

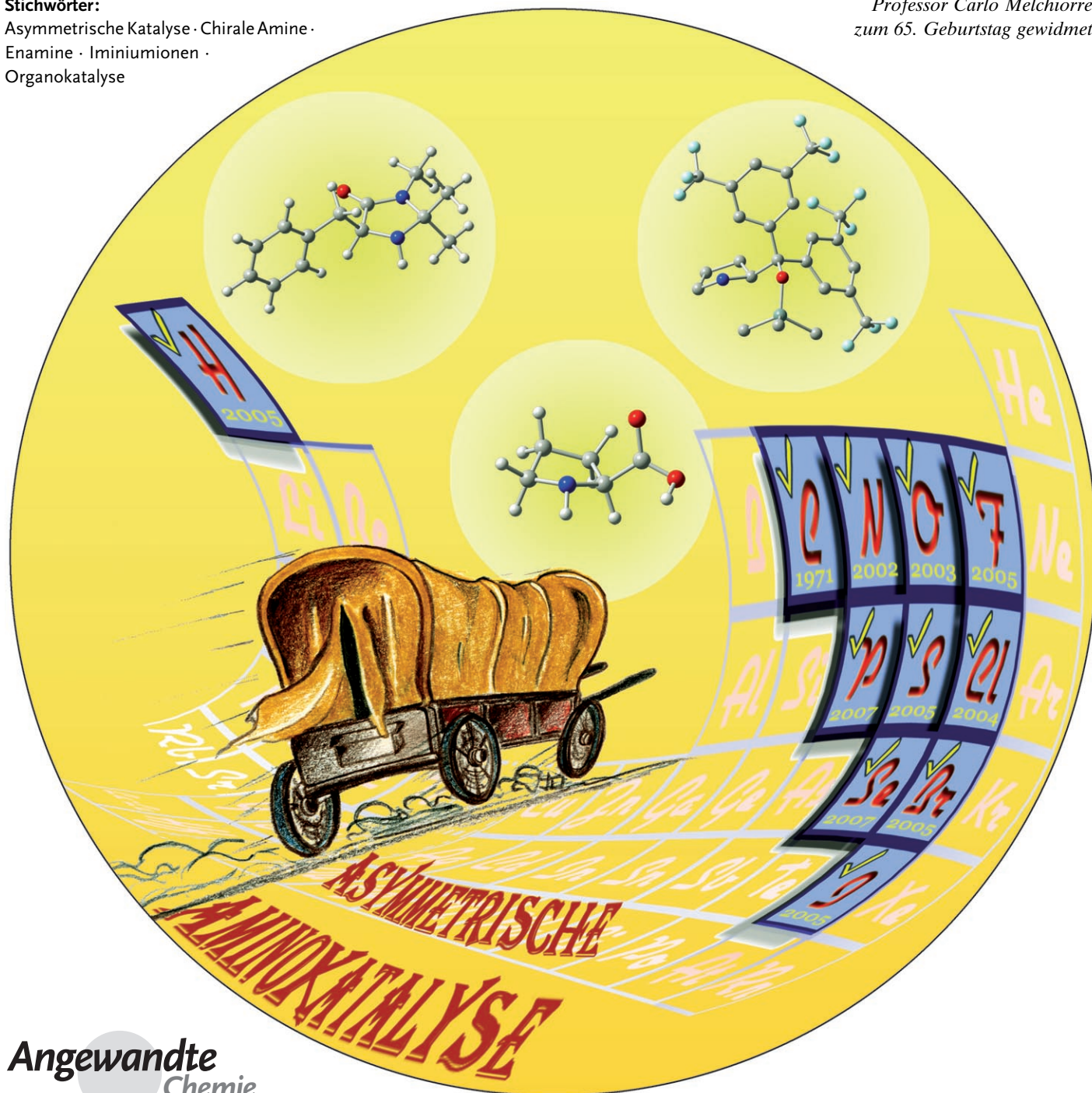
Die asymmetrische Aminokatalyse – Goldrausch in der organischen Chemie

Paolo Melchiorre, Mauro Marigo,* Armando Carlone und Giuseppe Bartoli*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Chirale Amine · Enamine · Iminiumionen · Organokatalyse

*Professor Carlo Melchiorre
zum 65. Geburtstag gewidmet*



Die Katalyse mit chiralen sekundären Aminen (asymmetrische Aminokatalyse) ist ein leistungsfähiges Verfahren zur chemo- und enantioselektiven Funktionalisierung von Carbonylverbindungen. Allein in den letzten acht Jahren wuchs dieses Feld zu einem eigenständigen Teilgebiet der Synthesechemie heran, dessen Ziel es sein muss, jede beliebige chirale Verbindung effizient, rasch und stereoselektiv herzustellen. Möglich wurde dieser Fortschritt durch hochqualifizierte Forschung und einen eindrucksvollen wissenschaftlichen Wettbewerb. Dieser Aufsatz beschreibt den „Goldrausch der asymmetrischen Aminokatalyse“ und weist auf die Meilensteine dieser Entwicklung hin. Wie auf allen Wissenschaftsgebieten gilt letztlich: Der Fortschritt hängt vom Menschen ab.

1. Einleitung

Die asymmetrische Organokatalyse gilt heutzutage als effiziente und nachhaltige Strategie, um chirale Verbindungen stereoselektiv zu gewinnen.^[1] Die Verwendung rein organischer Verbindungen als chirale Katalysatoren ergänzt die länger bekannten Ansätze zur asymmetrischen Katalyse, die auf metallorganischen und biologischen Verfahren fußen. Somit kommt man dem Ziel näher, jedes chirale Molekülgerüst effizient, rasch und stereoselektiv aufbauen zu können. Die asymmetrische Organokatalyse bietet Alternativen zur Substrataktivierung in metallkatalysierten Verfahren, sodass orthogonale und ergänzende Selektivitäten möglich werden. Zudem haben asymmetrische organokatalytische Transformationen einige interessante Vorteile: Im Allgemeinen sind die metallfreien organischen Katalysatoren nicht toxisch, einfach zugänglich und stabil. Daher können die meisten Reaktionen auch in wasserhaltigen Lösungsmitteln an der Luft ausgeführt werden, was die Handhabung vereinfacht und die Reproduktion der Ergebnisse erleichtert.

