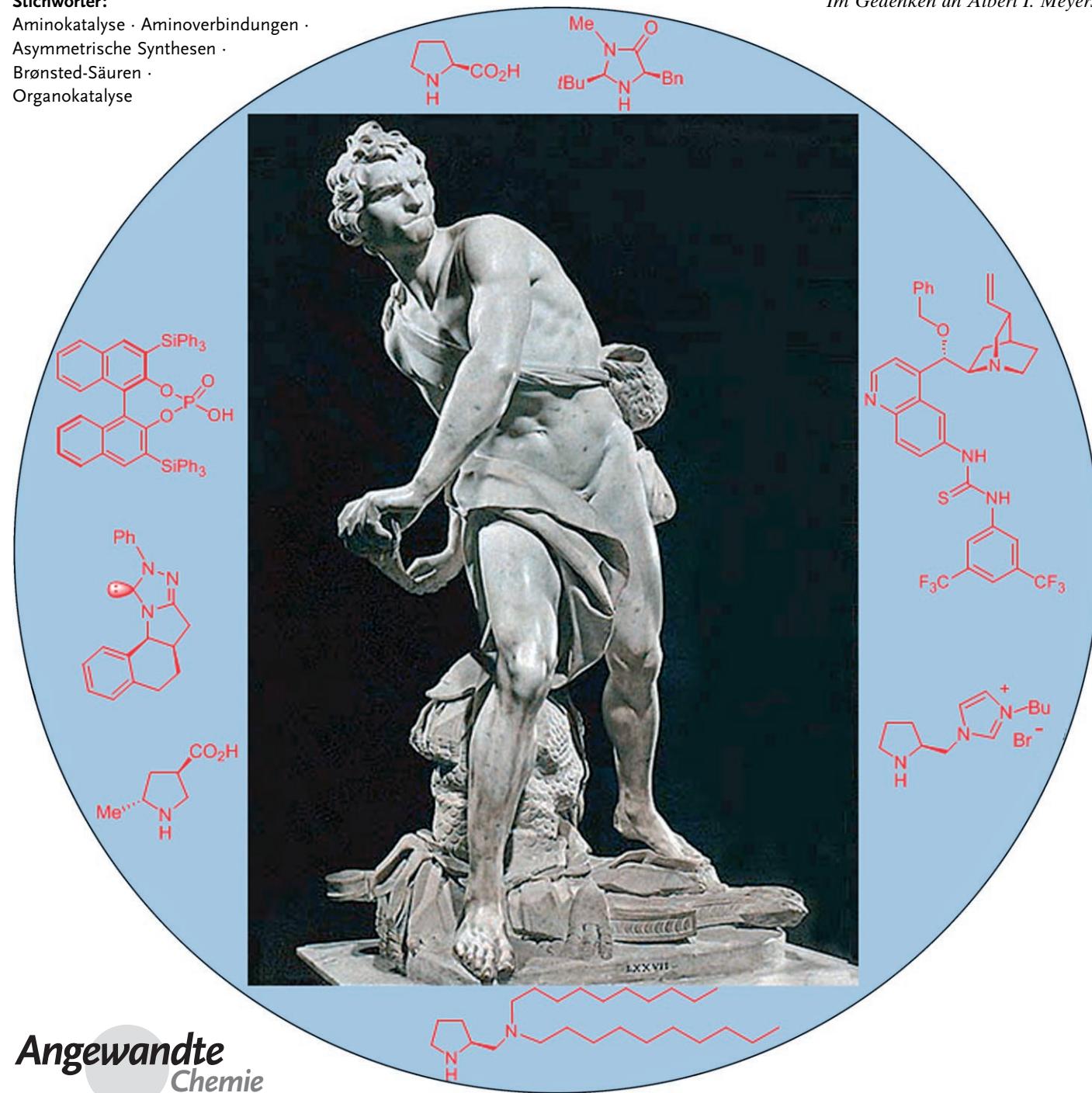
Stichwörter:

Aminokatalyse · Aminoverbindungen ·

Asymmetrische Synthesen ·

Brønsted-Säuren ·

Organokatalyse

Im Gedenken an Albert I. Meyers

Nach einer ersten Phase orientierender Studien zur asymmetrischen Organokatalyse, die vornehmlich der Untersuchung wichtiger Modellreaktionen der organischen Synthese galten, sind die Forschungen auf diesem Gebiet nun in einem Stadium angelangt, in dem speziellere Aufgabenstellungen und insbesondere auch stereochemische Probleme gezielt angegangen werden können. Dieser Aufsatz diskutiert ausgewählte Arbeiten aus dem Jahr 2006 und der ersten Hälfte von 2007 und soll vier Hauptaspekte hervorheben, an denen sich der gegenwärtige Stand und die Perspektiven der Organokatalyse ablesen lassen: 1) chemische Effizienz; 2) Auffinden neuer Substratkombinationen für die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesen; c) Entwicklung neuer Katalysatoren für spezielle Anwendungen auf der Grundlage mechanistischer Erkenntnisse; d) Einsatz organokatalytischer Reaktionen in asymmetrischen Totalsynthesen von bisher unzugänglichen Naturstoffen und von bekannten biologisch und pharmazeutisch aktiven Verbindungen.

1. Einleitung

Die asymmetrische organische Synthese mit metallfreien niedermolekularen organischen Molekülen als Katalysatoren wurde erstmals 1971 durch zwei industrielle Forschungsgruppen^[1,2] als eine prolinkatalysierte intramolekulare asymmetrische Aldolreaktion eines Triketons beschrieben. Dieses Konzept, das wir heute als Organokatalyse kennen, blieb in der Folge über drei Jahrzehnte hinweg fast unbeachtet, bevor es dann seit der Jahrtausendwende bemerkenswerte Fortschritte erfahren hat. Zahlreiche Forschungsgruppen weltweit sind heute damit beschäftigt, das Potenzial dieser Methode zu erforschen.^[3–5] Eine Vielzahl wichtiger asymmetrischer Reaktionen zur Knüpfung von C-C- und C-Heteroatom-Bindungen (z.B. Diels-Alder- und 1,3-dipolare Cycloadditionen, direkte Aldolkondensationen, Mannich- und Michael-Reaktionen, Epoxidierungen, Hydridtransfers, Nitroalkanadditionen an Enone, α -Halogenierungen und Aminierungen von Aldehyden) kann mit organokatalytischen Methoden ausgeführt werden. Zum Einsatz kommen sowohl Naturstoffe als auch neu entwickelte chirale Katalysatoren,^[6] die unter optimierten Bedingungen sehr hohe Ausbeuten und nahezu perfekte Enantiomerenreinheiten ergeben können. Die Organokatalyse galt lange als Forschungsgebiet, das sich noch in den Anfängen befindet. Diese Zeiten sind nun vorbei, und die Organokatalyse hat eine Phase des Heranreifens erreicht. Anwendungen der Organokatalyse reichen heute von der Erzeugung komplexer molekularer Systeme bis hin zu technischen Syntheseprozessen, insbesondere auch im Hinblick auf umweltschonende Techniken. Grundlegende Reaktionsmechanismen und Prozessabläufe sind mittlerweile fest etabliert, sodass organokatalytische Schlüsselschritte gezielt und mit vorhersagbarem Ergebnis in Synthesewege eingebaut werden können. Bevor wir uns einer Reihe von Beispielen zuwenden, mit denen wir unsere obigen Aussagen illustrieren, bedarf es noch einiger einleitender Bemerkungen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4717
2. Chemische Effizienz	4718
3. Entwicklung neuer Katalysatoren	4723
4. Auffinden neuer Substratkombinationen	4727
5. Wirk- und Naturstoffsynthese	4730
6. Zusammenfassung und Ausblick	4735

Ein Blick in ein modernes Lehrbuch der organischen Chemie verrät, dass die Fortschritte dieser Disziplin in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts in erster Linie der Entdeckung von asymmetrischen Synthesemethoden mit Metallkomplexen chiraler organischer Liganden zu verdanken sind. Herausragende Beispiele sind die vielfältigen übergangsmetallkatalysierten Kupplungen,^[7] die asymmetrische Hydrierung von Olefinen^[8] und die Olefinmetathese,^[9] vor allem mit Pd-, Pt- und Rh-Katalysatoren. Weitere Meilensteine sind die titankatalysierte asymmetrische Epoxidierung von Olefinen und die osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung^[10] von Olefinen. Die Leistungsfähigkeit dieser Methoden hat vormals undenkbar scheinende Synthesen möglich gemacht. Trotz der Tatsache aber, dass die wichtige Rolle von Metallkatalysatoren in der Synthese unbestritten ist und die Suche nach neuen Systemen ungebrochen fortgesetzt wird, können die Nachteile metallkatalysierter Verfahren nicht länger übersehen werden. Hierzu zählen hohe Kosten und ein hoher Aufwand bei der Katalysatorpräparation, der Einsatz giftiger Metalle, die noch in Spuren die organischen Produkte kontaminieren, Unverträglichkeit mit bestimmten Kombinationen funktioneller Gruppen und in manchen Fällen die Notwendigkeit, unter striktem Wasser- oder Luftausschluss zu arbeiten. Organokatalysatoren, von denen einige Naturstoffe sind (einschließlich Aminosäuren, die sehr wahrscheinlich eine

[*] Prof. Dr. A. Dondoni, Dr. A. Massi
Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara
Via L. Borsari 46-44100 Ferrara (Italien)
Fax: (+39) 0532 455167
E-Mail: adn@unife.it
msslsn@unife.it

[**] Der Vortitel zeigt die von Gianlorenzo Bernini geschaffene Skulptur des David als einen der Kindheit entwachsenen jungen Mann, sinnbildlich für die Entwicklung der Organokatalyse hin zu einem im Reifeprozess befindlichen Konzept.

Schlüsselrolle in präbiotischen Systemen gespielt haben),^[11] scheinen eine Lösung für diese Probleme zu bieten. Nach einer ersten Phase orientierender Studien, in der die Anwendungsbreite der Organokatalyse anhand von Modellreaktionen untersucht wurde, ist die Zeit nun reif, diesen Ansatz – eventuell kombiniert mit anderen modernen Syntheseverfahren – zur Herstellung komplexer Zielstrukturen zu nutzen.

Wir heben in diesem Aufsatz vier Hauptaspekte hervor, die nach unserer Meinung mehr als andere den gegenwärtigen Stand und die künftigen Aussichten der Organokatalyse verdeutlichen (Abbildung 1). Da das Gebiet außerordentlich

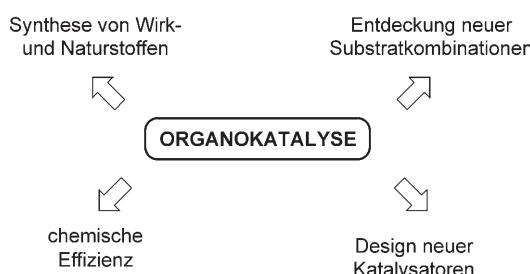


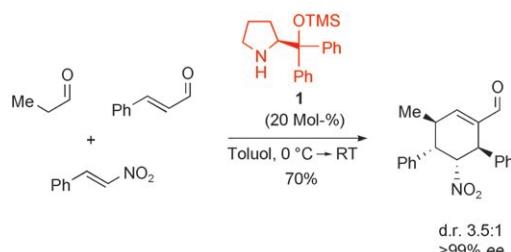
Abbildung 1. Aktuelle Zielsetzungen in der asymmetrischen Organokatalyse.

umfangreich ist, mussten wir eine thematische Auswahl treffen. Somit beschränken wir diesen Aufsatz auf Organokatalysen mit Aminen und Brønsted-Säuren, die vermutlich die häufigsten und wichtigsten Organokatalysatoren sind und die außerdem ähnliche Katalysemechanismen aufweisen: In beiden Fällen wird eine Carbonylgruppe für nucleophile Angriffe aktiviert, indem die Energie des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) abgesenkt wird. Die Beispiele in den folgenden Abschnitten haben unserer Meinung nach eine besondere Bedeutung für das Gebiet und wurden 2006 und in der ersten Hälfte des Jahres 2007 veröffentlicht.

2. Chemische Effizienz

Asymmetrische Dominoprozesse^[12] ermöglichen den Aufbau mehrerer neuer Bindungen und Stereozentren in einem Arbeitsgang und sind daher für die Realisierung von effizienten Synthesen prädestiniert. Diese Strategie vermei-

det zeitaufwändige und teure Verfahrensschritte wie die Reinigung von Zwischenverbindungen oder Schutzgruppenoperationen. Dementsprechend ist eine ganze Reihe von asymmetrischen organokatalytischen Dominoreaktionen entwickelt worden.^[5k] Erste Beiträge in diese Richtung wurden Anfang des Jahrzehnts von Barbas und Mitarbeitern beschrieben,^[13] erst ab Ende 2005 begann man aber, sich intensiver mit dieser organokatalytischen Strategie auseinanderzusetzen.^[14] Als Organokatalysatoren wurden meist sekundäre Amine verwendet, die in der Lage sind, Tandemsequenzen aus Enamin- und Iminiumkatalysen einzugehen. Auf diese Weise können eine nucleophile und eine elektrophile Komponente nacheinander an ein Substrat gekuppelt und damit – im Prinzip – zwei neue Stereozentren aufgebaut werden. Drei Ansätze mit unterschiedlichen Aktivierungssequenzen können betrachtet werden: Iminium-Enamin-, Enamin-Enamin- und Enamin-Iminium-Sequenzen.^[5k] Zum Beispiel beschrieben Jørgensen et al. die asymmetrische Synthese von hoch funktionalisierten Tetrahydrothiophenen durch Michael-Aldol-Dominoreaktionen mit einem Prolin-derivat als Katalysator (Iminium-Enamin-Sequenz),^[15] und Hong et al. berichteten über die ungewöhnliche prolinkatalysierte enantioselektive [3+3]-Cycloaddition von α,β -unge-sättigten Aldehyden durch eine Dominoreaktion, bei der das Substrat gleichzeitig einem Enamin- und einem Iminium-Katalysezyklus unterliegt.^[16] Die eindrucksvollsten Ergebnisse auf diesem Gebiet erzielten Enders und Mitarbeiter, die eine hoch stereoselektive Synthese von vierfach substituierten Cyclohexencarbaldehyden mit vier neu aufgebauten Stereozentren entwickelten (Schema 1).^[17] Hierzu wurden ein linearer Alkylaldehyd, ein Nitroalken und ein α,β -ungesättigter Aldehyd in einer Dreikomponentenkondensation in Gegenwart des Trimethylsilyl(TMS)-geschützten Diphenylprolinols **1** als Katalysator umgesetzt.



Schema 1. Michael-Michael-Aldol-Dominosequenz.

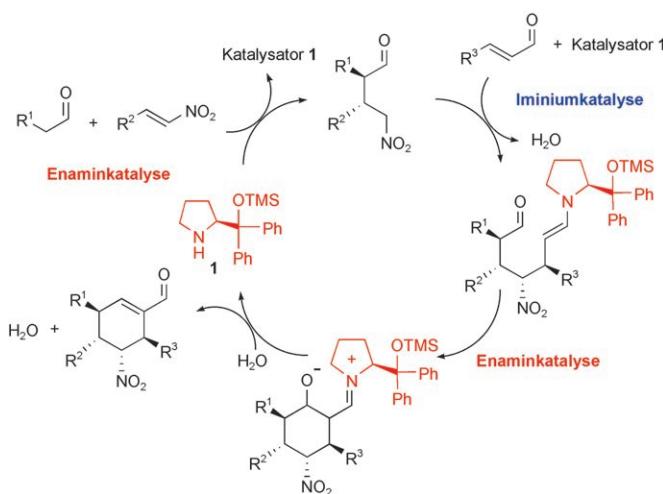


Alessandro Dondoni ist seit 1975 Professor für organische Chemie an der Universität Ferrara. Er erhielt mehrere Auszeichnungen, darunter die A.-Mangini-Medaille der italienischen chemischen Gesellschaft (1996), den Avogadro-Minakata-Preis der chemischen Gesellschaft Japans (1999), den Ziegler-Natta-Preis der GDCh (1999) und den Lincei-Preis für Chemie (1999). Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer Synthesemethoden, der asymmetrischen und diastereoselektiven Synthese, der Verwendung von Heterocyclen als Syntheseauxiliaren und der Kohlenhydratchemie.



Alessandro Massi, geboren in Bologna (Italien), studierte Chemie an der Universität von Bologna (MSc 1994) und promovierte 1999 in Ferrara. Er verbrachte einen Forschungsaufenthalt an der Cambridge University (Großbritannien) bei Professor S. V. Ley und schloss sich dann der Gruppe von Professor A. Dondoni in Ferrara an, wo er gegenwärtig eine Forschungsstelle innehat. Sein Forschungsinteresse gilt vor allem der Entwicklung neuer Methoden für die Hochdurchsatzsynthese von biologisch aktiven Verbindungen.

Es wurde vorgeschlagen, dass diese Dominoreaktion über eine Dreierkaskade in Form einer Michael-Michael-Aldol-Sequenz verläuft (Enamin-Ininium-Enamin-Aktivierung, Schema 2). Der Befund, dass nur zwei der 16 möglichen



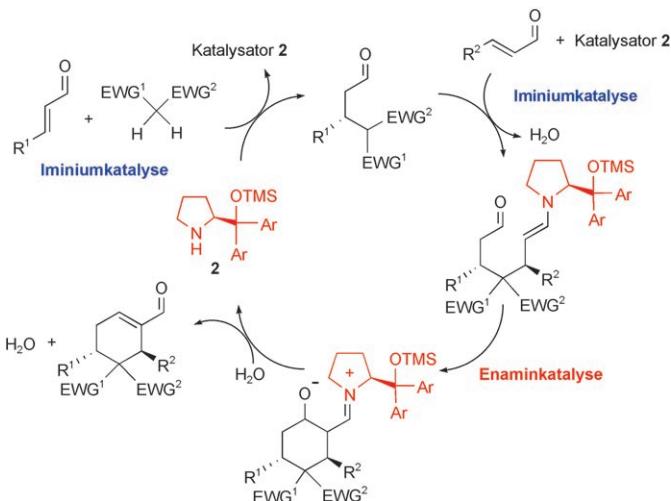
Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus der in Schema 1 gezeigten Dominoreaktion.

Stereoisomere gebildet werden, ist ein Beleg für die außergewöhnliche chemische Effizienz dieser Reaktion. Die hohe Stereoselektivität wurde auf die Diastereo- und Enantioselektivität der ersten Michael-Reaktion und die Verstärkung dieser Selektivität in den nächsten Reaktionsschritten durch sterisch günstige Wechselwirkungen zurückgeführt (Schema 2). Die gute Chemoselektivität, die auf jeder Stufe der Reaktionskaskade beobachtet wird, ist das Ergebnis eines ausgeklügelten Syntheseentwurfs. Demnach reagiert das Enamin des Alkylaldehyds viel schneller mit dem Nitroalken als mit dem weniger reaktiven α,β -ungesättigten Aldehyd (dem Michael-Akzeptor), und der als Produkt entstehende Cyclohexencarbaldehyd ist sterisch zu gehindert, um eine Michael-Addition einzugehen.