Die asymmetrische Organokatalyse beeindruckt durch ihre Nützlichkeit für die Synthese und weil sie in einer sehr kurzen Zeitspanne – von 2000 bis heute – eine vorherrschende Rolle übernommen hat. Zwar war schon vor langer Zeit bekannt, dass niedermolekulare chirale organische Verbindungen stereoselektive Reaktionen vermitteln können. Jedoch mussten erst zwei bahnbrechende Arbeiten von List, Lerner und Barbas^[2] sowie MacMillan und Mitarbeitern^[3] zur Katalyse mit chiralen sekundären Aminen erscheinen, bis das Potenzial dieses Ansatzes allgemein anerkannt wurde. Auf die beiden Publikationen folgten zahlreiche hochqualitative Arbeiten zur Katalyse mit chiralen sekundären Aminen (asymmetrische Aminokatalyse).^[4] Sehr bald schon mündete dieser Wettstreit in mehreren Konzepten zur organokatalytischen Aktivierung,^[5–7] und der „Goldrausch der asymmetrischen Aminokatalyse“ nahm seinen Anfang.

„The California Gold Rush (1848–1855) began on January 24, 1848, when gold was discovered at Sutter's Mill. As news of the discovery spread, some 300 000 people came to California from the rest of the United States and abroad. While most of the newly-arrived were Americans, the Gold Rush also attracted tens of thousands from Latin America, Europe, Australia, and Asia.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6233
2. Aktivierungsmodi bei der Aminokatalyse	6234
3. Die Prolinkatalyse	6235
4. Die Iminiumkatalyse	6241
5. Jenseits von Prolin	6243
6. Aminokatalysierte Dominoreaktionen	6248
7. Neue Richtungen	6253
8. Zusammenfassung und Ausblick	6259

At first, the prospectors retrieved the gold from streams and riverbeds using simple techniques, such as panning, and later developed more sophisticated methods of gold recovery that were adopted around the world.“

Dieses Exzerpt^[8] über den Kalifornischen Goldrausch trifft genauso gut auf die Entwicklung der asymmetrischen Aminokatalyse zu. Der „Goldrausch der asymmetrischen Aminokatalyse“ ging von einigen wenigen Forschungsgruppen aus, und mittlerweile beschäftigen sich Tausende von Forschern aus dem akademischen Bereich und der chemischen Industrie mit diesem Gebiet. Die neuen Ideen und kreativen Ansätze konnten also frei kursieren, was das Qualitätsniveau hoch heraufgeschraubt hat.

Hier wollen wir nicht sämtliche Katalysatoren und Reaktionen auflisten, sondern die Entwicklung der letzten acht Jahre betrachten und die wichtigsten Ideen, Probleme und Schlüsselreaktionen aufzeigen. Bemerkenswerterweise wurde immer dann eine neue bahnbrechende Reaktion entdeckt, wenn der Innovationsfluss der asymmetrischen Aminokatalyse ins Stocken geraten war. Verschiedene Forschungsgruppen entwickelten unabhängig voneinander (und nahezu gleichzeitig) interessante Konzepte. Dadurch entstand ein wissenschaftlicher Wettstreit, der die Forschung zur asymmetrischen Aminokatalyse auf sein heutiges herausragendes Niveau gehoben hat, und es wurden neue Synthese-

[*] Dr. P. Melchiorre, A. Carlone, Prof. G. Bartoli
Department of Organic Chemistry „A. Mangini“
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna
Viale Risorgimento 4, 40136 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 051-209-3654
E-Mail: p.melchiorre@unibo.it
Dr. M. Marigo
Nuevolution A/S
Rønnegade 8, 2100 Kopenhagen (Dänemark)
E-Mail: marigoma@libero.it

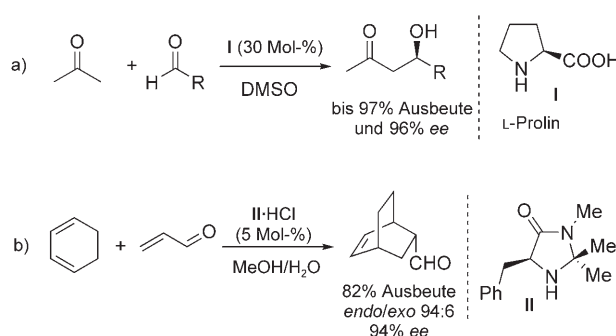
routen erschlossen, die noch wenige Jahre zuvor undenkbar schienen. Dieser „Goldtausch der Aminokatalyse“ rückt außerdem einen wichtigen Aspekt der Wissenschaft ins rechte Licht: Fortschritt hängt vom Einsatz des Menschen ab.

Zweifellos wird es schon in naher Zukunft weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Aminokatalyse geben. Wir werden diese Perspektiven diskutieren und verschiedene aktuelle Forschungsschienen vorstellen, zum Beispiel die Dienamin-Aktivierung und die SOMO-Katalyse unter Beteiligung von einfach besetzten Molekülorbitalen.