Die Synthese von chiralen Cyclohexencarbaldehyden durch einen aminokatalysierten asymmetrischen Mehrkomponentendominoprozess wurde 2007 auch von Jørgensen und Mitarbeitern beschrieben.^[18] Als Ausgangsverbindungen wurden zwei α,β -ungesättigte Aldehyde und eine aktivierte Methylenverbindung wie Malononitril eingesetzt, wie in Schema 3 an einem Beispiel gezeigt ist. Als Organokatalysator diente das Pyrrolidinderivat **2**, und die Reaktion ergab einen substituierten Cyclohexencarbaldehyd mit zwei Ste-

reozentren. Verbindungen mit einem dritten Stereozentrum wurden erhalten, wenn Cyanacetate als aktivierte Methylensubstrate eingesetzt wurden.

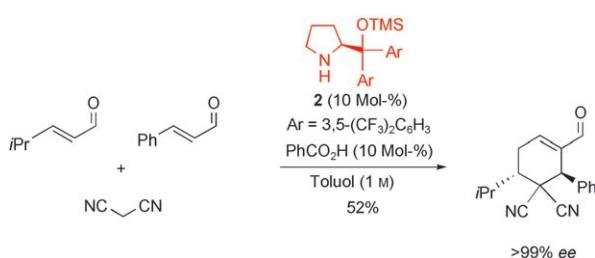
Es wird angenommen, dass diese Dominoreaktion über eine ungewöhnliche sequenzielle Ininium-Ininium-Enamin-Aktivierung der α,β -ungesättigten Aldehyde durch den Aminokatalysator verläuft (Schema 4). Der Verlauf der Re-



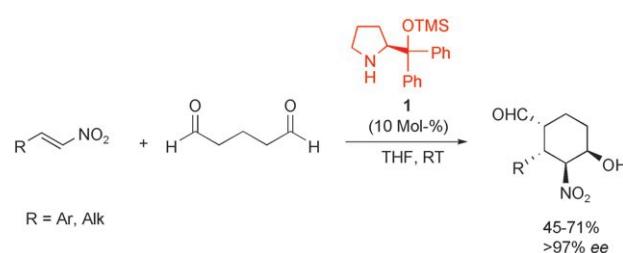
Schema 4. Vorgeschlagener Katalysezyklus der in Schema 3 gezeigten Dominoreaktion. EWG = elektronenziehende Gruppe.

aktionssequenz hängt entscheidend von der Wahl der beiden Aldehydkomponenten ab. Isopropylacrolein erwies sich als sehr gut geeignet, da es im ersten Zyklus ein sterisch gehindertes Produkt ergibt, das im zweiten Zyklus sehr langsam reagiert. Damit liefert der Dominoprozess ein einziges Regioisomer und ein Diastereomer mit hervorragendem Enantiomerenüberschuss.

Eine Reihe weiterer Beispiele für organokatalytische Mehrkomponentendominoreaktionen zum Aufbau von cyclischen Aldehyden mit mehreren Stereozentren wurde beschrieben. Hayashi und Mitarbeiter berichteten über die Michael-Henry-Tandemreaktion von Nitroalkenen mit Dialdehyden wie Pentan-1,5-dialdehyd.^[19] Mit dem TMS-Diphenylprolinol **1** wurde ein chiraler dreifach substituierter Cyclohexencarbaldehyd mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität erhalten (Schema 5). Die Reaktion blieb auch dann effizient, wenn der Nitroalkensubstituent R weitläufig variiert wurde.

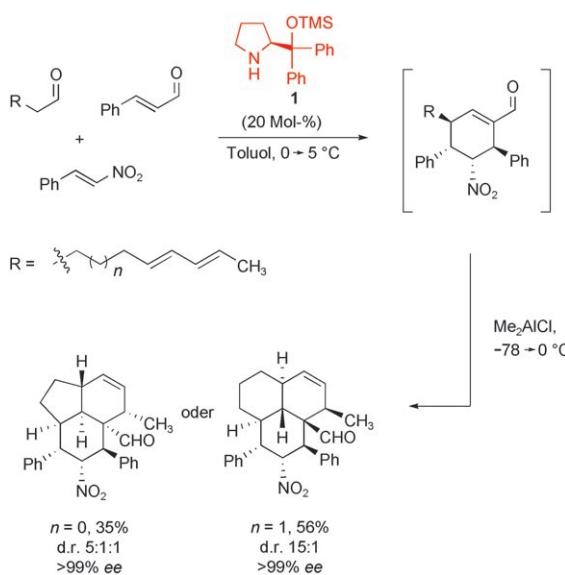


Schema 3. Michael-Michael-Aldol-Dominosequenz.



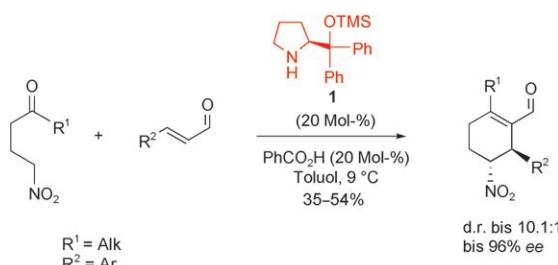
Schema 5. Michael-Henry-Dominosequenz.

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel stammt ebenfalls von Enders und Mitarbeitern, die die Eintopfsynthese von chiralen tricyclischen Carbaldehyden durch eine Diels-Alder-Dreierkaskade mit dem Prolinolderivat **1** als Katalysator beschrieben (Schema 6).^[20] Die gleiche Arbeitsgruppe konnte



Schema 6. Diels-Alder-Dreierkaskade.

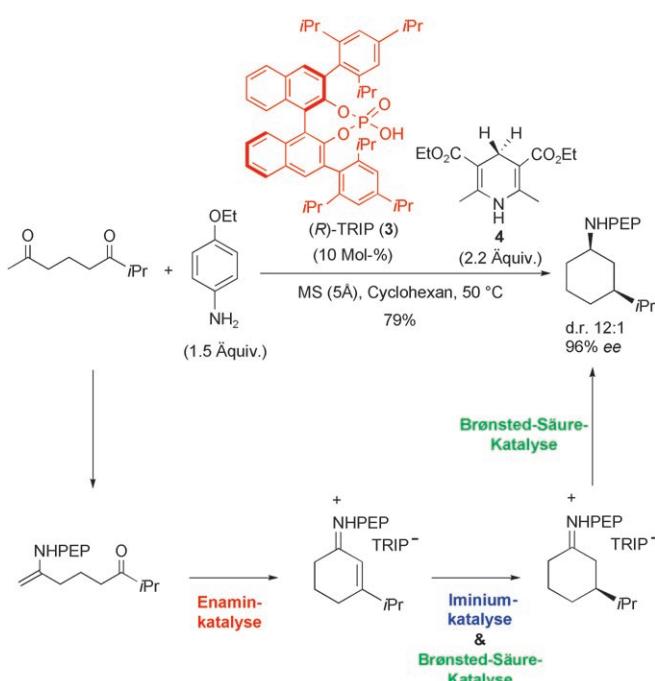
zeigen, dass der Katalysator **1** die Michael-Aldol-Dominoreaktion von γ -Nitroketonen mit α,β -ungesättigten Aldehyden zur Bildung von chiralen Cyclohexencarbaldehyden mit einer vierfach substituierten Doppelbindung vermittelt (Schema 7).^[21]



Schema 7. Dominoreaktion von γ -Nitroketonen und Enalen.

Ein bemerkenswertes Ergebnis im Bereich der organokatalytischen Kaskadenreaktionen erbrachte eine Studie von Zhou und List, die die kombinierte Anwendung der Aminokatalyse und der asymmetrischen Brønsted-Säure-Katalyse untersuchten.^[22] Um die Leistungsfähigkeit einer solchen kombinierten katalytischen Dominostrategie zu belegen, wurde eine Sequenz aus Aldolisierung, konjugierter Reduktion und reduktiver Aminierung entworfen, mit der ausgehend von 2,6-Diketonen die hoch stereoselektive Synthese von pharmazeutisch aktiven 3-substituierten Cyclohexylaminen gelang. Als Katalysator dieser organokatalytischen Dreierkaskade wurde das Binaphthylhydrogenphosphat (*R*)-TRIP (**3**) verwendet. Der Hantzsch-Ester **4** diente als Re-

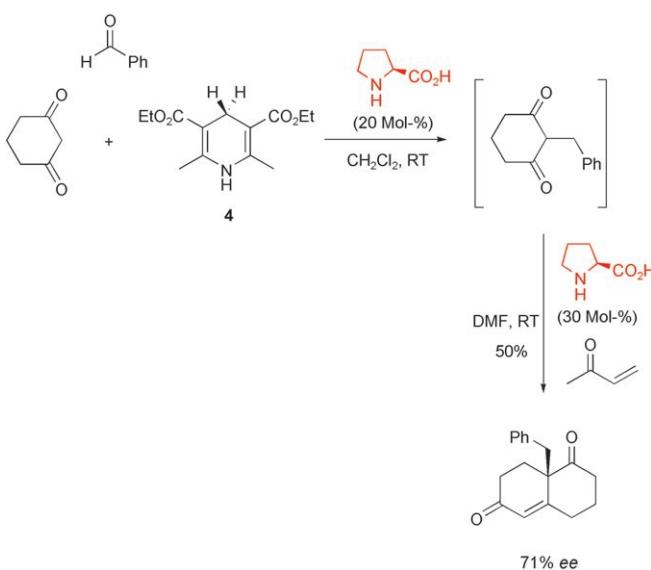
duktionsmittel, und ein achirales *p*-Alkoxyanilin wurde als Promotor zugesetzt (Schema 8). Die Reaktion beginnt mit einer intramolekularen enaminkatalysierten Aldolisierung, an die sich eine konjugierte Iminium- und Brønsted-Säure-katalisierte Reduktion anschließt. Die abschließende säurekatalisierte reduktive Aminierung ergibt das *cis*-3-substituierte Cyclohexylamin, das zwei Stereozentren aufweist und den Arylaminpromotor als Substituenten trägt.



Schema 8. Kombination aus Enamin-, Iminium- und Brønsted-Säure-Katalyse. PEP = *p*-Ethoxyphenyl

Mitte 2007 fanden Ramachary und Kishor, dass asymmetrische organokatalytische Mehrkomponentenkaskaden ausgezeichnete Möglichkeiten für chemisch effiziente biomimetische Synthesen bieten.^[23] Die Autoren beschrieben eine prolinkatalysierte Reaktionskaskade bestehend aus einer Knoevenagel-Reaktion, einer Hydrierung und einer Robinson-Anellierung, mit der ein cyclisches β -Diketon, ein Aldehyd, ein Hantzsch-Ester und ein Methylvinylketon zu einem Wieland-Miescher-Keton umgesetzt wurden (Schema 9). Die Reaktion von 1,3-Cyclohexandion mit Aldehyden ergab kondensierte bicyclische Dicarbonylprodukte in guten bis hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten.

Die 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition zeichnet sich durch eine perfekte Atomökonomie aus und ist neben der Diels-Alder-Reaktion die effizienteste intermolekulare Strategie zur Bildung von Heterocyclen und Carbocyclen. Dementsprechend ist die 1,3-dipolare Cycloaddition eines Azomethin-Ylids an α,β -ungesättigte Aldehyde mit dem Diphenylprolinol **5** als Katalysator ein weiteres Beispiel für eine hoch effiziente organokatalytische Reaktion.^[24] Die Reaktion führt regioselektiv in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten zu chiralen Pyr-

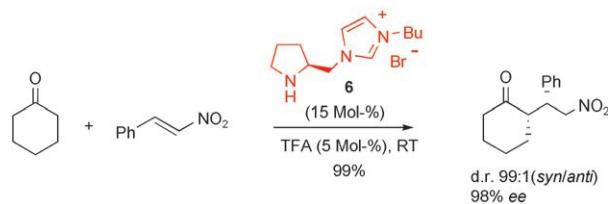


Schema 9. Sequenz aus Knoevenagel-Reaktion, Hydrierung und Robinson-Anellierung.

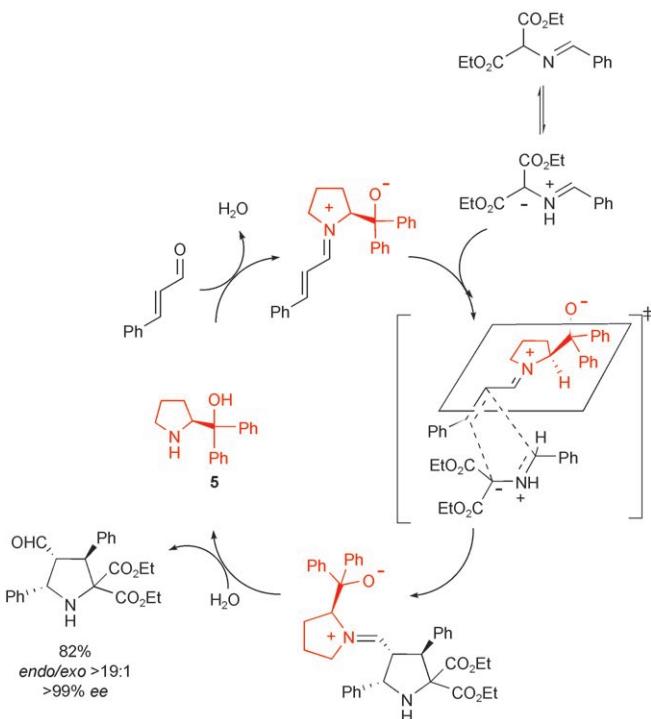
olidinaldehyden (Schema 10). Interessanterweise wurde durch stereoselektive Abspaltung einer der Carboxylatgruppen der zunächst gebildeten Cycloaddukte ein weiteres Stereozentrum erzeugt, sodass ein vierfach substituiertes enantiomerenreines Pyrrolidinderivat resultierte.

In jüngster Zeit waren vor allem eindrucksvolle Entwicklungen bei den Kosten und der Umweltverträglichkeit organokatalytischer Verfahren zu verzeichnen. Diese me-

thodischen Verbesserungen sind klare Belege für den hohen Grad an Verlässlichkeit und allgemeiner Anwendbarkeit, den dieses Katalysekonzept in den letzten Jahren erreicht hat. So wurden z. B. alternative Reaktionsmedien wie ionische Flüssigkeiten (ILs) und Wasser oder neue Methoden der Energiezufuhr wie Mikrowellenbestrahlung verwendet, um die Prozesse umweltverträglicher und sicherer zu gestalten und kürzere Reaktionszeiten zu erzielen. Weitere Verbesserungen wurden durch Vereinfachung der Aufbereitungsschritte, der Produktisolierung und der Katalysatorwiedergewinnung erreicht. Besonders erwähnenswert sind die Arbeiten von Bolm und Mitarbeitern über lösungsmittelfreie prolinkatalysierte asymmetrische Aldolreaktionen in einer Kugelmühle^[25] sowie von Cheng und Mitarbeitern, die eine Reihe von Pyrrolidin-IL-Konjugaten **6** entwickelten und als hoch effiziente Organokatalysatoren in Michael-Reaktionen einsetzen (Schema 11).^[26] Im Katalysator **6** fungiert der IL-Teil zum einen als Ankergruppe für die einfache Zurückgewinnung des Katalysators und zum anderen als chiralitätsinduzierende Gruppe mit hoher Stereoselektivität.



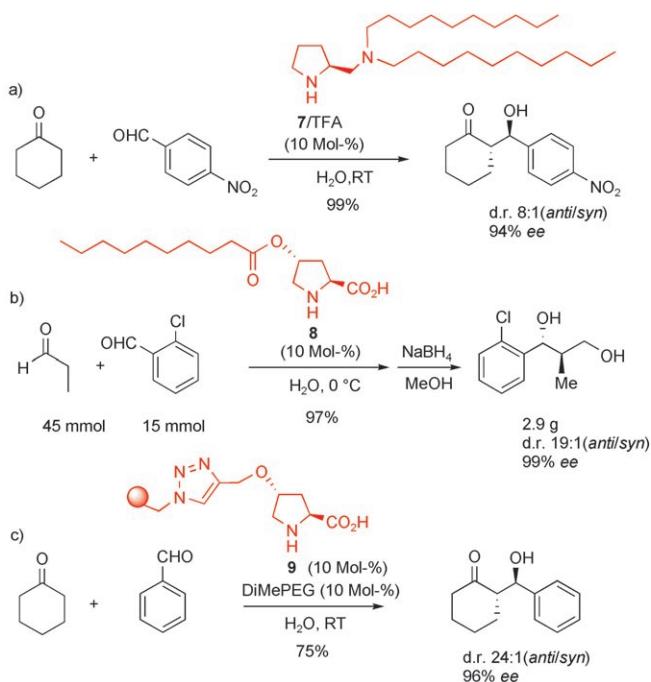
Schema 11. Beispiel für die Verwendung einer funktionalisierten chiralen ionischen Flüssigkeit als Organokatalysator für eine Michael-Addition. TFA = Trifluoressigsäure.



Schema 10. Vermuteter Katalysezyklus der [3+2]-Cycloaddition eines Azomethin-Ylids mit α,β -ungesättigtem Aldehyden.