2. Aktivierungsmodi bei der Aminokatalyse

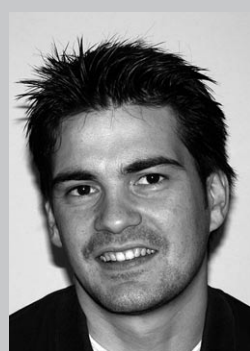
Im Jahr 2000 wurde in zwei bahnbrechenden Veröffentlichungen die Verwendung cyclischer chiraler sekundärer Amine als effiziente Katalysatoren für asymmetrische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen beschrieben. List, Lerner und Barbas berichteten, dass katalytische Mengen der proteinogenen Aminosäure L-Prolin (**I**) die enantioselektive direkte Aldolreaktion zwischen nichtmodifizierten Ketonen wie Aceton und zahlreichen Aldehyden fördern (Schema 1a).^[2] Schon bald nach dieser Publikation beschrieb die Arbeitsgruppe von MacMillan die erste aminokatalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktion und demonstrierte damit die effiziente Aktivierung α,β -ungesättigter Aldehyde durch den neu konzipierten Imidazolidinon-Katalysator **II** (Schema 1b).^[3]

Die Forscher offerierten dabei nicht nur katalytische asymmetrische Alternativen für zwei wichtige C-C-Kuppelungsreaktionen, sondern sie führten zwei neuartige organokatalytische Aktivierungsmodi für Carbonylverbindungen ein



Schema 1. a) Die prolinskatalysierte intermolekulare Aldolreaktion zwischen Aceton als Donor und Aldehyden als Akzeptoren. b) Durch das Imidazolidinon **II** katalysierte asymmetrische Diels-Alder-Reaktion.

und legten somit den Grundstein für die asymmetrische Aminokatalyse. Beide Aktivierungsmodi fußen auf einer aktiven kovalenten Zwischenverbindung, die durch Kondensation eines chiralen cyclischenamins mit einer Carbonylgruppe entsteht. Das Prinzip dieser aminokatalytischen Aktivierung ist das gleiche wie bei der Aktivierung von Carbonylverbindungen durch Lewis-Säuren, die seinerzeit in der enantioselektiven Katalyse schon gut etabliert war. Hierbei nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit zu, wenn eine Lewis-Säure reversibel an isolierte oder konjugierte π -Systeme bindet, sodass es zu einer Verschiebung von Elektronendichte hin zum positiv geladenen Metallzentrum kommt (Schema 2). Die reversible Kondensation eines chiralen sekundärenamins an eine Carbonylverbindung unter Bildung eines positiv geladenen Iminiumions ahmt nun die elektronischen Verhältnisse an den π -Orbitalen bei der Lewis-Säure-Kata-



Paolo Melchiorre wurde 1973 in Camerino (Italien) geboren. Er promovierte in Chemie an der Universität Bologna unter Anleitung von Prof. Achille Umani-Ronchi (2003). Nach einem Forschungsaufenthalt bei Prof. Karl Anker Jørgensen am Center for Catalysis der Universität Aarhus (Dänemark) wechselte er in die Gruppe von Prof. Giuseppe Bartoli an der Universität Bologna. Dort hat er derzeit die Position als Assistant Professor inne. Er ist Träger der „G. Ciamician“-Medaille der Italienischen Chemischen Gesellschaft (2007). Sein wissenschaftliches

Interesse liegt auf neuen asymmetrischen organokatalytischen Prozessen und deren Mechanismen.



Armando Carlone wurde 1979 in Campobasso (Italien) geboren. Er studierte 2000 ein Jahr an der Universität Utrecht (Niederlande), wo er an Kolloiden arbeitete. 2003 befasste er sich an der Universität Paris VI-Jussieu (Frankreich) mit Metallorganik; im selben Jahr schloss er seinen MSc in industrieller Chemie in Bologna unter Prof. Alfredo Ricci ab. 2005 begann er dann an der Universität Bologna seine Doktorarbeit über asymmetrische Organokatalyse unter Anleitung von Prof. Giuseppe Bartoli und Dr. Paolo Melchiorre. Ein neunmonatiger Forschungs-

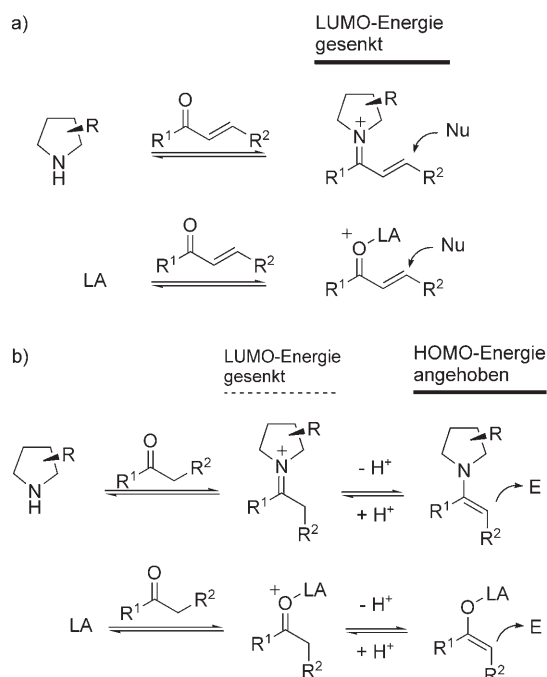
aufenthalt führte ihn 2006 in die Gruppe von Prof. Karl Anker Jørgensen nach Aarhus (Dänemark).



Mauro Marigo wurde 1975 in Sacile (Italien) geboren. Er schloss sein Studium 2001 an der Universität Triest unter Dr. Erica Farnetti mit dem MSc ab. Im Jahr 2001 ging er an die Universität Aarhus (Dänemark), wo er 2005 bei Prof. Karl Anker Jørgensen promovierte. Er war von 2004 bis 2006 auf dem Gebiet der Organokatalyse aktiv. Derzeit erforscht er Arzneimittel bei der Firma Nuevolution A/S (Kopenhagen, Dänemark).