Die Rolle von Wasser als Lösungsmittel, Cosolvans oder Additiv in organokatalytischen Reaktionen war Gegenstand einer interessanten und konstruktiven Debatte.^[27] Die Arbeitsgruppen von Barbas, Hayashi und Pericàs untersuchten prolinkatalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktionen „in Gegenwart von Wasser“. Nach Hayashi^[27b] verlaufen diese Reaktionen in einer konzentrierten organischen Phase; das Wasser liegt in Form einer zweiten Phase vor, die die Reaktion in der organischen Phase beeinflusst. Es besteht ein ausdrücklicher Unterschied zu Reaktionen „in Wasser“, bei denen die Reaktionspartner homogen im Wasser verteilt sind. Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel schließt nicht aus, dass bei der Produktisolierung doch ein organisches Lösungsmittel zum Einsatz kommt. Auch ist die Energiebilanz solcher Prozesse nicht immer günstig,^[27a] außer Frage steht aber, dass Wasser ein billiges, sicheres und umweltfreundliches Lösungsmittel ist. Allerdings ist die Verwendung von Wasser für asymmetrische katalytische Reaktionen oft ausgeschlossen, und zwar dann, wenn es den Katalysator inhibiert oder die stereoelektronischen Eigenschaften des Übergangszustands beeinflusst und so die Selektivität der Reaktion mindert. So findet nach Barbas und Mitarbeitern in Wasser keine prolinkatalysierte Aldolreaktion von Cyclohexanon mit *p*-Nitrobenzaldehyd statt, während in Dimethylsulfoxid eine effiziente Umsetzung mit hoher Diastereo- und

Enantioselektivität beobachtet wird.^[28] Basierend auf dem Befund, dass Aldolaseenzyme der Klasse I enantioselektive Aldolreaktionen in Wasser katalysieren (über einen Enaminmechanismus), wurde darum der Katalysator **7** entworfen (Schema 12a). Die Annahme war, dass geeignete hydro-



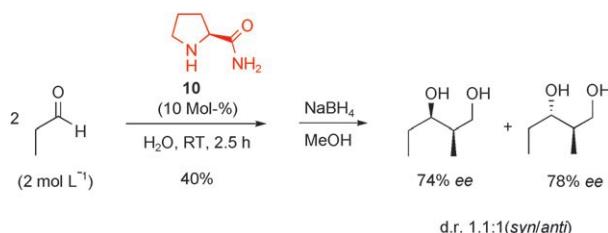
Schema 12. Direkte asymmetrische Aldolreaktionen von Aldehyden und Ketonen „in Gegenwart von Wasser“. DiMePEG = Dimethylpolyethyleneglycol.

phobe Gruppen am Prolin in der Lage wären, sich in Wasser mit hydrophoben Reaktionspartnern zusammenzulagern, eine Emulsion zu bilden und so den Übergangszustand von der wässrigen Umgebung abzuschirmen. Tatsächlich wurde gefunden, dass **7** in Gegenwart einer äquimolaren Menge Trifluoressigsäure als Additiv die obige Modellreaktion in Wasser katalysiert und das Aldol in hohen Ausbeuten, guter anti-Diastereoselektivität und sehr hoher Enantioselektivität liefert. In weiteren Versuchen konnten verschiedene Arylaldehyde und Ketone eingesetzt werden.^[28] Eine weitere wichtige Verbesserung dieser Methode war die Verwendung von äquimolaren Mengen der Donor- und Akzeptorkomponente (Aldolreaktionen in organischen Lösungsmitteln benötigen gewöhnlich einen großen Überschuss des Donorsubstrats). Hierbei nutzten auch Hayashi und Mitarbeiter das Konzept, die Zusammenlagerung der Reaktionspartner in organokatalytischen wässrigen Kreuzaldolreaktionen von Aldehyden durch hydrophobe Wechselwirkungen in Emulsionen zu erzwingen.^[29]

Die Autoren entwickelten den Prolinkatalysator **8**, der eine lange Alkylkette an der 4-Position des Rings trägt. Die katalytische Aktivität von **8** wurde in der schwierigen Kreuzaldolreaktion von Propanal mit *o*-Chlorbenzaldehyd „in Gegenwart von Wasser“ getestet. Die Reaktion verlief glatt mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten, ohne dass ein Säureadditiv nötig gewesen wäre (Schema 12b).^[29a]

Eine weitere Optimierungsstufe auf dem Weg zu einem hoch effizienten Prozess für organokatalytische wässrige Aldolreaktionen wurde von Pericàs und Mitarbeitern beschrieben.^[30] Um das Problem der Katalysatorwiedergewinnung zu lösen, wurde das polymerfixierte Prolinderivat **9** durch Cu¹-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (Klick-Reaktion) präpariert (Schema 12c).^[31] Der Polystyrolteil von **9**, der als Ankergruppe und stark hydrophobe Gruppierung fungiert, ermöglichte die leichte Rückgewinnung des Katalysators durch einfache Filtration des Harzes sowie eine hervorragende Stereokontrolle der Aldolreaktion in Wasser. Es wurde außerdem gefunden, dass katalytische Mengen von wasserlöslichem DiMePEG ($M \approx 2000$) die Diffusion des polymeren Katalysators erleichtern und so die Aldolausbeute erhöhen.

Seit den ersten Beiträgen von Barbas, Hayashi und Pericàs^[28–30] sind mehrere Veröffentlichungen verschiedener Arbeitsgruppen über die asymmetrische organokatalytische Aldolreaktion „in Gegenwart von Wasser“ erschienen.^[32] Über eine Reaktion „in Wasser“ wurde dagegen nur in einem Fall berichtet: Nach der Untersuchung von neunzehn Aminosäuren und einigen Dipeptiden fanden Hayashi et al., dass L-Prolinamid **10** die Homoaldolisierung von wasserlöslichem Propanal bei Raumtemperatur in 40 % Ausbeute (nach 2.5 h) mit guter Enantioselektivität katalysiert (Schema 13).^[33]

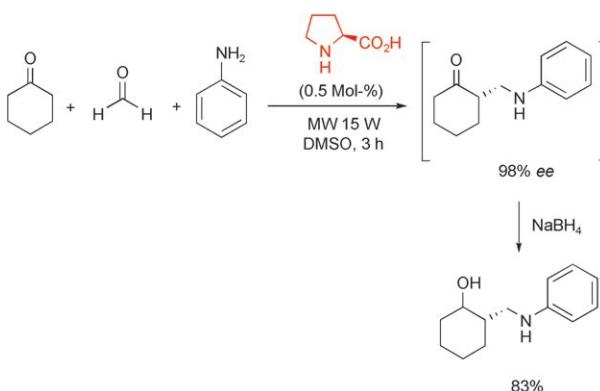


Schema 13. Direkte asymmetrische Aldolreaktion „in Wasser“.

Auch wenn die Reaktion nicht allgemein einsetzbar ist und eine detaillierte Untersuchung des Reaktionsmechanismus noch aussteht, dürfte dieser Befund von großer Bedeutung sein, zumal die untersuchte Reaktion ein grundlegender Schritt in der Biosynthese von wichtigen Naturstoffen wie Kohlenhydraten und Terpenen ist.

Die Verwendung von Mikrowellentechniken für organokatalytische Reaktionen wurde ebenfalls untersucht, vor allem mit dem Ziel, die Reaktionszeiten zu verkürzen (die gewöhnlich 5–96 h betragen) und die Katalysatorbeladung zu verringern (üblicherweise ≥ 10 Mol-%). Eine thermische mikrowelleninduzierte Reaktionsbeschleunigung in der asymmetrischen Organokatalyse wurde erstmals 2005 von Westermann und Neuhaus beschrieben.^[34] Das hauptsächliche Ziel dieser Forschungen bestand seither darin, optimale Reaktionsfenster zu finden, die sowohl hohe Reaktionsgeschwindigkeiten als auch hohe Enantioselektivitäten ermöglichen. Solche optimalen Bedingungen wurden in zwei unabhängigen Studien von Bolm, Alexakis und Mitarbeitern für Mannich-,^[35] Aldol-,^[36] Michael-,^[36] und Diels-Alder-Reaktionen^[36] ermittelt. Die Reaktionen wurden jeweils bei konstanter Mikrowellenbestrahlung bei niedriger Leistung (10–15 W) und gleichzeitiger Kühlung des Reaktionsgefäßes

untersucht. Im Fall der Mannich-Reaktion konnte die Katalysatorbeladung von 20 auf 0.5 Mol-% verringert werden, bei gleich bleibender Reaktivität und Selektivität (Schema 14).^[35]

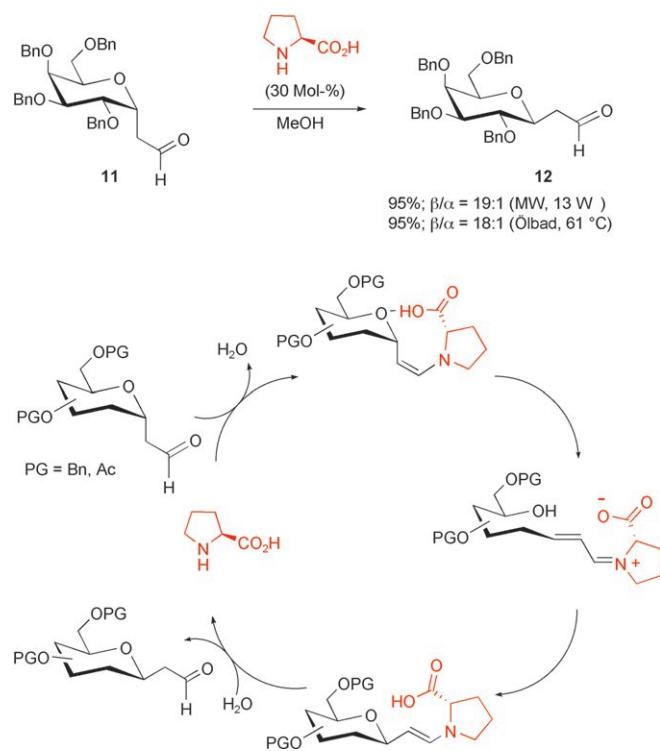


Schema 14. Mikrowellen(MW)-unterstützte organokatalytische asymmetrische Mannich-Reaktion.

Die Wirkung einer Mikrowellenbestrahlung auf organokatalytische Reaktionen wurde kürzlich von Kappe und Mitarbeitern genauer untersucht.^[37] Ein spezifischer oder nichtthermischer Mikrowelleneffekt konnte in diesen Studien ausgeschlossen werden, da die Ergebnisse von Bolm und Alexakis reproduziert wurden, wenn bei der gleichen Temperatur und Reaktionszeit konventionell erhitzt wurde. Ein entscheidender experimenteller Aspekt war die präzise Messung der internen Reaktionstemperatur durch eine faseroptische Sonde (anstelle einer konventionellen Infrarotsonde, die normalerweise an der Außenwand des Reaktionsgefäßes angebracht wird). In Übereinstimmung mit diesen Resultaten fanden auch Dondoni et al. bei Studien zur mikrowellenunterstützten prolinkatalysierten Anomerisierung von α -C-Glycosylmethylaldehyden **11** in die β -Anomere **12** (Schema 15)^[38] keine Hinweise auf einen nichtthermischen Mikrowelleneffekt. Hierbei wurden die gleichen Reaktionseffizienzen erhalten, wenn das unter optimierten Mikrowellenbedingungen ausgeführte Experiment in einem heißen Ölbad wiederholt wurde. Die Autoren schlugen vor, dass die Reaktion mit einer Enaminbildung beginnt, an die sich eine β -Eliminierung und eine intramolekulare Hetero-Michael-Reaktion anschließen, wie in Schema 15 gezeigt.

3. Entwicklung neuer Katalysatoren

Die Möglichkeit, den stereochemischen Verlauf einer Reaktion mit einem geeigneten Katalysator steuern zu können, ist ein entscheidendes Kriterium für die Anwendungsauglichkeit einer asymmetrischen Synthese. Im Bereich der Organokatalyse haben bislang fehlende Kenntnisse der Reaktionsmechanismen einen gezielten Entwurf von Katalysatoren und, als Folge davon, von stereoselektiven Synthesewegen weitgehend verhindert. Während es bei den meisten aminokatalysierten Reaktionen gelingt, die Enantioselektivität über die absolute Konfiguration des Katalysa-

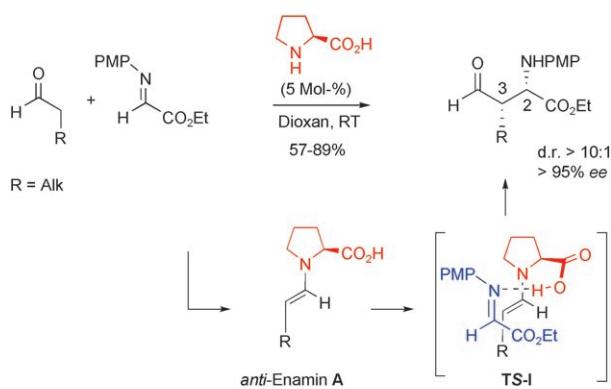


Schema 15. Mikrowellenunterstützte organokatalytische Anomerisierung von α -C-Glycosylmethylaldehyden (PG = Schutzgruppe, Bn = Benzyl).

tors zu steuern (z.B. durch Verwendung von (*S*)- oder (*R*)-Prolin), erweist sich die Steuerung der Diastereoselektivität als eine recht schwierige Aufgabe, die den Entwurf neuer Katalysatoren erfordert.

Ein anschauliches Beispiel für die Entwicklungsmöglichkeiten in diesem Bereich bietet die Mannich-Reaktion. Die direkte asymmetrische Mannich-Reaktion von nichtmodifizierten Aldehyden mit geschützten α -Iminoglyoxylaten ist eine sehr effektive Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen unter Bildung von enantiomerenangereicherten Aminosäuren und Aminoalkoholen. Deren biologische Funktionen hängen von der absoluten und relativen Konfiguration der Substituenten an der C2- und C3-Position ab. Für biomedizinische Studien werden sowohl *syn*- als auch *anti*-Mannich-Produkte benötigt, zunächst gelang es aber nur, eine *syn*-selektive direkte asymmetrische Mannich-Reaktion (mit L-Prolin als Katalysator) zu entwickeln. Die ausgezeichnete Diastereo- und Enantioselektivität dieser Umwandlung wurde mit der bevorzugten *anti*-Konformation des *E*-Enamin-Intermediats **A** erklärt, dessen Doppelbindung von der Carboxygruppe wegzeigt (Schema 16). Die aktivierte Spezies **A** bildet mit dem Iminakzeptor den Übergangszustand **TS-I**, der zum *syn*-Mannich-Addukt reagiert.^[39]

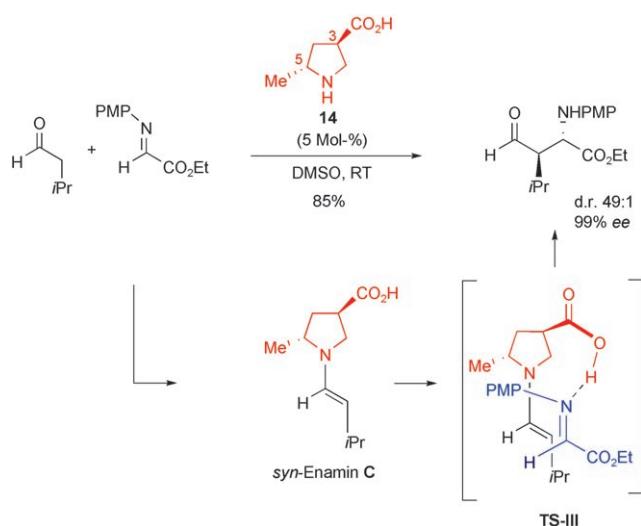
Die erste hoch stereoselektive aminokatalysierte *anti*-diastereo- und Enantioselektive Mannich-Reaktion (*anti*-Mannich-Reaktion) wurde Ende 2005 von Maruoka und Mitarbeitern beschrieben.^[40] Die Überlegung war, dass sich die Diastereoselektivität umkehren würde, wenn man die Reaktion so steuert, dass sich eine umgekehrte Facial selektivität wie bei den L-Prolin-katalysierten Reaktionen einstellt. Das Ergebnis



Schema 16. Prolinkatalysierte Mannich-Reaktion von nichtmodifizierten Aldehyden mit *N*-*p*-Methoxyphenyl(PMP)-geschütztem α -Iminoglyoxylat.

wären *anti*-Mannich-Addukte mit einer umgekehrten Absolutkonfiguration des C3-Stereozentrums. Die Autoren verwendeten den axial-chiralen Organokatalysator **13**, der ein Derivat eines zuvor von der gleichen Arbeitsgruppe eingesetzten Katalysators für die direkte asymmetrische Aldolreaktion von Aceton mit Aldehyden ist.^[41] Das entscheidende Merkmal des Katalysators **13** ist der große Abstand zwischen der Amino- und der Säuregruppe, der die bevorzugte Bildung des *syn*-Enamin-Intermediats **B** bewirkt und so, über den Übergangszustand **TS-II**, zur Bildung des *anti*-Mannich-Produkts führt (Schema 17).

Nahezu zeitgleich mit den Arbeiten von Maruoka entwarfen Barbas, Houk und Mitarbeiter die chirale Pyrrolidinaminosäure **14** als möglichen Katalysator für die gleiche *anti*-Mannich-Reaktion von Aldehyden mit α -Iminoglyoxylaten (Schema 18).^[42] Dies war der erste computergestützte Ent-

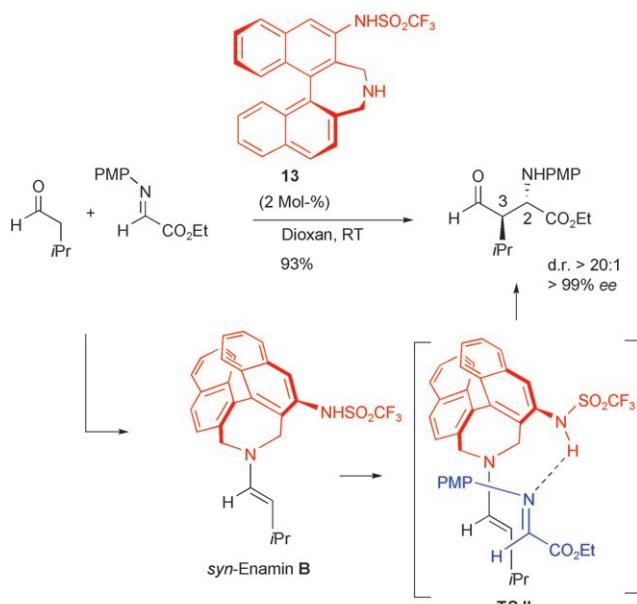


Schema 18. Katalysatorentwurf für *anti*-Mannich-Reaktionen von nicht-modifizierten Aldehyden mit geschützten α -Iminoglyoxylaten.

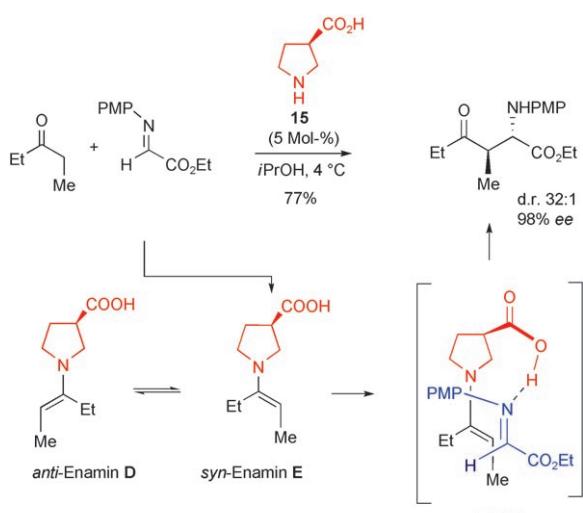
wurf eines Katalysators für *anti*-Mannich-Reaktionen. Die Umkehr der Diastereoselektivität im Vergleich zur prolin-katalysierten Reaktion wurde durch Bildung des *syn*-Enamin-Intermediats **C** erreicht. Wichtige Strukturmerkmale des Katalysators **14** resultieren aus der Methylgruppe am C5-Atom des Pyrrolidinrings und der *trans*-Carboxygruppe an der distalen C3-Position: Diese Anordnung bewirkt, dass das *E*-Enamin-Intermediate **C** in der *syn*-Konformation stabilisiert wird, und sie dirigiert außerdem den nucleophilen *si*-Angriff des geschützten Imins unter Bildung des Übergangszustands **TS-III**. Die Leistungsfähigkeit des Katalysators **14** wurde anhand der Synthese mehrerer *anti*-Mannich-Produkte belegt, die in ausgezeichneten Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten wurden.