Giuseppe Bartoli erhielt 1967 seinen Abschluss in industrieller Chemie von der Universität Bologna (Italien). Ab 1968 war er Assistant Professor für organische Chemie an der Universität Bari, als Associate Professor ging er anschließend an die Universität Bologna, und 1986 wurde er Full Professor an der Universität Camerino. 1993 kehrte er an die Universität Bologna zurück, wo er derzeit Professor für organische Chemie ist. 2001 bis 2007 war er Direktor der Abteilung für organische Chemie „A. Mangini“.



Schema 2. Die Aktivierung von Carbonylverbindungen durch Lewis-Säuren LA im Vergleich mit der aminokatalytischen Aktivierung. E = Elektrophil, Nu = Nucleophil.

lyse nach. Dabei wird die Energie des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) effektiv herabgesetzt. Im Fall von konjugierten π -Systemen erleichtert die durch das Iminium-Intermediat hervorgerufene Elektronenverschiebung nucleophile Additionen, darunter auch konjugierte Additionen und pericyclische Reaktionen (LUMO-Aktivierung). Wenn dagegen isolierte π -Systeme vorliegen, erhöht die LUMO-Absenkung die Acidität des α -Protons. Dies führt zu einer raschen Deprotonierung und zur Bildung eines Enamins als nucleophiles Enolat-Equivalent (HOMO-Aktivierung). Auch hier ahmt die Aminokatalyse den Mechanismus von Lewis-Säuren nach: Durch Anheben der Energie des höchsten besetzten Molekülorbitals (HOMO) werden aus Carbonylverbindungen aktivierte Nucleophile erzeugt.

Das Potenzial der asymmetrischen Aminokatalyse zur hoch enantioselektiven Funktionalisierung von Carbonylverbindungen wurde rasch erkannt, und auf diesem Gebiet entwickelte sich schnell ein massiver Konkurrenzkampf.

Mithilfe der Aktivierung durch HOMO-Anhebung (Enaminokatalyse)^[9] gelangen zahlreiche α -Funktionalisierungen von Aldehyden und Ketonen mit Kohlenstoff- oder Heteroatomelektrophilen.^[10] Der Ansatz der LUMO-Absenkung (Iminiumkatalyse)^[9] ermöglichte dagegen die asymmetrische Einführung von Nucleophilen in der β -Position von ungesättigten Aldehyden und Ketonen (Abbildung 1).^[11] Kürzlich kamen zwei weitere Methoden zur enantioselektiven Funktionalisierung von Carbonylverbindungen hinzu: Die Dienamin-Katalyse entspricht einer γ -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden und beruht auf der Reaktion eines elektronenreichen Dienamin-Intermediats mit einem elektrophilen Dienophil.^[12] Eine vierte aminokatalytische Reaktion sieht die Bildung einer aktivierten Enamin-Zwischen-

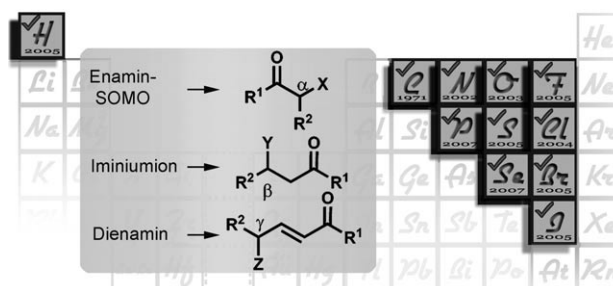


Abbildung 1. Reaktionswege durch asymmetrische Aminokatalyse.

verbindung mit einem ungepaarten Elektron vor (SOMO-Katalyse).^[13] All diese Strategien ermöglichten es, sämtliche nicht inerten „Nichtmetalle“ stereoselektiv in Carbonylverbindungen einzuführen. Mittlerweile hat sich die Aminokatalyse in der asymmetrischen Synthese als ein zuverlässiges Verfahren etabliert.

3. Die Prolinkatalyse

„... quegli che pigliavano per altore altro che la natura, maestra de' maestri, s'affaticavano invano ...“

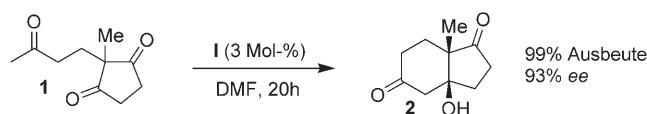
Leonardo da Vinci (1500)^[14]

Seit Jahrtausenden diente die Natur den Wissenschaftlern als Inspirationsquelle. Naturstoffe bieten Chemikern eine unermessliche Fülle an komplexen und stereochemisch definierten Architekturen. Auch auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese können wir noch von der Natur lernen: Die Enzymkatalyse vermittelt stereoselektive Prozesse mit extrem hoher Genauigkeit.