Die Anwendung der obigen Strategie auf nichtmodifizierte Ketone als Donorkomponente war nicht erfolgreich, da die Reaktionen außerordentlich langsam waren.^[43] Als Ursache wurde die nur langsame Bildung des Enamin-Intermediats aufgrund sterischer Wechselwirkungen zwischen dem Keton und der Methylgruppe des Katalysators **14** genannt. Barbas und Mitarbeiter entwickelten daraufhin den Katalysator **15**, der nur noch die 3-Carbonsäuregruppe als stereo-dirigierende Gruppe enthielt. Es wurde angenommen, dass das *anti*-Enamin **D** und das *syn*-Enamin **E** zwar ähnliche freie Enthalpien haben können, dass aber nur das nucleophile Kohlenstoffatom in **E** so platziert ist, dass es mit dem Imin-Akzeptor über den Übergangszustand **TS-IV** reagieren kann (Schema 19). Bestätigt wurde diese Hypothese durch die hohe Enantio- und *anti*-Diastereoselektivität, die bei Mannich-Reaktionen mehrerer linearer und cyclischer Ketone mit geschützten α -Iminoglyoxylaten in Gegenwart der Pyrrolidin-3-carbonsäure **15** erzielt wurden.^[43]

Die Pyrrolidinkatalysatoren **14** und **15** wurden auch in der Mannich-Reaktion von α -Hydroxyketonen mit Iminen zur Bildung der wichtigen *anti*-1,2-Aminoalkohole getestet.^[44] Für diese Umsetzung erwiesen sich die Katalysatoren jedoch als weniger gut geeignet, da die Mannich-Addukte zwar in guten Ausbeuten, aber mit nur moderater Diastereo- und

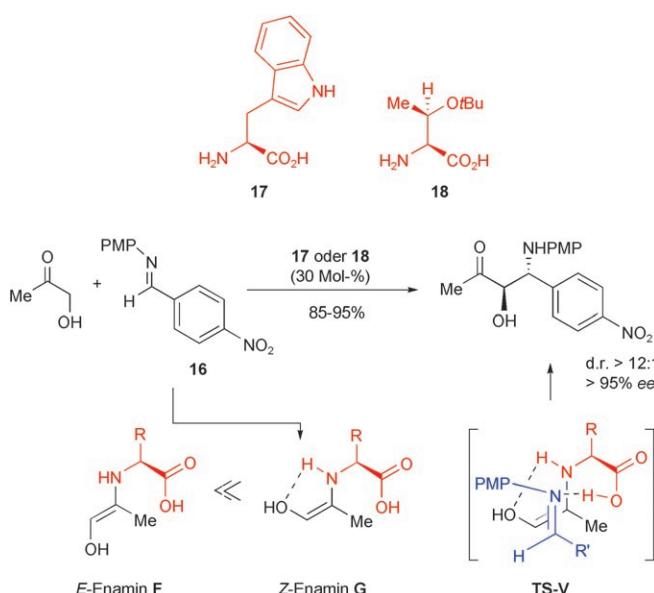


Schema 17. Erste hoch stereoselektive aminokatalysierte *anti*-Mannich-Reaktion von nichtmodifizierten Aldehyden mit geschützten α -Iminoglyoxylaten.



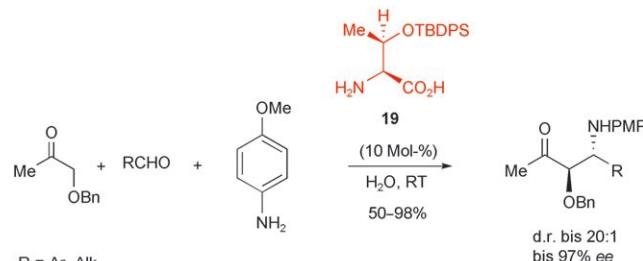
Schema 19. Organokatalytische *anti*-Mannich-Reaktionen von nicht-modifizierten Ketonen mit geschützten α -Iminoglyoxylaten.

Enantioselektivität erhalten wurden. Darum wurde ein neuartiger Katalysatorentwurf in Betracht gezogen, der sich auf den Befund stützte, dass Hydroxyaceton mit der primären Aminogruppe des Lysinrests von Aldolaseantikörpern bevorzugt das *Z*-Enamin bildet.^[45] Entsprechend nahm man an, dass mit primären Aminen als Katalysatoren und α -Hydroxyketonen als Substraten das *Z*-Enamin **G** bevorzugt vor dem *E*-Enamin **F** entstehen sollte. Über den Übergangszustand **TS-V** würden dann die *anti*-Mannich-Addukte resultieren (Schema 20). Verschiedene natürliche acyclische Aminosäuren wurden als mögliche Katalysatoren für die Mannich-Reaktion von Hydroxyaceton mit dem Imin **16** untersucht. Die besten Diastereo- und Enantioselektivitäten wurden mit L-Trp (**17**) und *O*-*t*Bu-L-Thr (**18**) als Katalysatoren erzielt.^[44]



Schema 20. Organokatalytische asymmetrische Synthese von *anti*-1,2-Aminoalkoholen.

Die Katalysatoren **17** und **18** konnten auch für die direkte Dreikomponenten-Mannich-Reaktion von Hydroxyaceton mit *p*-Anisidin und aromatischen oder aliphatischen Aldehyden in organischen Lösungsmitteln genutzt werden. Diese Umsetzung ergab die *anti*-1,2-Aminoalkohole in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten.^[44] Die gleiche Eintopfumsetzung wurde von Lu und Mitarbeitern in Wasser mit verschiedenen Aminosäuren als Katalysatoren untersucht.^[46] Mit Hydroxyaceton als Donorkomponente wurden die gewünschten Produkte nicht gebildet. Dagegen wurden mit dem *O*-Benzylderivat des Hydroxyacetons und dem *O*-TBDPS-geschützten (TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl) L-Thr-Katalysator **19** optimale Ergebnisse erzielt (Schema 21).

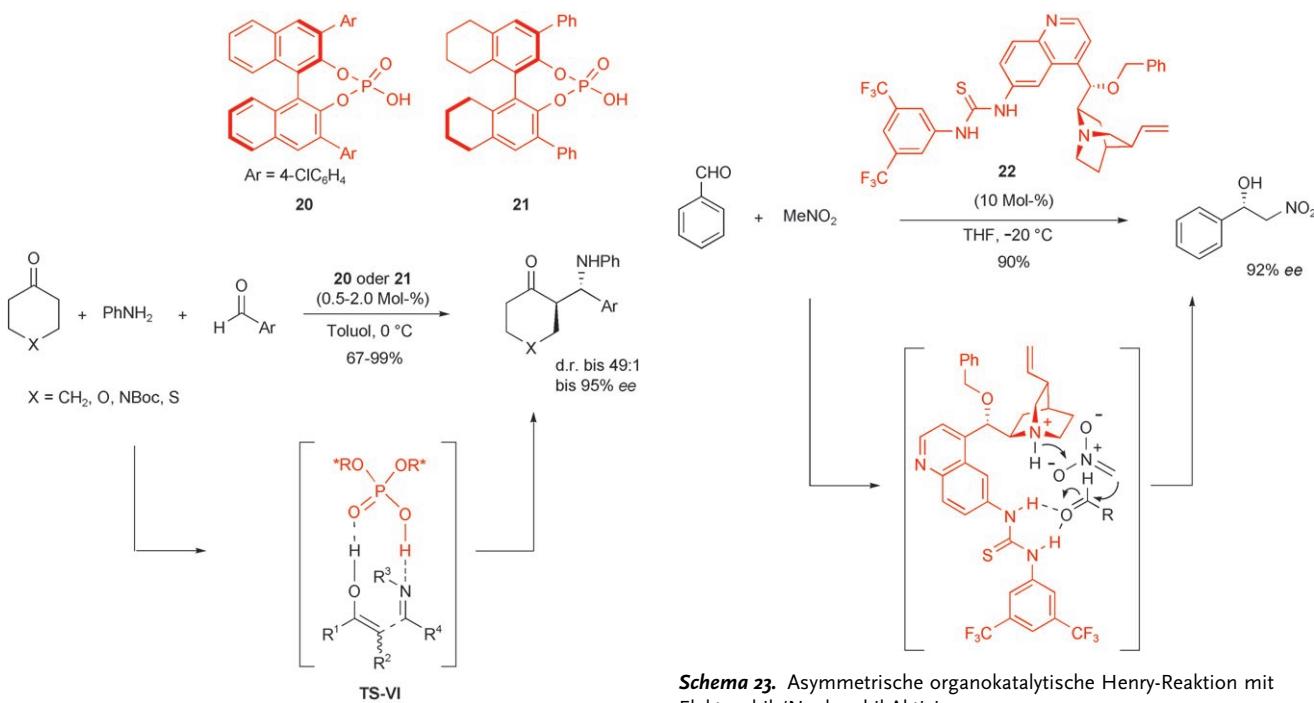


Schema 21. Direkte asymmetrische organokatalytische Dreikomponenten-*anti*-Mannich-Reaktion in Wasser.

Parallel dazu verfolgten Gong und Mitarbeiter eine andere Strategie für organokatalytische Mannich-Reaktionen, nämlich die Anwendung der Brønsted-Säure-Katalyse. Das Ergebnis dieser Studien war die direkte Dreikomponenten-Mannich-Reaktion von cyclischen, acyclischen und aromatischen Ketonen mit aromatischen Aldehyden und substituierten Anilinen.^[47] Auf der Grundlage mechanistischer Überlegungen wurde ein Ansatz formuliert, demzufolge ein chiraler Phosphorsäurekatalysator doppelt aktivierend sowohl auf das Keton (Donor) als auch auf das Imin (Akzeptor) im Übergangszustand **TS-VI** einwirken sollte (Schema 22). Dementsprechend wurden die Katalysatoren **20** und **21** entworfen, die in sehr geringen Konzentrationen (0.5 bzw. 2.0 Mol-%) in der Lage waren, vielfältige Substrate in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Stereoselektivitäten in *anti*-β-Aminocarbonylderivate zu überführen.

Weitere Studien galten dem Entwurf von Aminokatalysatoren für *syn*-Aldolreaktionen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen^[48] führen die meisten organokatalytischen enantioselektiven Kreuzaldolreaktionen zu *anti*-Aldoladdukten als Hauptprodukten.^[11a,c,28–30,49] Eine detaillierte Diskussion der Strukturmerkmale aktueller *anti*-Aldol-Katalysatoren würde den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen. Führende Arbeiten zu diesem Thema, das einen eigenen Aufsatz verdienen würde, sind in Lit. [32h, 44, 50] zu finden.

Eines der interessantesten Ergebnisse im Bereich der Katalysatorentwicklung ist der Entwurf von difunktionellen Brønsted-Säure-Katalysatoren, die neben ihrer Säurefunktion eine weitere saure, basische oder nucleophile funktionelle Gruppe enthalten. Einige dieser Katalysatoren waren bereits früher beschrieben worden,^[51] die intensive Erforschung von Strategien zur elektrophilen/nucleophilen Doppelaktivierung



Schema 22. Direkte asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte *anti*-Mannich-Reaktion. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

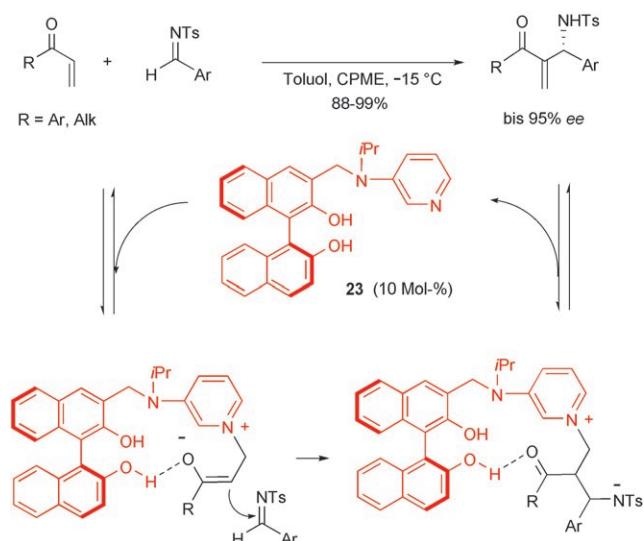
begann aber erst ab 2006. Die allermeisten der neu entworfenen difunktionellen Katalysatoren enthalten ein bekanntes Wasserstoffbrückendonormotiv (Thioharnstoff, 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (Binol) oder Phosphorsäure) und eine das Nucleophil aktivierende funktionelle Gruppe. Eine zweifellos sehr wichtige Rolle auf diesem Gebiet haben difunktionelle Thioharnstoffe gespielt, die drei grundlegende Reaktionen von Carbonylverbindungen katalysieren, nämlich 1,2-Additionen,^[52] 1,4-Additionen^[53] und Acyltransferreaktionen.^[54] Ein Beispiel ist die erste hoch enantioselektive organokatalytische Nitroaldolreaktion (Henry-Reaktion) von aromatischen Aldehyden^[52f] (eine Reaktion, die normalerweise mit nur moderaten Enantioselektivitäten verläuft). In Anlehnung an verwandte Studien zur Verwendung von Cinchona-Alkaloiden zur Aktivierung von Nucleophilen durch allgemeine Basekatalyse^[6d] stellten Hiemstra und Mitarbeiter den difunktionellen Katalysator **22** her, der eine aktivierte Thioharnstoff-Einheit und ein basisches Chinuclidin-Stickstoffatom in einer definierten chiralen Umgebung enthält (Schema 23). Die Verbindung **22** erwies sich als wirkungsvoller Katalysator der Henry-Reaktion von Nitromethan mit einer Reihe von aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden unterschiedlichster stereoelektronischer Eigenschaften. Als Ursache für die hohe Enantioselektivität wurde, relativ naheliegend, ein Doppelaktivierungsmechanismus vorgeschlagen. Dieser umfasst die Aktivierung des Aldehyds durch die Thioharnstoffgruppe (durch Bildung zweier Wasserstoffbrücken) und die Aktivierung des Nitromethans durch das basische Chinuclidin-Stickstoffatom.^[52f]

Ein anderes interessantes Beispiel einer difunktionellen Katalyse beschrieben Sasai und Mitarbeiter. Die Autoren entwarfen den Katalysator **23**, der das verbreitete und sehr

Schema 23. Asymmetrische organokatalytische Henry-Reaktion mit Elektrophil-/Nucleophil-Aktivierung.

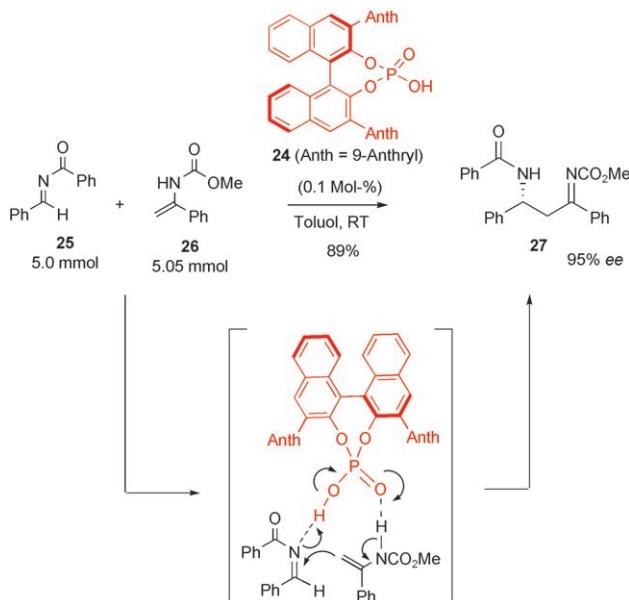
wirkungsvolle Brønsted-saure Binol-Motiv enthält, an das sie eine Seitenkette mit einem Pyridinring anbrachten. Der Katalysator vermittelt die Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Aryl-N-Tosyliminen (Schema 24).^[55]

Wir bereits in diesem Abschnitt erwähnt, können chirale Phosphorsäuren mit ihrer Lewis-basischen P=O-Gruppierung als difunktionelle Katalysatoren fungieren. Terada und Mitarbeiter nutzten den Katalysator **24** für die Aza-En-Reaktion des *N*-Benzoylimins **25** mit Enamiden oder Encarbamaten wie **26** zur Bildung des chiralen Iminaddukts **27**, das in hoher Enantiomerenreinheit erhalten wurde (Schema 25).^[56] Es



Schema 24. Aza-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit difunktioneller Katalyse. CPME = Cyclopentylmethylether, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

wurde vorgeschlagen, dass der Katalysator **24** das elektrophile Substrat **25** aktiviert, indem er sein acides Proton überträgt und gleichzeitig mit seinem Lewis-basischen Phosphoryl-Sauerstoffatom das NH-Proton von **26** akzeptiert. Dass tatsächlich eine Doppelaktivierung vorliegt, wird durch die hohe katalytische Effizienz von **24** untermauert: Der Katalysator kann selbst bei Reaktionen in großem Maßstab in äußerst niedrigen Konzentrationen (0.1 Mol-%) eingesetzt werden, ohne dass ein merklicher Verlust an Enantioselektivität zu beobachten wäre.



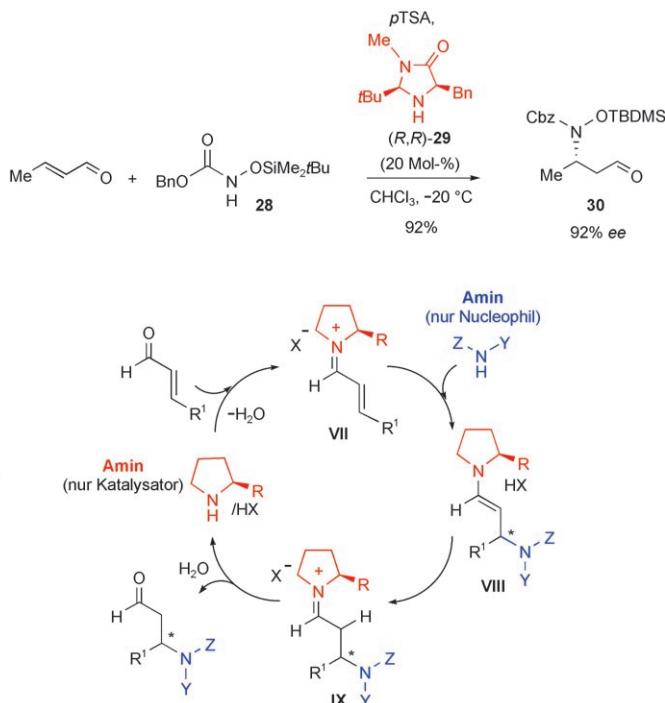
Schema 25. Organokatalytische enantioselektive Aza-En-Reaktion.

4. Auffinden neuer Substratkombinationen

Die Bedeutung der Organokatalyse in der modernen organischen Synthese zeigt sich in einer Vielzahl neuartiger Substratkombinationen, die eigens für organokatalytische Umsetzungen entwickelt worden sind. Wir können hier nur auf einige wenige Beiträge der letzten beiden Jahre eingehen und beschränken uns dementsprechend auf repräsentative Studien, die erstmals in einer asymmetrischen Variante ausgeführt wurden, und auf neuartige Syntheseansätze, die bestimmte metallkatalysierte Reaktionen ergänzen oder diese in puncto Leistungsfähigkeit übertreffen.

Ein erstes, wichtiges Beispiel ist die Studie von MacMillan und Mitarbeitern über die erste hoch chemo- und enantioselektive organokatalytische konjugierte Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.^[57] Die Herausforderung bestand darin, ein Amin zu finden, das als Nucleophil an einer 1,4-Addition teilnehmen kann, dabei aber keiner Iminiumaktivierung (racemischer Reaktionspfad) unterliegt. Zudem musste ein zweites Amin gefunden werden, das als Iminiumkatalysator, nicht aber als Nucleophil (Verbrauch des Katalysators) agiert. Darüber hinaus sollte das Amin-Nucleophil eine moderate Basizität aufweisen, um einen irreversiblen Protonentransfer im konfigurationsbestimmenden Additionschritt zu gewährleisten. Auf diese Weise würde man das

Intermediat **VIII** in enantiomerenreiner Form erhalten (Schema 26). Dagegen würde eine Gleichgewichtsprotonierung in diesem Schlüsselschritt zur Bildung von racemischem **VIII** führen.

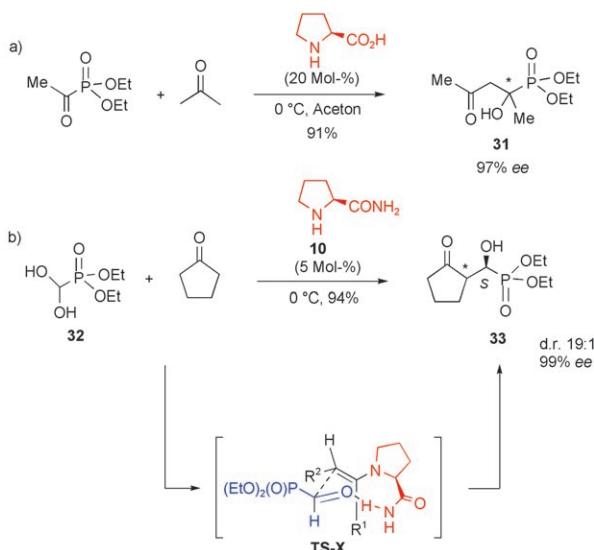


Schema 26. Enantioselektive organokatalytische konjugierte Addition eines Amins. Cbz = Benzyloxycarbonyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Mit diesen Überlegungen wurden *N*-Silyloxycarbamate vom Typ **28** als Stickstoff-Nucleophile gewählt: Die *O*-Silylgruppe erhöht die Nucleophilie des Stickstoffatoms, und die Carbamatgruppe verleiht dem Intermediat **VIII** nichtbasische Eigenschaften. Als Katalysatoren wurden die MacMillanschen Imidazolidinone verwendet, die imstande sind, Enale und Enone durch asymmetrische Iminiumaktivierung umzusetzen, dabei aber heterokonjugierte Additionen vermeiden.^[58] Tatsächlich erwies sich ein System bestehend aus dem Imidazolidinon **29** und *p*-Toluolsulfinsäure (*p*TSA), die im Reaktionsgemisch ein chirales cyclisches Iminiumsalz bilden, als wirkungsvoller Katalysator für die Modellreaktion des *tert*-Butyldimethylsilyloxycarbamats **28** mit Crotonaldehyd. Der β -Aminoaldehyd **30** wurde in hoher Enantiomerenreinheit erhalten (Schema 26). Der breite Substratbereich dieser organokatalytischen konjugierten Aminierung wurde durch Umsetzung zahlreicher Carbamate und α,β -ungesättigter Komponenten nachgewiesen.

Ein anderes wichtiges Beispiel für eine neuartige Substratkombination ist die aminokatalytische enantioselektive Synthese von α -Hydroxyphosphonaten, die erstmals durch Zhao und Mitarbeiter beschrieben wurde.^[59] α -Hydroxyphosphonate haben gewisse Ähnlichkeiten zu den α -Aminosäuren,^[60] und wie kürzlich gefunden wurde, wirken sie als Inhibitoren medizinisch bedeutsamer Enzyme wie Renin oder HIV-Protease und -Polymerase. Die Gründe für ihre

biologische Aktivität sind nicht vollständig verstanden, man weiß aber, dass nur eines der Enantiomere aktiv ist. Der zweifellos einfachste Zugang zur Klasse der chiralen tertiären α -Hydroxyphosphonate (z. B. **31**; Schema 27 a) ist die direkte



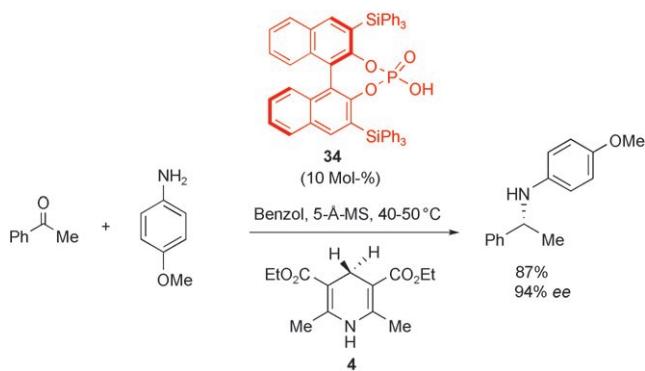
Schema 27. Organokatalytische Synthesen von tertiären und sekundären α -Hydroxyphosphonaten.

asymmetrische Phosphoaldolreaktion, also die Kreuzaldolreaktion eines Ketons (Donor) mit einem α -Ketophosphonat (Akzeptor). Allerdings ist eine solche Umwandlung in der Literatur nie beschrieben worden, nicht einmal mit achiralen Reagentien. Der Grund dürfte sein, dass die Phosphonatgruppe in α -Ketophosphonaten äußerst anfällig gegen nucleophile Angriffe ist und eine gute Abgangsgruppe darstellt. Damit dürfte es unmöglich sein, Enolate und Enamine direkt in einer Phosphoaldolreaktion einzusetzen. Zhao und Mitarbeiter konnten nun aber zeigen, dass Enone, die *in situ* aus dem Keton und katalytischen Mengen L-Prolin gebildet werden, unter optimierten Reaktionsbedingungen mit dem α -Ketophosphonat reagieren und ausschließlich das tertiäre α -Hydroxyphosphonat ergeben. Die Bildung des unerwünschten 1,3-Diketons durch Phosphonat-Eliminierung scheint dabei vollständig unterdrückt zu werden. Die hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten, die in direkten Phosphoaldolreaktionen zahlreicher Ketone und α -Ketophosphonate beobachtet wurden, sind Beleg für die Wirkungsfähigkeit der bei dieser Umwandlung ablaufenden Enaminkatalyse.^[59a]

Die Kreuzaldolreaktion verschiedener (auch cyclischer) Ketone mit Diethylformylphosphonathydrat (**32**) wurde ebenfalls untersucht (Schema 27b).^[59b] L-Prolinamid (**10**) erwies sich als optimaler Katalysator dieser Umwandlung. L-Prolin war dagegen wirkungslos, wahrscheinlich weil seine Säurestärke zu hoch für das Phosphonat **32** ist. Die Hydratform des Diethylformylphosphonats wurde verwendet, weil der freie Aldehyd äußerst instabil ist. Mithilfe dieser Synthesestrategie erzeugten Zhao und Mitarbeiter eine ganze Reihe von sekundären α -Hydroxyphosphonaten mit sehr hohen Enantiomerenreinheiten. Ein repräsentatives Beispiel

aus dieser Klasse chiraler Phosphonate ist die Verbindung **33**, die durch die Reaktion mit Cyclopentanon erhalten wurde. Die Bildung der 2S-konfigurierten α -Hydroxyphosphonate als Hauptprodukte wurde mit einem bevorzugten *si*-Angriff des Enamins am Ketophosphonat erklärt, der zum Übergangszustand **TS-X** führt. In dieser Anordnung sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen der sperrigen Phosphonatgruppe und der axialen Alkylgruppe R^1 am geringsten.^[59b]

Ein bedeutender Fortschritt im Bereich der Brønsted-Säure-Katalyse und der asymmetrischen Katalyse allgemein waren Arbeiten von MacMillan und Mitarbeitern zur enantioselektiven reduktiven Eintopfaminierung von Ketonen zur Bildung von chiralen sekundären Aminen.^[61] Eine enantioselektive Variante dieser Reaktion war bis dahin nicht beschrieben worden, auch nicht mit metallhaltigen Lewis-Säure-Katalysatoren. Der Ansatz war, sich am Mechanismus der Aminosäurebiosynthese zu orientieren (hierbei katalysieren Transferaseenzyme die Bildung von Ketiminderivaten des Pyruvats) und die beteiligten Enzyme und Cofaktoren durch Wasserstoffbrückendonoren bzw. NADH-Analoga zu ersetzen. Mit der Anwendung dieser Strategie folgten MacMillan et al. der bahnbrechenden Studie von Rueping und Mitarbeitern, die erstmals über die enantioselektive phosphorsäurekatalysierte Reduktion von Ketimininen mit Hantzsch-Dihydropyridinen als Hydrid-Quelle berichtet hatten.^[62] MacMillan und Mitarbeiter optimierten deren als Modellreaktion untersuchte reduktive Eintopfkupplung von Acetophenon und *p*-Anisidin, wobei sie die *ortho*-Triphenylsilyl-Binol-Phosphorsäure **34** als Katalysator und den Hantzsch-Ethylester **4** als Hydridquelle nutzten (Schema 28). Die Reaktion

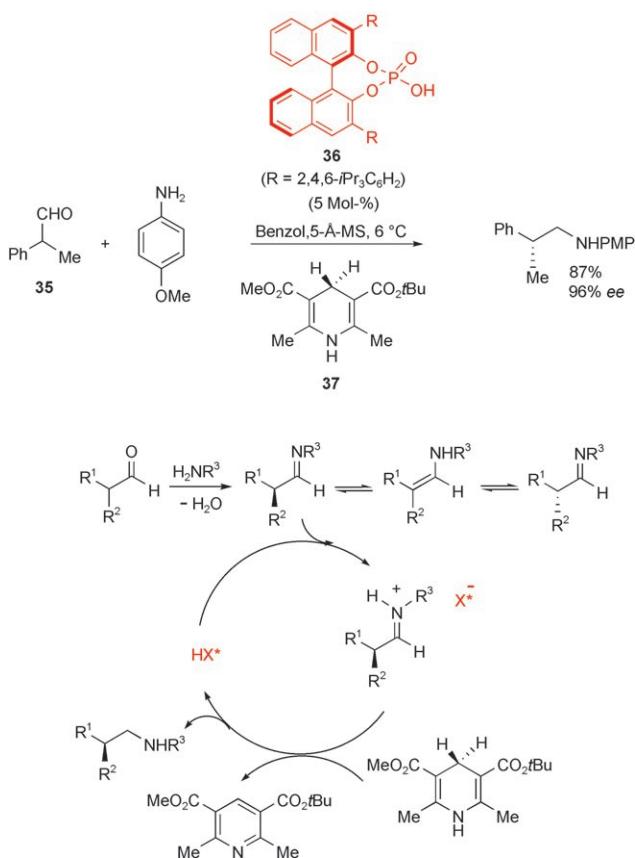


Schema 28. Enantioselektive organokatalytische reduktive Aminierung von Methylketonen.

konnte zur enantioselektiven reduktiven Aminierung von aromatischen und aliphatischen Ketonen mit zahlreichen aromatischen Aminen, darunter auch heteroaromatischen Derivaten, genutzt werden. Allerdings ergaben Experimente und Rechnungen, dass diese Methode nicht auf Imine anwendbar ist, die sich von Methylketonen ableiten.^[61]

Der Substratbereich der organokatalytischen asymmetrischen reduktiven Aminierung durch chirale Phosphorsäurekatalysatoren und Hantzsch-Ester als Hydridquelle wurde durch List und Mitarbeiter um α -verzweigte Alkylaldehyde erweitert.^[63] Die erfolgreiche Umsetzung dieser Substrate galt als noch schwieriger als die Umsetzung von Ketonen.

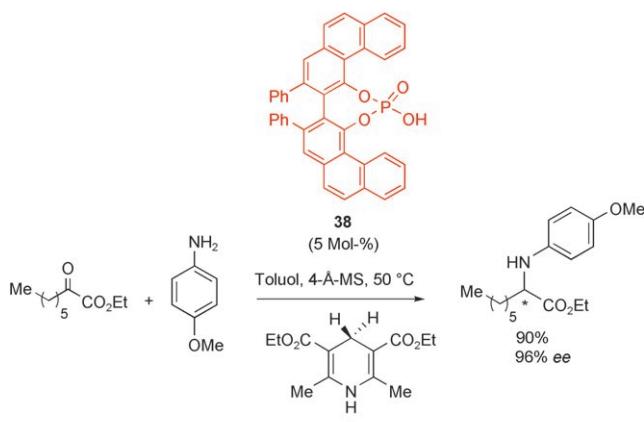
Man nahm an, dass ein α -verzweigter Alkylaldehyd in Gegenwart eines Amins und einer chiralen Brønsted-Säure einer schnell äquilibrierenden Imin-Enamin-Tautomerisierung unterliegen sollte, wodurch beide Enantiomere entstehen würden (Schema 29). Dies würde bedeuten, dass enantiome-



renangereicherte Produkte dann gebildet werden können, wenn die Reduktion des Iminiumions eines der beiden Imin-Enantiomere schneller wäre als die Reduktion des anderen Iminiumions (dynamische kinetische Racematspaltung). Tatsächlich fanden List und Mitarbeiter optimale Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Verwendung von Molekularsiebenen) für die reduktive Aminierung von 2-Phenylpropanal (**35**) mit *p*-Anisidin in Gegenwart von 5 Mol-% des Katalysators **36** sowie des Dihydropyridins **37**. Mit dieser Methode konnte eine ganze Reihe von aliphatischen und aromatischen Aldehyden mit diversen Aminen umgesetzt werden.^[63]

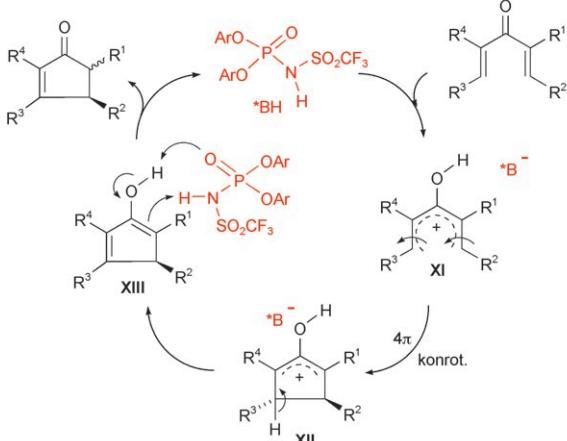
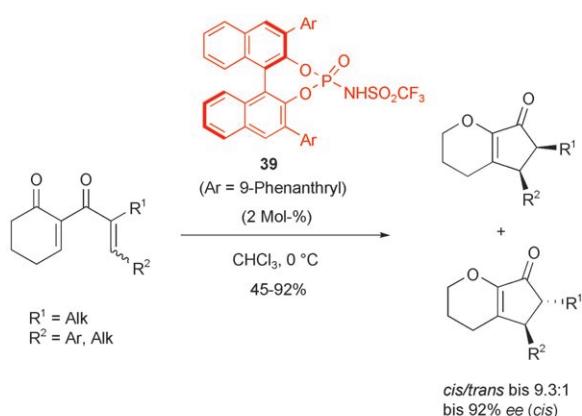
In Anlehnung an die Arbeiten von MacMillan et al.^[61] führten später Antilla et al. die erste reduktive Eintopfaminoierung von α -Ketoestern zu α -Aminoestern aus.^[64] Hierbei wiesen sie zunächst nach, dass die asymmetrische Reduktion von vorab gebildeten alkyl- und arylsubstituierten α -Iminoestern mit der chiralen Vapol-Phosphorsäure **38** als Katalysator (Vapol = 2,2'-Diphenyl-4-biphenanthrol) in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten verläuft. Der MacMillansche Katalysator **34** war bei dieser Re-

aktion praktisch inaktiv. In weiterführenden Studien gelang es dann – wenn auch nur in einigen wenigen Beispielen –, die Reaktion mit *in situ* gebildeten alkylsubstituierten α -Iminoestern (aus den α -Ketoestern und *p*-Anisidin) als Eintopfprozess auszuführen (Schema 30).^[64]



Es sind etliche Fälle bekannt, in denen ein asymmetrischer organokatalytischer Prozess entgegengesetzt konfigurierte Produkte liefert wie die betreffende metallkatalysierte Reaktion, sodass beide Umsetzungen komplementär genutzt werden können. Ein repräsentatives Beispiel für diesen nützlichen Aspekt der Organokatalyse ist eine Studie von Rueping und Mitarbeitern zur asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen.^[65] Die Nazarov-Reaktion gehört zur Klasse der elektrocyclischen Reaktionen und wurde zur einfachen Synthese einer Reihe fünfgliedriger Ringe eingesetzt, von denen einige in den Strukturen wichtiger Naturstoffe enthalten sind.^[66,67] Die asymmetrische metallkatalysierte Variante der Nazarov-Reaktion von Divinylketonen ergibt typischerweise *trans*-Cyclopentenone (durch konrotatorischen Ringschluss),^[67c] während die organokatalytische Variante mit dem chiralen Phosphorsäurederivat **39** die entsprechenden *cis*-Stereoisomere als Hauptprodukte liefert (Schema 31).^[65] Zur Erklärung dieser unerwarteten organokatalytischen Umwandlung wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, demzufolge das Divinylketon zuerst durch die chirale Brønsted-Säure (*BH) katalytisch protoniert wird und anschließend durch konrotatorische 4π -Elektrocyclisierung das Oxyallylkation **XII** bildet. Ein anschließender Protonenaustausch zwischen dem Substrat und dem Katalysator im Intermediat **XIII** liefert das Cyclopentenon und regeneriert den Katalysator. Diese neuartige Variante der asymmetrischen Nazarov-Reaktion zeichnet sich durch milde Reaktionsbedingungen, niedrige Katalysatorkonzentrationen (2 Mol-%) und hohe Enantioselektivitäten bei einer Vielzahl von synthetisierten Cyclopentenonen aus.^[65]

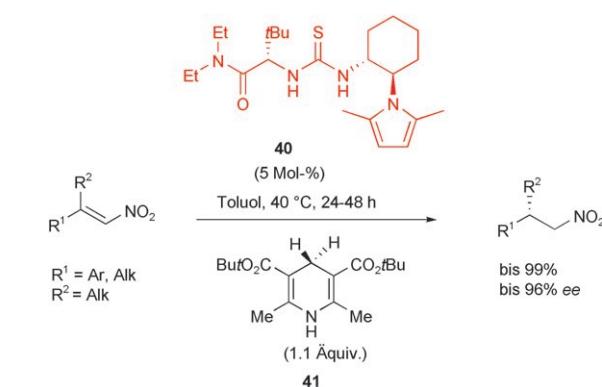
Organokatalytische Verfahren können gegenüber metallkatalysierten Varianten den Vorteil einer einfacheren Syntheseprozedur bieten. Ein Beispiel ist die katalytische



Schema 31. Organokatalytische asymmetrische Nazarov-Cyclisierung.

enantioselektive konjugierte Reduktion von β,β -disubstituierten Nitroolefinen: Frühere Arbeiten von Carreira und Czekelius führten zu einer kupferkatalysierten Variante dieser anspruchsvollen Reaktion mit einem Gemisch aus Phenylsilan und Poly(methylhydrogensiloxan) (PMHS) als Reduktionsmittel.^[68a] Allerdings erwies sich die Methode als recht arbeitsaufwändig. Die optimierte Syntheseprozedur^[68b] erfordert zunächst die Herstellung des chiralen Kupferkomplexes durch langsames Mischen des kommerziell erhältlichen Bisphosphan-Liganden Josiphos mit CuF₂. Daran anschließend werden nacheinander PMHS, dann Phenylsilan/Wasser, dann Nitromethan, dann Phenylsilan/Nitroolefin und schließlich Phenylsilan über einen Zeitraum von insgesamt 17 h zugegeben.