In der Prolinkatalyse^[15] imitiert eine einfache natürliche Aminosäure effizient das Konzept der Enzymkatalyse. Die umfangreiche Erforschung der Prolinkatalyse führte zu derart beeindruckenden Ergebnissen, dass Prolin nun als das „einfachste Enzym“ gilt.^[16]

3.1. Von der Natur lernen

List, Lerner und Barbas^[2] etablierten Prolin als effizienten Katalysator für die asymmetrische intermolekulare Aldolreaktion (Schema 1 a) und lieferten damit ein Musterbeispiel für die asymmetrische Katalyse über Enamine. Ihre Entdeckung beruhte auf zwei grundlegenden Beobachtungen aus der organischen Chemie einerseits und der Biochemie andererseits.^[48] Hajos, Parrish, Eder, Sauer und Wiechert zeigten zunächst in den frühen 1970er Jahren anhand der prolinkatalysierten intramolekularen Aldolcyclisierung von Triketon **1**^[17] (Schema 3), dass ein einfacher chiraler Naturstoff eine



Schema 3. Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.^[17]

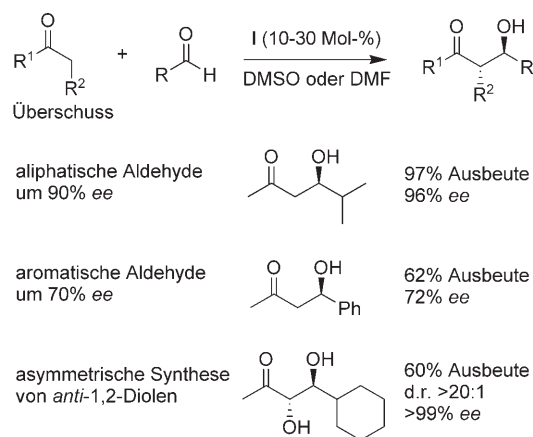
grundlegende chemische Umwandlung enantioselektiv katalysieren kann. Hajos und Parrish interpretierten ihre Ergebnisse als „ein vereinfachtes Modell eines biologischen Systems, in dem (*S*)-Prolin die Rolle des Enzyms übernimmt.“^[17d] Sie postulierten zwei mögliche Mechanismen; in einem übernahm ein mutmaßliches Enamin-Intermediat die Rolle eines nucleophilen Reaktionspartners.^[18] Allerdings unterschätzte die Fachwelt 30 Jahre lang das große Potenzial dieser Entdeckung.

Die zweite Untersuchungsreihe datiert in den späten 1990er Jahren, als die Forschungsgruppe um Lerner und Barbas sich mit der Entwicklung von Katalysatoren aus Aldolase-Antikörpern beschäftigte. Diese Antikörper katalysieren intermolekulare Aldolreaktionen nach einem chemischen Mechanismus, der dem natürlichen Mechanismus der Aldolase-Enzyme vom Typ I entspricht,^[19] nämlich durch direkte Aldolisierung von zwei nichtmodifizierten Carbonylverbindungen über ein Enamin.^[20] Mit diesen Arbeiten sollten der Substratbereich und die Vielseitigkeit von Aldolase-Enzymen ausgebaut werden, deren außergewöhnliche Katalysatoreffizienz jedoch erhalten bleiben. Im Verlauf der Studien stellte sich dann heraus, dass der Aldolase-Antikörper 38C2 enantiodifferenzierende Aldol-Cyclodehydratisierungen wie die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion effektiv katalysiert.^[21]

Die Ergebnisse beleuchten besonders die enge mechanistische Analogie zwischen durch Prolin und durch Enzyme katalysierten Aldolreaktionen. Weil beide Strategien auf der Aktivierung als Enamin beruhen, sollte Prolin auch als Katalysator für die direkte intermolekulare asymmetrische Aldolisierung von nichtmodifizierten Carbonylverbindungen – der eigentlichen Aldolasereaktion – infrage kommen.

3.2. Mechanismus der prolinskatalysierten Aldolisierung

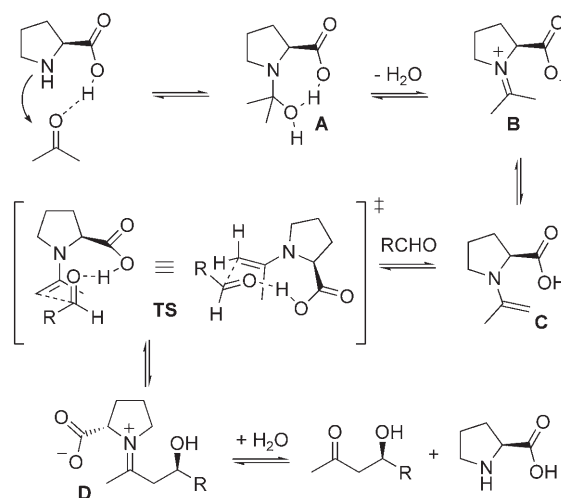
Die prolinskatalysierte intermolekulare asymmetrische Aldolreaktion wurde erfolgreich auf verschiedene Arten von Ketondonoren ausgeweitet, auch auf cyclische Substrate (Schema 4).^[22]



Schema 4. Die prolinskatalysierte intermolekulare Aldolreaktion von nichtmodifizierten Ketonen mit Aldehyden.

Mit einem Überschuss an Ketonkomponente wurden die Produkte gekreuzter Aldolreaktionen mit guter Ausbeute und hohem Enantiomerenüberschuss (*ee*) erhalten. Dabei kommt es auf die Art des Substituenten am Aldehyd an: Aromatische Aldehyde ergaben um 70% *ee*, Substrate mit verzweigten Substituenten erreichten über 90% *ee*. Im Hinblick auf die ersten Versuche mit den Aldolase-Antikörpern^[21b] und die mechanistischen Parallelen zu Prolin wurde als nächstes untersucht, inwieweit sich Hydroxyacetone als Donor für die hoch diastereo- und enantioselektive prolinskatalysierte Addition an Aldehyde eignet.^[22b,c] Durch dieses leistungsfähige Verfahren wurden *anti*-1,2-Diole hergestellt, was die Sharpless-*syn*-Dihydroxylierung beim Aufbau dieser wichtigen Synthesebausteine ergänzt.

Mechanistisch verläuft die prolinskatalysierte intermolekulare Aldolreaktion von Aceton und verschiedenen Aldehyden über eine Enamin-Zwischenstufe^[22b,c] (Schema 5). Die



Schema 5. Mechanismvorschlag für die direkte asymmetrische intermolekulare Aldolisierung von Aceton. Der Übergangszustand enthält nur ein Prolinmolekül.

hohe Reaktivität und Selektivität der Prolinkatalyse werden durch einen synergetischen Effekt beider funktioneller Gruppen der Aminosäure erreicht. Zunächst kondensiert Prolin über das nucleophile Stickstoffatom des Pyrrolidinteils mit einem Carbonylsubstrat zur tetraedrischen Carbinolamin-Zwischenverbindung **A**, die unter Wasserabspaltung zum elektrophilen Iminiumion **B** reagiert. Aus **B**, das einem nucleophilen Angriff zugänglich ist, kann auch nach α -Deprotonierung das nucleophile Enamin-Intermediat **C** entstehen. Der zuletzt genannte Prozess entspricht der Kondensation von Lysin mit einem Carbonylsubstrat, die im aktiven Zentrum der Typ-I-Aldolasen stattfindet. Im Zuge dieser Kondensation lenkt die Carbonsäureeinheit des Enamins durch eine Wasserstoffbrücke den Angriff der elektrophilen Carbonylfunktion in die gewünschte Richtung. Dies bedeutet sowohl eine Vororganisation der Substrate zum Übergangszustand **TS** als auch die Stabilisierung des zu bildenden Alkoxids. Gleichzeitig zur Wasserstoffübertragung von der Carbonsäure wird – in *anti*-Stellung zur *E*-Enamin-Doppel-

bindung – die entscheidende Enamin-Aldolbindung gebildet,^[23] welche die Seitenselektivität der Reaktion bestimmt. Der Akzeptoraldehyd wird von der *Re*-Seite her angegriffen und somit der Substituent R in eine pseudoäquatoriale Stellung gebracht. Das so gebildete Iminiumion **D** wird daraufhin unter Freisetzung des gewünschten Aldolprodukts hydrolysiert. Dabei entsteht außerdem freies Prolin, das an einem weiteren Katalysezyklus teilnehmen kann. Derartige Übergangszustände benötigen für die eigentliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung ein einziges Prolinmolekül, das in der Enamin-Zwischenstufe gebunden vorliegt. Dieser Reaktionsmechanismus, der mit demjenigen der enzymatischen Aldolkatalyse eng verwandt ist, wurde mehrfach experimentell^[24] und theoretisch^[25] bestätigt.

Neuere Studien haben die Rolle von Wasser bei prolinkatalysierten Aldolreaktionen aufgeklärt. Das Vorliegen von Wasser erschwert gemäß dem Prinzip von Le Chatelier die Bildung der aktiven Enamin-Zwischenstufe, aber es erhöht die Gesamtkonzentration an Katalysator. Es wirkt parasitären Gleichgewichten entgegen und somit auch dem Abbau von Prolin. Der tatsächliche Einfluss von Wasser auf die Aldoltransformation hängt stark von den Reaktionsbedingungen und den jeweiligen Reaktanten ab.^[26]

Interessanterweise gibt es Unstimmigkeiten zwischen dem Mechanismus der intermolekularen Aldolisierung, an dem ein Prolinmolekül beteiligt ist, und dem Mechanismus, den Agami und Mitarbeiter für die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion vorstellten. Der schwache nichtlineare Effekt und die konzentrationsabhängige Stereoselektivität wurden dadurch erklärt, dass bei der intramolekularen Aldolreaktion im Übergangszustand zwei Prolinmoleküle vorliegen.^[27] Diese Erkenntnisse veranlassten Kagan und Mitarbeiter, das Beispiel in ihre wegweisende Arbeit über die nichtlineare Korrelation zwischen dem Enantiomerenüberschuss des Katalysators und der Enantiomerenreinheit der Produkte bei der asymmetrischen Katalyse aufzunehmen.^[28] Experimente von Houk, List und Kollegen lösten die Diskrepanz auf, als sie sowohl bei der intra- als auch bei der intermolekularen Aldolisierung einen linearen Zusammenhang zwischen den Enantiomerenüberschüssen des Katalysators Prolin und des Produkts feststellten.^[29] Zu der Zeit wurden die Unterschiede beider Untersuchungen dadurch erklärt, dass Agamis Experiment nur auf fünf Datenpunkten und auf der Messung optischer Drehwerte beruhte, die im Vergleich zur HPLC-Analyse an chiraler Phase ziemlich ungenau ist.^[29]

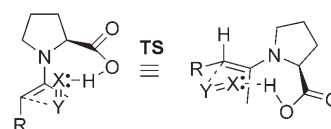
Untersuchungen von Blackmond und Kollegen sprachen unlängst für eine stärkere Komplexität der prolinkatalysierten Aldolreaktion.^[30] Bei hohen Katalysatorkonzentrationen – wenn gelöstes Prolin im Gleichgewicht mit festem Prolin steht – war die optische Reinheit des Aldolprodukts im Wesentlichen unabhängig vom *ee*-Wert des Prolins. In einem solchen System, bei dem ein Prolin-Enantiomer im Überschuss eingesetzt wurde („skalemische Mischung“), bleibt die Zusammensetzung der Lösung am eutektischen Punkt immer gleich. In DMSO gelöstes Prolin hat – gleichgültig, in welchem Enantiomerenverhältnis das Prolin eingesetzt wurde – stets einen *ee*-Wert um 50 %. Dieses Löslichkeitsverhalten, das viele weitere proteinogene Aminosäuren teilen, begrün-

det einen effizienten Mechanismus für die Chiralitätsverstärkung. Somit wird auch die Vorstellung bestärkt, dass die Katalyse durch Aminosäuren in der präbiotischen Entstehung von Homochiralität eine Rolle gespielt hat (siehe auch Abschnitt 7.1).^[31] Weitere Studien über nichtlineare Effekte als Folge des physikalischen Phasenverhaltens veranlassten Blackmond und Kollegen, ein Konzept für die prolinkatalysierte Aldolisierung einzuführen, das sie wie folgt charakterisierten: „the concept of a kinetic conglomerate phase [that] can rationalize the findings of Kagan and co-workers in a manner that remains compatible with the currently accepted one-proline reaction mechanism and reconciles reports of both linearity and nonlinearity“.^[32] Dieses Verhalten, das auch die Interpretation von nichtlinearen Effekten in gemischphasigen Systemen tiefgreifend beeinflusst, hängt davon ab, wie sich der *ee*-Wert des Katalysators in Lösung im Reaktionsverlauf entwickelt, und reagiert empfindlich auf Faktoren wie Mischzeiten und Wassergehalt.