Weitaus praktischer scheint eine Syntheseprozedur zu sein, die List und Mitarbeiter beschrieben haben:^[69] Rühren einer Mischung aus dem β,β -disubstituierten Nitroolefin, dem Jacobsen-Harnstoffkatalysator^[70] **40** und dem Hantzsch-Ester **41** in Toluol bei 40 °C über einen Zeitraum von 24 bis 48 h (je nach Substrat) führt in hohen Ausbeuten und mit guter Enantioselektivität zum gewünschten chiralen β -verzweigten Nitroalkanderivat (Schema 32).^[69] Anzumerken ist, dass Katalysator **40** und Reduktionsmittel **41** zwar nicht kommerziell erhältlich sind, dafür aber einfach hergestellt werden können.^[69, 71]

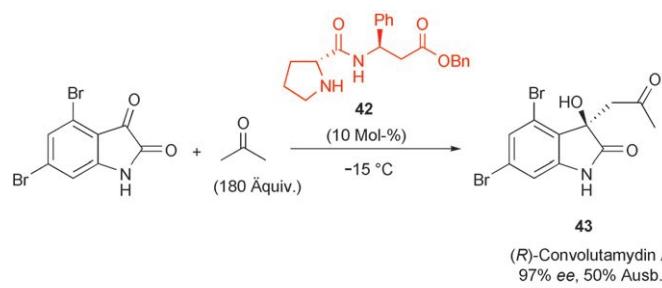


Schema 32. Organokatalytische asymmetrische Reduktion von β,β -disubstituierten Nitroolefinen.

5. Wirk- und Naturstoffsynthese

Der entscheidende Prüfstein für die Leistungsfähigkeit einer Synthesemethode ist die Synthese von komplexen Molekülen, insbesondere solchen mit biologischer oder pharmazeutischer Aktivität. Die Organokatalyse erfüllt die besten Voraussetzungen, um in der Wirk- und Naturstoffsynthese eingesetzt zu werden, und erste Erfolge wurden bereits erzielt.^[5j] In vielen dieser Fälle wird der organokatalytische Schritt allerdings zu Beginn der Synthese ausgeführt, und das erzeugte Intermediat ist von der Struktur des Endprodukts noch weit entfernt. In manchen Fällen ist das Produkt ein Stereoisomer einer zuvor mit anderen Ansätzen hergestellten Verbindung. Weitaus bedeutender sind Synthesen, in denen die organokatalytische Reaktion als Schlüsselschritt eingesetzt wird, insbesondere dann, wenn sie effizienter verläuft als metallkatalysierte Varianten. Einige Beispiele aus dem Zeitraum von 2006 bis Mitte 2007 werden in diesem Abschnitt vorgestellt.

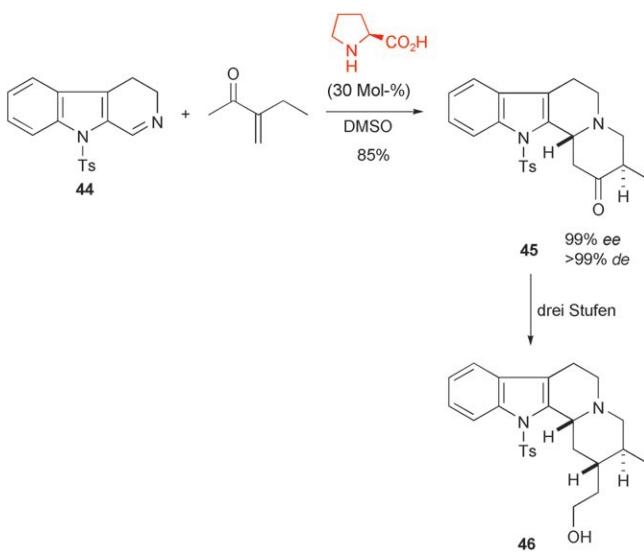
Garden, Tomasini et al. beschrieben die Totalsynthese von (*R*)-Convolutamycin A (**43**) (Schema 33).^[72] Der Naturstoff gehört zu einer Klasse von Alkaloiden, die 1995 aus der marinen Bryozoe *Amathia convolute* isoliert wurden. Er zeigt eine ausgeprägte Aktivität bei der Differenzierung von promyelozytischen HL-60-Humanleukämiezellen.^[73] Die Struktur von **43** besteht aus einem 4,6-Dibrom-3-hydroxyoxindol mit einer 2-Oxopropyl-Seitenkette am asymmetrischen quartären Kohlenstoffatom. Als Synthesestrategie wurde eine organokatalytische Aldolreaktion von Aceton mit



Schema 33. Totalsynthese von (*R*)-Convolutamycin A (**43**).

4,6-Dibromisatin entworfen (Schema 33), die an eine frühere Arbeit von Tomasini et al. zur Aceton-Isatin-Kupplung angelehnt war.^[74] Als Katalysator wurde das D-Prolinamid **42** eingesetzt, das die Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums mit der benötigten R-Konfiguration ermöglichte (das L-Prolin-derivat ergab bevorzugt das S-Enantiomer). Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurde der Naturstoff in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Die Enantioselektivität der Reaktion war nur moderat, nach Kristallisation konnte dann aber hoch enantiomerenreichertes (*R*)-**43** (97% ee) in 50% Ausbeute erhalten werden. Die Struktur einschließlich der R-Konfiguration an der C3-Position wurde durch Einkristallröntgenbeugung bestätigt. Interessanterweise war der optische Drehwert des synthetischen Materials ($\alpha_D = 41.4$) sehr viel höher als der für den Naturstoff beschriebene Wert ($\alpha_D = 27.4$).

Ein aufschlussreiches Beispiel für die Vorzüge organokatalytischer Ansätze gegenüber metallorganisch katalysierten Reaktionen ist die stereoselektive Totalsynthese des Indolalkaloids *ent*-Dihydrocorynantheol (**46**) durch Itoh und Mitarbeiter (Schema 34).^[75] Der Naturstoff gehört zur Klasse

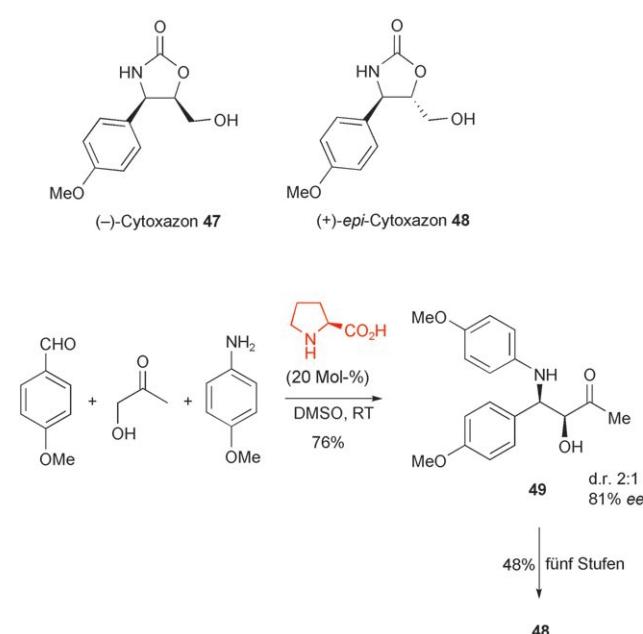


Schema 34. Totalsynthese von *ent*-Dihydrocorynantheol (46).

der Corynanthein-Alkaloide, die wegen ihrer antiparasitischen, antiviralen und schmerzstillenden Wirkung recht intensiv untersucht wurden.^[76] Die Synthese ging von einem sehr effizienten L-Prolin-katalysierten Anfangsschritt aus, in dem das leicht verfügbare 9-Tosyl-3,4-dihydro-β-carbolin (**44**) mit 3-Ethyl-3-buteno-2-on praktisch quantitativ und hoch stereoselektiv zum Produkt **45** umgesetzt wurde. Auf diese Weise gelang es, das Strukтурgerüst des gewünschten Produkts, einschließlich der richtigen Konfiguration der beiden Stereozentren, in einem einzelnen organokatalytischen Schritt aufzubauen. Der Prozess wurde als Mannich-Michael-Sequenz, nicht als Diels-Alder-Reaktion beschrieben. Zur Umwandlung von **45** in das Zielmolekül *ent*-Dihydrocorynantheol (**46**) genügten Standardreaktionen: eine Wittig-Reaktion der Carbonylgruppe und die stereoselektive Reduktion des entstehenden Olefins. Damit wurde das Produkt

46 ausgehend vom Carbolin **44** in vier Stufen und mit 38% Gesamtausbeute erhalten. Anzumerken ist, dass diese Syntheseroute deutlich kürzer und einfacher ist als die von *ent*-**46**, d.h. dem Naturstoff Dihydrocorynantheol.^[76] Dieser war von Dieters und Martin ausgehend von Indol-3-essigsäure über eine Reihe von metallorganischen Reaktionen (zwei Ringschlussmetathesen und eine zirconocenkatalysierte Carbomagnesierung) in acht Stufen und mit 26% Gesamtausbeute hergestellt worden.^[76]

Die enantioselektive Totalsynthese des chiralen Oxazolidinons (–)-Cytokazon (**47**), eines Cytokinmodulators, wurde von Paraskar und Sudulai mithilfe einer Ti-katalysierten asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung von Allylalkohol ausgeführt.^[77] Dieselben Autoren berichteten auch über die Synthese des stereoisomeren (+)-*epi*-Cytokazons (**48**) durch L-Prolin-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion (Schema 35).^[77] Der Syntheseweg war an eine frühere Arbeit



Schema 35. Strukturen von (–)-Cytokazon (**47**) und dem epimeren (+)-*epi*-Cytokazon (**48**) sowie Synthese von **48**.

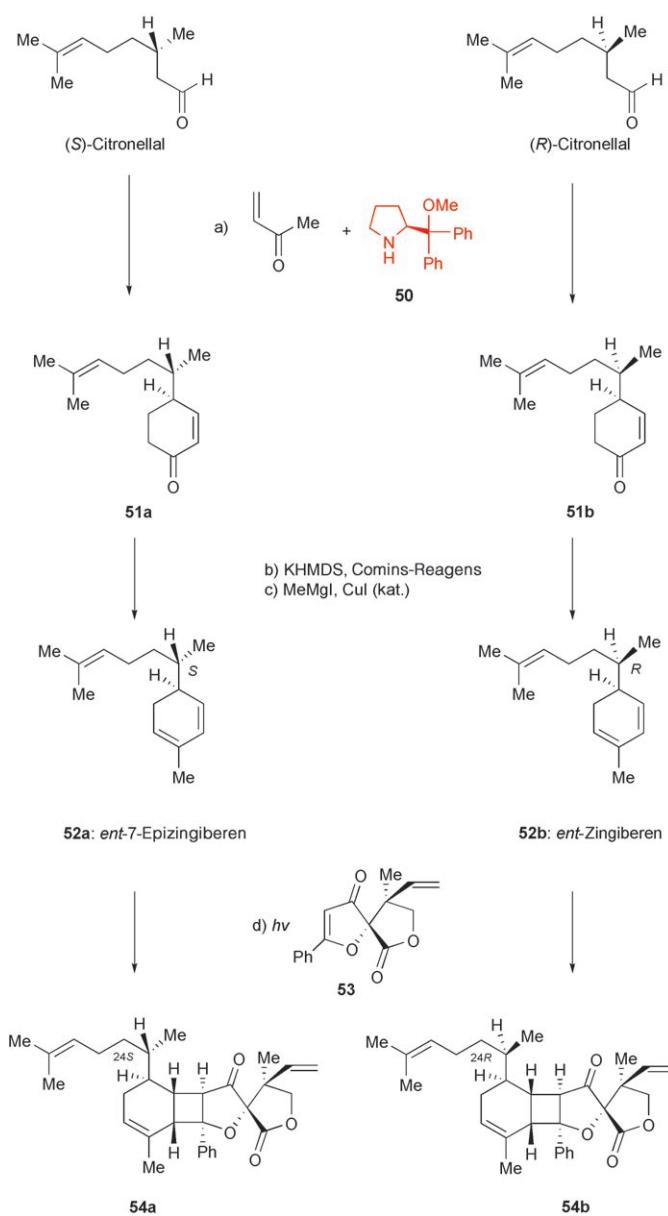
von List über eine direkte organokatalytische Mannich-Dreikomponentenreaktion angelehnt.^[39c] List hatte darauf hingewiesen, dass der erfolgreiche Verlauf der Reaktion zwei Umständen zu verdanken ist: 1) Das chirale Enamin, das aus Prolin und einem Keton gebildet wird, reagiert schneller mit einem Imin als mit einem Aldehyd. 2) Die Iminbildung aus einem Aldehyd und einem primären Amin verläuft schneller als die konkurrierende Aldolisierung. Der entscheidende asymmetrische Schritt bei der von Paraskar und Sudulai beschriebenen Synthese von **48** bestand demzufolge im Aufbau des *syn*-Aminoalkohols **49** (Schema 35) durch Kondensation von *p*-Anisidin und Hydroxyaceton mit L-Prolin als Katalysator. Das Produkt **49** wurde mit akzeptabler Stereoselektivität gebildet (d.r. 2:1, 81% ee) und anschließend in fünf Stufen durch Ringschluss zum Oxazolidinon und durch Um-

wandlung der Acetylgruppe in eine primäre Hydroxymethylgruppe in den Naturstoff **48** überführt.

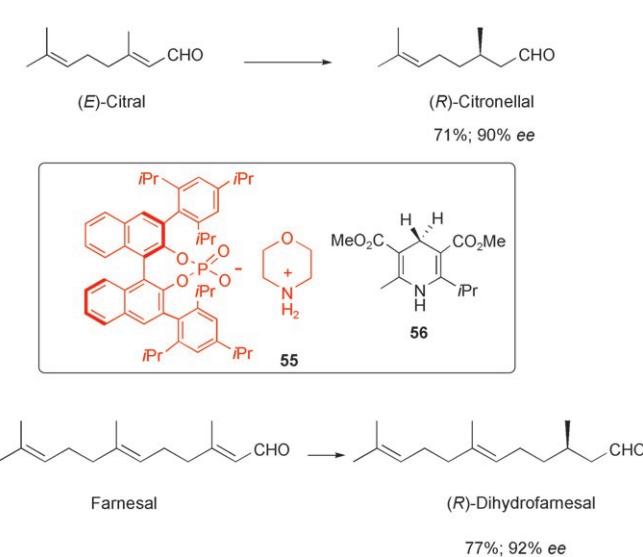
Nicolaou und Mitarbeiter nutzten eine organokatalytische Strategie zur Totalsynthese des Naturstoffs Biyouyanagin A,^[78] der in der japanischen Naturheilkunde verwendet wird und als pharmazeutische Leitstruktur gilt (HIV-Wirkstoff). Es wurden zwei Synthesewege ausgearbeitet, die jeweils eine symmetrieerlaubte photoinduzierte [2+2]-Cycloaddition an das disubstituierte Cyclohexadien **52a** (*ent*-7-Epizingiberen) oder **52b** (*ent*-Zingiberen) umfassen (Schema 36). Diese Studie ermöglichte es, die bis dahin ungeklärte Konfiguration des C24-Stereozentrums in der Seitenkette von Biyouyanagin A eindeutig festzulegen. Zur Synthese der Terpenoide **52a** und **52b** wurde ein eleganter organokatalytischer Prozess verwendet (Schema 36). *O*-Methyldiphenylprolinol (**50**) in Gegenwart von 3,4-Dihydroxy-

benzoat katalysierte die enaminvermittelte asymmetrische Michael-Addition von (*S*)-Citronellal an Methylvinylketon zu einem Ketoaldehyd-Intermediat, das eine intramolekulare Aldolkondensation einging. Das Cyclohexenon **51a** wurde in guten Ausbeuten (72 %) und mit hoher Diastereoselektivität (93 % *de*) erhalten und durch bekannte Methoden in das Terpen **52a** überführt. In gleicher Weise wurde das diastereomere **52b** ausgehend von (*R*)-Citronellal hergestellt. Beide Verbindungen wurden mit Hyperolacton C (**53**) in einer [2+2]-Photocycloaddition umgesetzt, die unter rascher chemo-, regio- und stereoselektiver Bildung des Cyclobutanrings zu den Diastereomeren **54a** (24*S*) und **54b** (24*R*) führte. **54b** erwies sich als der Naturstoff Biyouyanagin A.