Alle oben beschriebenen experimentellen und theoretischen Untersuchungen^[33] stützen einen gemeinsamen Mechanismus von prolinkatalysierter intra- und intermolekularer Aldolisierung. Um die asymmetrische Katalyse mit Prolin über natürliche Aldoladditionen hinaus zu erweitern und anstelle von Aldehyden auch diverse andere elektrophile Verbindungen einsetzen zu können, musste der Ablauf der Enaminkatalyse geklärt werden.

3.3. Prolin in Aktion

Aus den intensiven Untersuchungen des Mechanismus von prolinkatalysierten Aldolreaktionen geht hervor, dass für die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung zwei Voraussetzungen erfüllt sind: zum einen die Bildung einer Enamin-Zwischenstufe, zum anderen die Übertragung eines Protons von der Carbonsäurefunktion des Prolins auf das entstehende Alkoxid. Diese spezifische Wasserstoffbrücke führt einerseits zu einer elektrophilen Aktivierung und stabilisiert den Übergangszustand (**TS**). Andererseits lenkt sie den elektrophilen Angriff so, dass die Annäherung von der Oberseite des Enamins erfolgt. Damit legt diese Wasserstoffbrücke die



Stereoselektivität des Prozesses fest. Es ist möglich, diese difunktionelle Aktivierung durch Prolin auf elektrophile Substrate mit einem basischen freien Elektronenpaar zu übertragen, wenn dieses effizient mit der Carbonsäureeinheit von Prolin wechselwirken kann. Allgemein verifiziert wurde diese Bedingung für elektrophile Substrate $Y=X$, bei denen sich das freie Elektronenpaar am Heteroatom X einer Doppelbindung befindet.

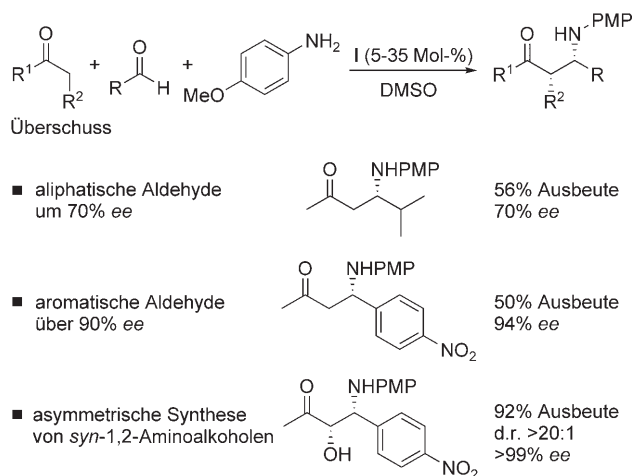
Bald wurde klar, dass die Prolinkatalyse wesentlich allgemeingültiger sein könnte als ursprünglich angenommen.

Mit katalytischen Mengen Prolin könnten Enamine als chirale Enolat-Äquivalente erzeugt werden, und diese könnten mit einer Reihe unterschiedlicher Elektrophile weiterreagieren. Somit könnten dann aus leicht zugänglichen Vorstufen stereochemisch komplexe Produkte aufgebaut werden – und das durch triviale Arbeitsverfahren. Diese Ideen ließen das Interesse an der Prolinkatalyse enorm ansteigen und lösten einen bemerkenswerten Wettbewerb aus.

3.4. Der „Prolin-Goldrausch“

3.4.1. Mehr als nur Aldolreaktionen

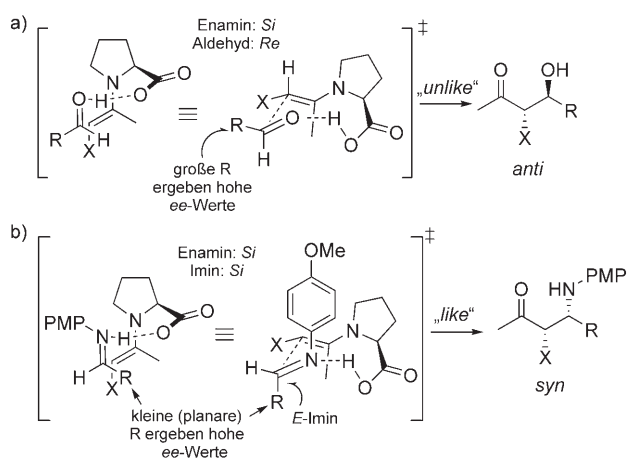
Nach den Studien über die prolinkatalysierte intermolekulare asymmetrische Aldolisierung realisierte List die erste direkte katalytische und asymmetrische Mannich-Reaktion zwischen einem Aldehyd, *p*-Anisidin und einem Keton mithilfe der Aktivierung als Enamin. Weder Enolat noch Imin wurden vor der Umsetzung gebildet (Schema 6).^[34]