Schlüsselschritte in Naturstoffsynthesen leiten sich stets aus Voruntersuchungen an einfacheren Modellsubstraten ab. Die Strategie der biomimetischen Iminium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von α,β -ungesättigten Aldehyden, die von MacMillan et al.^[58d] und List et al.^[79] unabhängig voneinander entwickelt worden ist, bildete die Grundlage für den Entwurf einer regio- und enantioselektiven Reduktion von mehrfach ungesättigten natürlichen Aldehyden. Der entscheidende Fortschritt der von List und Mayer entworfenen Synthese bestand in der Verwendung eines chiralen Geogenions,^[80] das in der Reduktion von substituierten α,β -ungesättigten Aldehyden eine asymmetrische Induktion bewirkt (die allgemeine Verwendung eines Hantzsch-Dihydropyridins als Reduktionsmittel und synthetisches Analogon von NADH war bereits Standard). Zum Einsatz kam das Morpholiniumsalz **55**, das ein sterisch gehindertes chirales Phosphat als Geogenion aufweist (Schema 37).^[80] Damit gelang die Reduktion von (*E*)-Citral zu (*R*)-Citronellal (einem Parfüminhaltsstoff und Intermediat der industriellen Synthese von Menthol) und die Reduktion von Farnesol zu (*R*)-Dihydrofarnesal (einem Hummelpheromon und Duftbestandteil von Orchideen und Zitronenbaumblüten). Mit diesem Katalysator verlief der Wasserstofftransfer vom Hantzsch-Ester **56** auf Citral sehr viel enantioselektiver als bei früheren Synthesen von List et al.^[79b] und MacMillan et al.^[58d] mit den chiralen



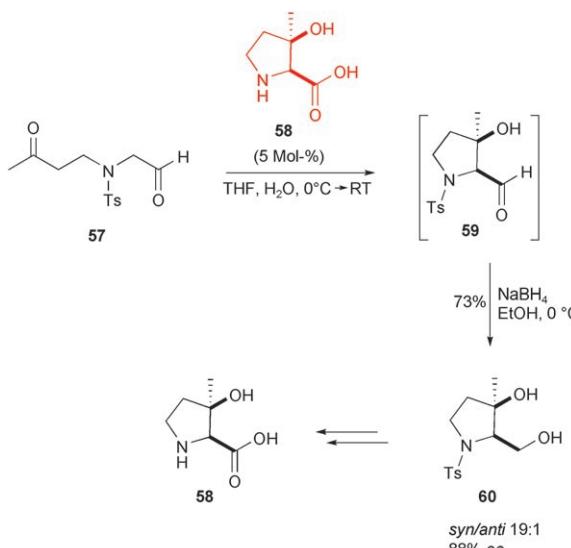
Schema 36. Totalsynthese von Biyouyanagin A (54b).



Schema 37. Hydrierungen von Citral und Farnesal.

Imidazolidinonsalzen. Da diese Reaktionen als Iminiumaktivierung ausgelegt waren, wurde nur die Doppelbindung in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe reduziert, während die anderen Doppelbindungen nicht umgesetzt wurden.^[81] Es besteht die Aussicht, dass industrielle Prozesse, die bislang mit Metallkatalysatoren oder stöchiometrischen Mengen eines Metallhydrids ausgeführt werden, durch diese katalytischen asymmetrischen Hydrierungen ersetzt werden können. In diesen Fällen bringt die Organokatalyse deutliche Fortschritte bezüglich Kosten, Sicherheit und Praxistauglichkeit mit sich.

Bei der Suche nach einem organokatalytischen Zugang zu (2S,3R)-3-Hydroxy-3-methylprolin (**58**), einer wichtigen Komponente für den Aufbau von Polyoxopeptinen, stießen Hamada und Mitarbeiter auf einen interessanten Fall einer asymmetrischen Autokatalyse.^[82] Sie beobachteten, dass das Produkt **58** als ein wirkungsvoller Katalysator für die intramolekulare asymmetrische Aldolreaktion agiert, wenn es in kleinen Mengen dem Ketoaldehyd **57** zugesetzt wird (Schema 38). Der entstehende chirale Aldehyd **59** wurde in



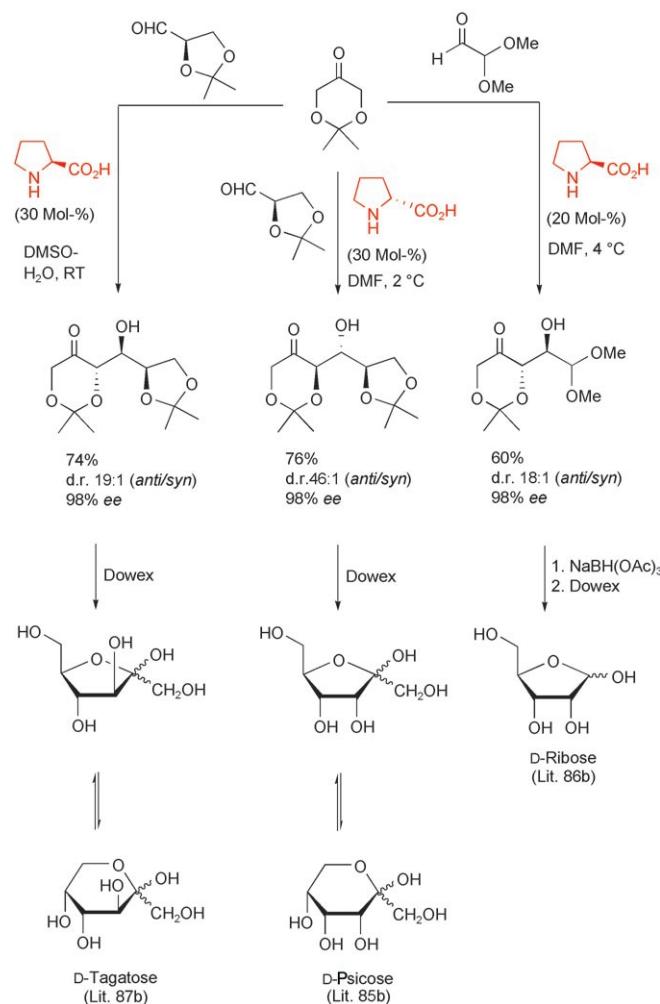
Schema 38. Organokatalytische Synthese von (2S,3R)-3-Hydroxy-3-methylprolin (**58**).

situ zum Alkohol **60** reduziert, der in sehr guter Ausbeute und mit hoher stereochemischer Reinheit isoliert wurde; der Alkohol **60** wurde schließlich in das Zielmolekül **58** umgewandelt. Dies ist ein eindrucksvolles Beispiel für einen Fall, in dem ein zur Synthese eines Naturstoffs geplantes Forschungsprojekt zur Entdeckung eines neuen organokatalytischen Prozesses führt.

Kohlenhydrate spielen eine Schlüsselrolle in biologischen Vorgängen^[83] und sind vielversprechende Wirkstoffkandidaten,^[84] sodass es nicht überrascht, dass sich viele führende Arbeitsgruppen mit der Suche nach organokatalytischen Methoden für die Synthese von verbreiteten und seltenen Zuckermolekülen befassen. Gerade in diesem Bereich treten die Vorteile der Organokatalyse deutlich hervor, und eine Bandbreite von biologisch und medizinisch bedeutsamen

Produkten, die aus natürlichen Quellen oder mithilfe anderer Synthesemethoden nur schwer zugänglich sind, konnte bereits erhalten werden. Bahnbrechende Arbeiten auf diesem Gebiet leisteten Barbas und Mitarbeiter (2002)^[11e,13c] sowie, in sehr umfangreicher Weise, MacMillan und Mitarbeiter (2004).^[49g] Im Anschluss folgten zahlreiche Studien – vor allem in den Arbeitsgruppen von Enders,^[85] Barbas^[86] und Córdova^[87] –, in denen die biomimetische C₃ + C_n-Strategie basierend auf der asymmetrischen Kupplung von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (Donor) mit Aldehydakzeptoren in Gegenwart von Prolin oder Prolinderivaten als Katalysatoren etabliert wurde.^[88] Drei Beispiele für diese Strategie, die Synthesen von D-Ribose, D-Psicose und D-Tagatose, sind in Schema 39 zusammengestellt.

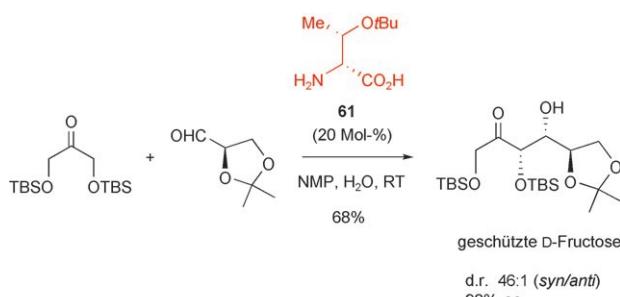
In neueren Studien gelang es Grondal und Enders, den Anwendungsbereich dieser Methode auf die Synthese von geschützten D- und L-Aldopentosen durch stereodivergente Reduktion der im organokatalytischen Schritt gebildeten Carbonylgruppe von Ketosen zu erweitern.^[89] Die C₃ + C_n-Strategie ist im Wesentlichen identisch mit der Biosynthese von Kohlenhydraten durch Phosphataldolase-katalysierte Aldoladdition von Dihydroxyacetonphosphat an Aldehyde. Der Prolinkatalysator wird dementsprechend als ein or-



Schema 39. Biomimetische C₃ + C_n-Strategie zur Synthese von Kohlenhydraten.

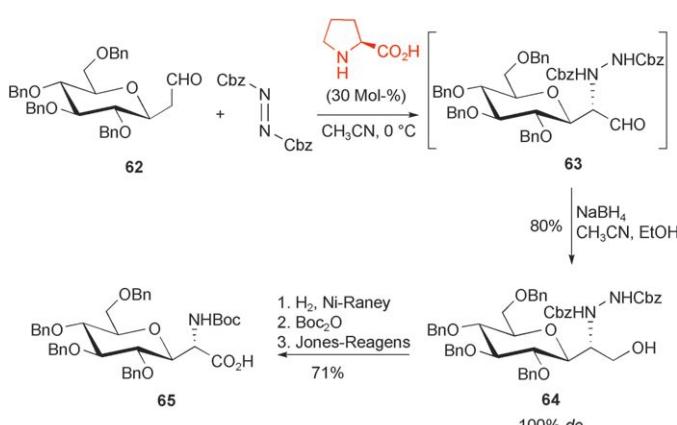
ganokatalytisches Mimetikum der Aldolaseenzyme betrachtet. Mit Blick auf die bevorzugte Bildung der *anti*-Aldol-Produkte fungiert das (*S*)-Prolinol als Mimetikum der D-Tagatosealdolase und das (*R*)-Prolin als Mimetikum der L-Fucosealdolase.

Eine vollständige Kontrolle über die Diastereoselektivität der Aldolreaktion zur Bildung von *syn*-konfigurierten 1,2-Diolen erzielten Barbas und Mitarbeiter durch Verwendung von Aminosäurekatalysatoren, die als Mimetika von L-Rhamnulosephosphat und D-Fructosediphosphat wirken.^[50c,d] Die Reaktion von *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-geschütztem Dihydroxyaceton mit dem Acetonid von D-Glyceraldehyd in Gegenwart von katalytischem O-*t*Bu-D-Thr (**61**) führte mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität zu geschützter D-Fructose in guten Ausbeuten (Schema 40). Man kann vermuten, dass durch Variation des Aminosäurekatalysators und des geschützten Dihydroxyacetons eine Vielzahl unterschiedlicher D- und L-Zucker zugänglich sein werden.



Schema 40. Synthese von geschützter D-Fructose. NMP = N-Methyl-2-pyrrolidinon.

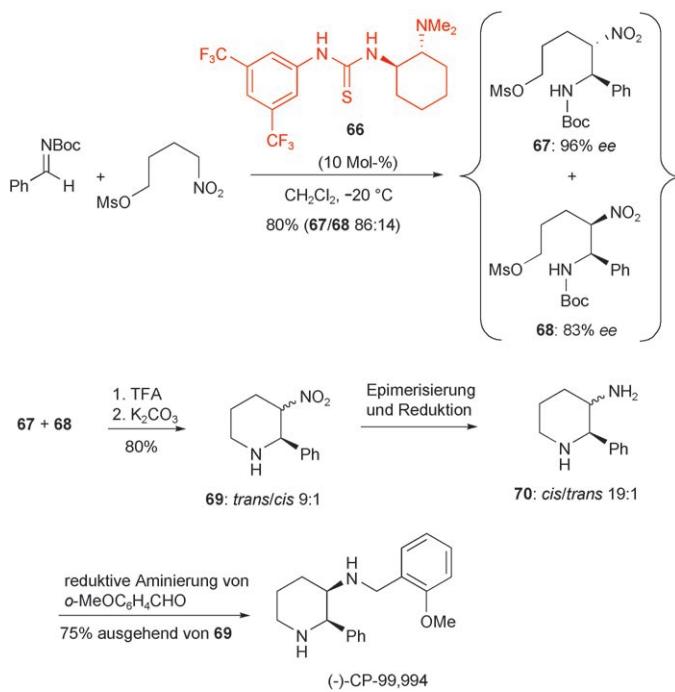
Bisher vernachlässigte Themen im Bereich der organokatalytischen Kohlenhydratchemie sind die Synthesen von Zuckerbausteinen^[38] und biologisch relevanten Glycokonjugaten.^[90] Die organokatalytische α -Aminierung von C-Glycosylmethylaldehyden **62** ist der Schlüsselschritt in einer Synthese von C-Glycosylglycinen.^[91] In diesen nichtnatürlichen α -Aminosäuren ist das Zuckerfragment direkt über eine anomere C-C-Bindung mit der chiralen α -Aminosäuregruppe (Glycineinheit) verknüpft (Schema 41). C-Glycosylamino-



Schema 41. Organokatalytische Synthese von C-Glycosylglycinen.

säuren haben eine große Bedeutung als Bausteine für die cotranslationale Synthese von nichtnatürlichen Glycopeptiden.^[92] Darüber hinaus wurden C-Glycosylglycine zur Herstellung von C-Nucleosid-Antibiotika genutzt,^[93] und sie wirken als Inhibitoren bakterieller Synthetasen.^[94] Die bisher beschriebenen Methoden zur Synthese von C-Glycosylglycinen haben etliche Nachteile, z.B. geringe Stereoselektivität, viele Reaktionsschritte und keine allgemeine Verwendbarkeit.^[92a,95] Die Organokatalyse bietet die Möglichkeit, diese Einschränkungen zu überwinden. Dondoni et al. fanden, dass die prolinkatalysierte α -Aminierung von **62** den α -Hydroxinoalkohol **64** in stereoisomerenreiner Form ergibt (nach Reduktion des intermediären Aldehyds **63**). **64** konnte leicht in die Zielverbindung C-Glycosylglycin (**65**) überführt werden, das die passenden Schutzgruppen für die nachfolgende cotranslationale Insertion in eine Peptidkette trägt (Schema 41).^[91]

Die Organokatalyse spielt auch eine wichtige Rolle bei der Synthese von niedermolekularen Wirkstoffkandidaten. Die Aza-Henry-Reaktion (Nitro-Mannich-Reaktion) wurde von Takemoto und Mitarbeitern^[96] für eine asymmetrische Synthese des chiralen Piperidinderivats CP-99,994 über wenige Stufen genutzt (Schema 42). Bis dahin verwendete



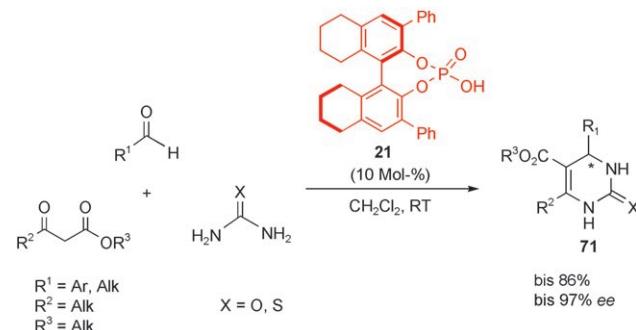
Schema 42. Organokatalytische Synthese von CP-99,994, einem Antagonisten des Neurokinin-1-Rezeptors. Ms = Methansulfonyl.

Synthesen dieses potenteren Antagonisten des Neurokinin-1-Rezeptors beruhten hauptsächlich auf dem Einsatz von Metallkomplexen als Katalysatoren und hatten etliche Nachteile, z.B. geringe Gesamtausbeuten und Enantioselektivitäten oder eine umständliche Reaktionsführung.^[97] Die Syntheseroute von Takemoto et al. hat nur fünf Stufen und erfordert keine Trennung der diastereomeren Intermediate. Als Kata-

lysator wurde der chirale Thioharnstoff **66** verwendet, der sowohl das Nitroalkan als auch das Imin aktiviert. Der Übergangszustand ist relativ komplex und enthält zahlreiche Wasserstoffbrücken. Der difunktionelle Katalysator **66** ist eine elegante Verbesserung des aus einem chiralen Thioharnstoff und einem tertiären Amin bestehenden Katalysatorsystems, das Jacobsen et al. für die Aza-Henry-Reaktion entwickelt hatten.^[53d, 98]

Bei der Synthese von CP-99,994 katalysierte **66** den ersten asymmetrischen C-C-verknüpfenden Schritt (eine Aza-Henry-Reaktion) ohne Verwendung eines externen Amins. Hierbei reagierte das *N*-Boc-geschützte Benzaldimin mit 4-Methoxynitrobutan zum gewünschten *cis*-Diastereoisomer **68**, das zwar nur als Nebenprodukt, dafür aber mit sehr hoher Enantiomerenreinheit erhalten wurde. Die beiden Isomere **67** und **68** wurden im Gemisch zum Piperidin **69** cyclisiert, das als Hauptprodukt natürlich das *trans*-Isomer aufwies. Dieses wurde nahezu vollständig epimerisiert und anschließend zum benötigten *cis*-Aminopiperidin **70** reduziert. Die reduktive Aminierung von **70** mit *o*-Anisaldehyd ergab schließlich die Zielverbindung (–)-CP-99,994 in hoher Reinheit, wie durch Vergleich des optischen Drehwerts mit dem Literaturwert nachgewiesen wurde.

Eine weitere bemerkenswerte Synthese eines interessanten Wirkstoffkandidaten wurde von Gong und Mitarbeitern entwickelt. Die Autoren berichteten über einen hoch enantioselektiven Prozess für die asymmetrische Biginelli-Reaktion mit einer chiralen Phosphorsäure als Organokatalysator.^[99] Die Reaktion umfasste eine säurekatalysierte Dreikomponentenkondensation eines Aldehyds mit einem β -Ketoester und Harnstoff oder Thioharnstoff zur Bildung des chiralen 3,4-Dihydropyrimidin-2-on-Derivats **71** (DHPM, Schema 43). Das DHPM-Gerüst gilt als privilegierte Struktur, die je nach Substitutionsmuster vielfältige pharmakologische Eigenschaften aufweist. Die absolute Konfiguration des C4-Stereozentrums im DHPM-Ring hat einen starken Einfluss auf die biologische Aktivität der Moleküle. Eine ytterbium-katalysierte Biginelli-Synthese von enantiomerenreinen DHPM-Derivaten war bereits bekannt,^[100] dennoch war die Entdeckung einer metallfreien Synthese mit dem chiralen Brønsted-Katalysator **21**, die die Kontamination des Produkts mit Metallspuren vermeidet, ein wichtiger Fortschritt. Der Katalysator ergab gleiche oder gar bessere Umsätze und Stereoselektivitäten als die entsprechenden Lewis-Säure-Katalysatoren, und dies bei gleichem Substratspektrum.^[99]

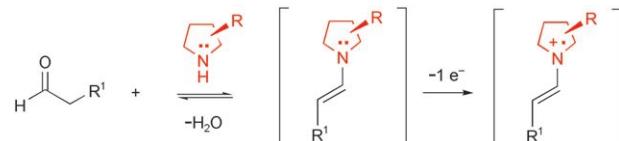


Schema 43. Enantioselektive organokatalytische Biginelli-Dreikomponentenreaktion.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Ohne Zweifel haben sich die Zielsestellungen der asymmetrischen Organokatalyse in den letzten zwei Jahren grundlegend verändert. Nachdem die Anfangsjahre zu einer Vielzahl bemerkenswerter Ergebnisse geführt haben, die es uns heute gestatten, den stereochemischen Verlauf zahlreicher Modellreaktionen zu steuern, geht der aktuelle Trend nun hin zu spezielleren Aufgaben, z.B. der Synthese von komplexen Verbindungen, die durch herkömmliche Methoden nur schwer zugänglich sind. Die Suche nach neuen Organokatalysatoren wird besonders von einem der zentralen Themen der modernen organischen Synthese vorangetrieben: der Erzeugung von neuen Strukturklassen mit vielfältigen chemischen und stereochemischen Eigenschaften. Die Organokatalyse ist für diese Aufgabe gut geeignet, da sie es ermöglicht, einfache Molekülfragmente auf effiziente Weise abzuwandeln. Eine Reihe von organokatalytischen Reaktionen, die mit maßgeschneiderten Katalysatoren ausgeführt werden, zeigt starke Parallelen zu enzymatischen Reaktionen.

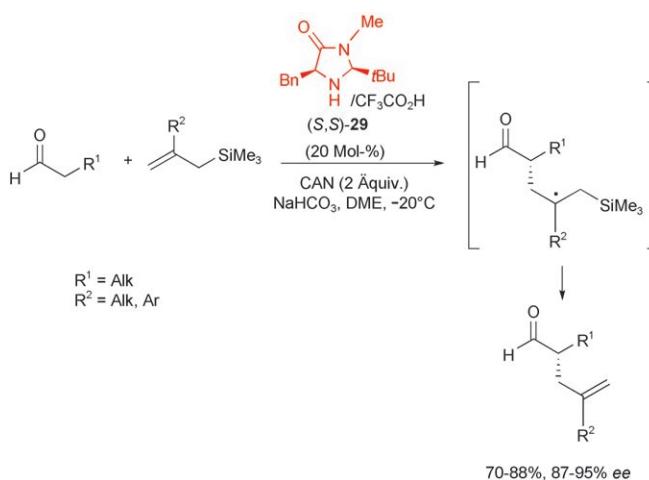
Organokatalytische Verfahren spielen eine immer wichtigere Rolle in der Syntheseplanung; die wachsende Zahl von Anwendungen in der Totalsynthese von Naturstoffen und pharmazeutisch oder biologisch aktiven Verbindungen bestätigt diesen Trend. Die Frage ist nun, ob die Organokatalyse vollständig ausgereift ist und nur noch einiger Verfeinerungen bedarf oder ob sie offen für neue Konzepte ist. In diesem Zusammenhang weisen wir auf den erst jüngst entwickelten radikalchemischen Ansatz hin, der in einem Highlight zusammengefasst wurde.^[101] Dieser als SOMO-Enamin-Aktivierung bezeichnete Ansatz (SOMO = einfach besetztes Molekülorbital) beruht auf der Hypothese, dass die Ein-Elektronenoxidation eines kurzlebigen Enamin-Intermediats zu einer aktivierte SOMO-Spezies mit drei π -Elektronen führt (Schema 44).^[102b] Die Kupplung der kationischen Radikalspezies mit geeigneten π -reichen Nucleophilen könnte zu unzähligen organokatalytischen Umwandlungen führen, die mit gewöhnlichen Iminium- oder Enamin-Katalysen schwierig oder undurchführbar wären.



Schema 44. SOMO-Katalyse durch Einelektronenoxidation eines kurzlebigen Enamin-Intermediats.

Begründet wurde das Gebiet der organokatalytischen enantioselektiven SOMO-Aktivierung durch MacMillan^[102] sowie Sibi^[103] et al. Dichtefunktionalrechnungen zufolge ist das MacMillansche Imidazolidinon **29** ein geeigneter Katalysator für die Erzeugung von SOMO-aktivierte Kationen. Darüber hinaus wurde gemutmaßt, dass die enantiodifferenzierte Struktur dieses Kations zu enantioselektiven Additions führt.^[102a] MacMillan und Mitarbeiter beschrieben die α-

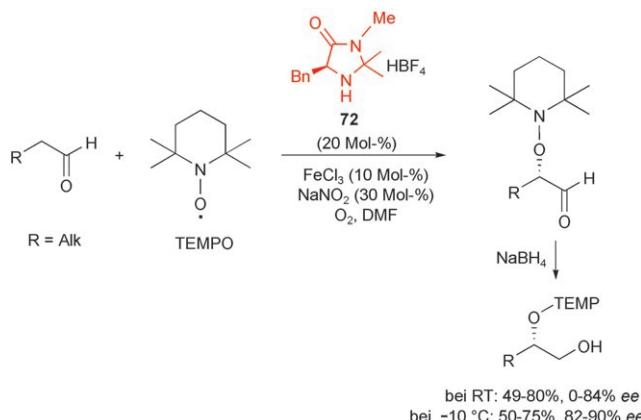
Allylierung von Aldehyden durch einen katalytischen enantioselektiven zweifachen Oxidationsprozess (Schema 45). Der erste Oxidationsschritt, der mit Cerammoniumnitrat (CAN) ausgeführt wurde, dient zur Erzeugung des aktivier-



Schema 45. Enantioselektive α -Allylierung von Aldehyden durch SOMO-Katalyse. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

ten SOMO-Enamins (eines Radikalkations). Dieses reagierte mit dem Allylsilan, einem π -reichen Olefin, zu einem neutralen Radikaladdukt, aus dem im zweiten oxidativen Schritt erneut mit CAN die TMS-Gruppe abgespalten wurde. Insgesamt lieferte die Reaktion einen α -Allylaldehyd (Schema 45).^[102a] Nach der gleichen Methode wurde die α -Enolisierung von Aldehyden mit Enolsilanen als π -reichen Nucleophilen ausgeführt. Als Produkt wurde in diesem Fall ein γ -Ketoaldehyd erhalten.^[102b]

Während der MacMillansche Ansatz die Bildung einer C-C-Bindung einschließt, entwickelten Sibi und Hasegawa eine organokatalytische radikalvermittelte C-O-Kupplung.^[103] Die Autoren berichteten über die Synthese von α -Aminoxyaldehyden,^[104] einer Klasse von Verbindungen, die auch ausgehend von Nitrosobenzol als aminoxylierendem Reagens und Prolin als Organokatalysator zugänglich sind.^[105] Beim



Schema 46. Enantioselektive α -Aminoxylierung von Aldehyden durch SOMO-Katalyse.

Ansatz von Sibi und Hasegawa wurde das SOMO-Enaminradikal, das mithilfe von katalytischem FeCl_3 (Einelektronentransferreagens) und NaNO_2/O_2 (Cooxidans) erzeugt wurde, in Gegenwart des MacMillanschen Oxazolidinon-Organokatalysators **72** mit einem vorab gebildeten, stabilen Aminoxyradikal wie 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl (freies Radikal; TEMPO) umgesetzt (Schema 46). Die Reaktion führte in situ zu den α -aminoxylierten Aldehyden, die anschließend zu den primären Alkoholen reduziert wurden.

Die SOMO-Aktivierung ist eine neue, vielversprechende Strategie innerhalb der Organokatalyse, die angesichts der Vielzahl von katalytischen und asymmetrischen Varianten radikalischer C-X-Verknüpfungen ($X = \text{C}, \text{O}, \text{N}, \text{S}, \text{Halogen}$) ein großes Potenzial für die organische Synthese hat.

Wir danken der Universität von Ferrara für finanzielle Unterstützung sowie Prof. C. F. Barbas III und Prof. K. N. Houk für das Lesen des englischen Manuskripts.

Eingegangen am 10. Oktober 2007
 Online veröffentlicht am 17. April 2008

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, DE 2102623, **1971**; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [2] a) U. Deer, G. Sauer, R. Wiechert, DE 2014757, **1971**; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.
- [3] Sonderhefte zur asymmetrischen Organokatalyse: a) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487–621 (Hrsg.: K. N. Houk, B. List); b) *Tetrahedron* **2006**, *62*, 255–502 (Hrsg.: P. Kocovsky, A. V. Malkov); c) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5883 (Hrsg.: B. List).
- [4] Bücher: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [5] Übersichtsartikel: 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) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; e) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; f) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; g) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; h) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367–1390; i) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; j) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; k) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; l) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815; m) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; n) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; o) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.
- [6] Die meisten Katalysatoren sind Prolinderivate, in denen eine Protonendonatorgruppe, z. B. Tetrazol oder Amid, die Carbonsäuregruppe des Prolin ersetzte. Andere synthetische Katalysatoren sind chirale cyclische Iminiumsalze (MacMillan-Katalysatoren), Thioharnstoffderivate mit chiralen Substituenten und Binaphthylphosphorsäuren. Cinchona-Alkaloide und N-heterocyclische Carbene (NHCs) sind weitere Klassen leis-

- tungsfähiger Organokatalysatoren. Neuere Übersichten zur Organokatalyse mit natürlichen und synthetischen Katalysatoren: a) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596–5605; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; d) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658–7666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504.
- [7] 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, New York, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [8] a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [9] a) Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824–3831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3765; b) R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759; c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [10] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- [11] a) A. Córdova, I. Ibrahem, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772–4784, zit. Lit.; b) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7190–7194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028–7032; c) A. Córdova, M. Engqvist, I. Ibrahem, J. Casas, H. Sundén, *Chem. Commun.* **2005**, 2047–2049; d) J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2004**, 1540–1541; e) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [12] L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gerke, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [13] a) T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954; b) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444; c) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591–9595; d) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237; e) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1910–1914; f) D. B. Ramachary, K. Anebousely, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838–5849.
- [14] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037; b) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053; c) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- [15] S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986–14991.
- [16] B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2217–2220.
- [17] D. Enders, M. R. M. Huettl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [18] A. Carbone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101–1104.
- [19] Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5010–5013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922–4925.
- [20] D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Rumsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467–469.
- [21] D. Enders, A. A. Narine, T. R. Benninghaus, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 1667–1670.
- [22] J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498–7499.
- [23] D. B. Ramachary, M. Kishor, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5056–5068.
- [24] J. L. Vicario, S. Reboreda, D. Badía, L. Carretero, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5260–5262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168–5170.
- [25] a) B. Rodríguez, A. Bruckmann, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4710–4722; b) B. Rodríguez, T. Rantanen, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7078–7080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924–6926.
- [26] 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. Weitere Beispiele von funktionalisierten chiralen ionischen Flüssigkeiten als Organokatalysatoren: a) S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1923–1930; b) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Haedley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737–739.
- [27] a) D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3872–3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798–3800; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8281–8282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104; c) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8278–8280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100–8102.
- [28] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735.
- [29] a) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5653–5655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527–5529; b) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urashima, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961.
- [30] D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653–4655.
- [31] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; b) C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3062.
- [32] Eine Auswahl: a) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Tatsunobu, M. Shoji, *Chem. Commun.* **2007**, 957–959; b) X.-H. Chen, S.-W. Luo, Z. Tang, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 689–701; c) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1247–1250; d) D. Gryko, W. J. Saletra, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148–2153; e) Y.-C. Teo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1155–1158; f) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593–2595; g) C. Wang, Y. Jiang, X.-X. Zhang, Y. Huang, B.-G. Li, G.-L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281–4285; h) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812–816.
- [33] S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Commun.* **2007**, 2524–2526.
- [34] B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4145–4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077–4079.
- [35] B. Rodriguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888–2891.
- [36] S. Mosse, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3577–3580.
- [37] M. Hosseini, N. Stiasmi, V. Barbieri, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1417–1424.
- [38] A. Massi, A. Nuzzi, A. Dondoni, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10279–10282.
- [39] a) W. Notz, F. Tanaka, S.-I. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thyumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634, zit. Lit.; b) A. Córdova, S.-I. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867; c) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.

- [40] T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408–16409. Pyrrolidinkatalysierte *anti*-Mannich-Reaktionen von nichtmodifizierten Aldehyden und α -Iminoglyoxylaten mit niedrigen Stereoselektivitäten wurden erstmals von Barbas und Mitarbeitern ausgeführt und später von Jørgensen und Mitarbeitern deutlich verbessert: a) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749–7752; b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.
- [41] T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3115–3117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055–3057.
- [42] S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041.
- [43] H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630–9631.
- [44] S. S. V. Ramasastri, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288–289.
- [45] T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768–2779.
- [46] L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018–1020.
- [47] Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791.
- [48] I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6890–6892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722–6724.
- [49] Ausgewählte Arbeiten: a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; c) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; d) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575; e) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799; f) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2204–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154; g) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755; h) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2474–2477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420–2423; i) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541–3544; j) A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3949–3952; k) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1367–1369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343–1345; l) E. Reyes, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6605–6609; m) W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5077–5079.
- [50] a) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074–3075; b) T. Kano, Y. Yamaguchi, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1768–1770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738–1740; c) S. S. V. Ramasastri, K. Albertshofer, N. Utsumi, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5668–5671; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572–5575; d) N. Utsumi, M. Imai, F. Tanaka, S. S. V. Ramasastri, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445–3448; e) M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258–7259.
- [51] Ausgewählte Arbeiten: a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673; b) B. Vakulya, S. Varga, A. Czampai, T. Sóos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969; c) A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleeman, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898–1900; d) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964–8965.
- [52] a) S. Wei, D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Catal. Today* **2007**, *121*, 151–157, zit. Lit.; b) Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21–24;
- [53] a) T.-Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319–327, zit. Lit.; b) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652–12653; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- [54] a) S. C. Pan, B. List, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1149–1151, zit. Lit.; b) A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 817–821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807–811; c) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. J. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704.
- [55] a) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett* **2006**, 761–765; b) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578–583.
- [56] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312–2315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257.
- [57] Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329.
- [58] a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371; b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173; c) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194; d) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [59] a) S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442–7443; b) R. Dodd, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4911–4914.
- [60] Übersichtsartikel: O. I. Kolodiaznyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3295–3340.
- [61] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [62] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [63] S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074–13075.
- [64] G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830–5831.
- [65] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143–2146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097–2100.
- [66] Übersichten zur Nazarov-Cyclisierung: a) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193–2206; b) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479–6517.
- [67] a) G. Liang, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544–9545; b) G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931–4934; c) V. K. Aggarwal, A. J. Belfield, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075–5078.
- [68] a) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4941–4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793–4795; b) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575–4577.
- [69] N. J. A. Martin, L. Ozores, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8976–8977.
- [70] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316; c) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281; d) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870; e) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1336–1338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281.

- Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014; f) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965; g) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102–4103; h) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
- [71] a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82; b) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311–2326; c) Übersichtsartikel: D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223–243.
- [72] G. Luppi, M. Monari, R. J. Correa, F. de A. Violante, A. C. Pinto, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, S. J. Garden, C. Tomasin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017–12024.
- [73] Y. Kamano, H. Zhang, Y. Ichihara, H. Kizu, K. Komiyama, G. R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783–2784.
- [74] G. Luppi, P. G. Cozzi, M. Monari, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Tomasin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418–7421.
- [75] T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyachi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1533–1535.
- [76] A. Deiters, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3243–3245, zit. Lit.
- [77] A. S. Paraskar, A. Sudulai, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5756–5762.
- [78] K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4792–4795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4708–4711.
- [79] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6829–6832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vigonola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110.
- [80] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195.
- [81] R. M. de Figueiredo, R. Berner, J. Julis, T. Liu, D. Türp, M. Christmann, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 640–642.
- [82] Y. Yoshitomi, K. Makino, Y. Hamada, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2457–2460.
- [83] *Essential of Glycobiology* (Hrsg.: A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart, J. Marth), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, **1999**.
- [84] *Carbohydrate-based Drug Discovery, Vol. 1 und 5* (Hrsg.: C.-H. Wong), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [85] a) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212; b) C. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329–337.
- [86] a) J. T. Suri, D. B. Ramachari, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383–1385; b) J. T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822–3828.
- [87] a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363–3367; b) I. Ibrahim, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211–222. Synthese von Polyketidzuckern: Lit. [49j,k] und: G.-L. Zhao, W.-W. Liao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4929–4932.
- [88] U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2224–2226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2186–2188.
- [89] C. Grondal, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694–702. Synthese von Vorstufen der Ulosonsäure: D. Enders, T. Gaspari, *Chem. Commun.* **2007**, 88–90.
- [90] Organokatalytische Synthese von Phytosphingosinen: D. Enders, J. Paleček, C. Grondal, *Chem. Commun.* **2006**, 655–657.
- [91] A. Dondoni, A. Massi, A. Nuzzi, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [92] a) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395–4421; b) eine Zusammenfassung neuerer Literatur (2000–2005): A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7110–7125.
- [93] a) K. Bischofberger, R. H. Hall, A. Jordaan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 806–807; b) R. H. Hall, K. Bischofberger, S. J. Eitelman, A. Jordaan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 743–753; c) D. Zhang, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 755–759.
- [94] R. L. Jarvest, J. M. Berge, P. Brown, D. W. Hamprecht, D. J. McNair, L. Mensah, P. J. O'Hanlon, A. J. Pope, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 715–718.
- [95] Lit. [92a] enthält einen kritischen Überblick zu diesem Thema; siehe auch: A. Dondoni, A. Massi, A. Nuzzi, *Synlett* **2007**, 303–307.
- [96] X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466–476.
- [97] Beiträge hierzu sind in Lit. [96] aufgeführt.
- [98] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470–472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.
- [99] X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803.
- [100] Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386–16387.
- [101] S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7500–7503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356–7359.
- [102] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585; b) H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
- [103] M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125.
- [104] Wir stellen fest, dass der Begriff α -Oxyaminierung, den Sibi (Lit. [103]) und Jørgensen (Lit. [101]) zur Beschreibung dieser C-O-Verknüpfung verwenden, nicht richtig ist. Es handelt sich vielmehr um eine α -Aminoxylierung, wie in mehreren früheren Veröffentlichungen beschrieben wurde. Siehe z. B.: a) Lit. [5g]; b) T. Kano, M. Ueda, J. Takai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6046–6047; c) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912–13913; d) D. Font, A. Bastero, S. Sayalero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1943–1946.
- [105] a) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293–8296; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; c) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250.