Schema 6. Die prolinkatalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

Die Mannich-Reaktion ist eines der leistungsfähigsten Syntheseverfahren für chirale organische Stickstoffverbindungen.^[35] Zudem konnten in der organokatalytischen Transformation aber auch andere Elektrophile als Aldehyde eingesetzt werden, was ein Meilenstein auf dem Gebiet der Prolinkatalyse war. Unter den milden Bedingungen der prolinkatalysierten direkten Mannich-Reaktion wurden die Imine *in situ* erzeugt und die gewünschten Produkte chemoselektiv mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität erhalten. Aldolderivate waren in Reaktionen mit verschiedenen Ketonen nahezu nicht nachweisbar. Bemerkenswert ist, dass α -oxygenierte Ketone vollständig regioselektiv an der hydroxysubstituierten Alkylkette reagieren. Somit können *syn*-1,2-Aminoalkohole hoch chemo-, diastereo- und enantioselektiv hergestellt werden.^[34b]

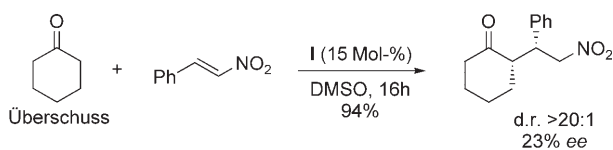
Ein verblüffender Aspekt bei der prolinkatalysierten Mannich-Reaktion betrifft die Umkehr sowohl der Diastereo- als auch der Enantioselektivität im Vergleich zu Aldolreaktionen (Schema 7). Während bei beiden Umwandlungen



Schema 7. Die umgekehrte Stereoselektivität bei Aldolreaktionen (a) und Mannich-Reaktionen (b) unter Prolinkatalyse.

die gleiche Seite des Enamins bevorzugt wird (*Si*, wenn *X* die höchste Priorität hat), sind beim Elektrophil entgegengesetzte Seiten begünstigt. Daher folgt aus der Mannich-Reaktion eine „like“-Topizität und aus der Aldolisierung eine „unlike“-Topizität (Schema 7). Dieser Unterschied in der Produktkonfiguration wurde anhand von Übergangszustandsmodellen erklärt, in denen eine intramolekulare Protonenübertragung von der Carbonsäureeinheit auf das freie Elektronenpaar am N oder O stattfindet.^[36] Zu dieser spezifischen Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken kommt es dann, wenn sich die Enamin-Doppelbindung in *anti*-Stellung zur Carbonsäurefunktion des Prolins befindet. Unter Berücksichtigung von Zimmermann-Traxler-Übergangszuständen wird bei der Aldolreaktion der Substituent des Aldehyds eine pseudoäquatoriale Stellung einnehmen, was den nucleophilen Angriff an der *Re*-Seite des Aldehyds ermöglicht. Dagegen zwingt die höhere Stabilität des *E*-Imins bei der Mannich-Reaktion den Substituenten *R* in eine pseudoaxiale Stellung, und die *Si*-Seite des Imins wird exponiert.

Nachdem gezeigt worden war, dass Prolin elektrophile Substrate wie Imine effizient aktivieren und hoch selektiv umwandeln kann, begann die Suche nach alternativen elektrophilen Komponenten. List und Mitarbeiter^[37] sowie die Forschungsgruppe um Barbas^[38] demonstrierten unabhängig voneinander, dass Michael-Akzeptoren wie Nitroolefine unter Prolinkatalyse mit nichtmodifizierten Ketonen reagieren (Schema 8).^[39a] Zwar wurden die γ -Nitroketone mit nur sehr geringem Enantiomerenüberschuss erhalten, doch die Aktivierung als Enamin war somit als Konzept auf eine grundlegende chemische Umwandlung wie die Michael-Reaktion übertragen worden.^[39] Die spätere Optimierung führte zu hoch effizienten und enantioselektiven Protokollen mit

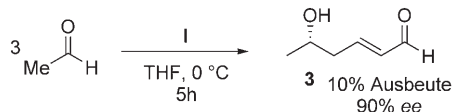


Schema 8. Die prolinkatalysierte Michael-Reaktion.

neuen Organokatalysatoren (Abschnitt 5). Außerdem wurde offensichtlich, dass die elektrophilen Komponenten unbedingt spezifische Wechselwirkungen mit der Carbonsäureeinheit von Prolin eingehen müssen, um eine hervorragende Stereoselektivität zu erreichen. Ist diese Wechselwirkung nicht optimal – wie bei den Michael-Akzeptoren –, so fällt die Enantioselektivität nur mäßig aus.

3.4.2. Aldehyde als Donoren

Im Jahr 2001 gelang Barbas und Mitarbeiter ein großer Fortschritt, indem sie zusätzlich zu nichtmodifizierten Ketonen auch in α -Stellung unverzweigte Aldehyde als Donoren für die Enaminkatalyse einführten.^[40] Insbesondere beschrieben sie die prolinkatalysierte direkte Selbstaldolisierung von Acetaldehyd zu (5*S*)-Hydroxy-(2*E*)-hexenal (**3**) mit 90 % *ee* (Schema 9).^[40a] Da nun „nackte“ Aldehyddonoren für

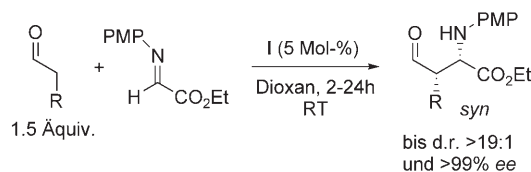


Schema 9. Die erste Verwendung von Aldehyden als Donor bei der Prolinkatalyse.

die Prolinkatalyse eingesetzt werden konnten, verschob sich das Interesse auf die Entwicklung von neuen Umsetzungen dieser Donoren mit unterschiedlichen Elektrophilen. Rasch erlangten die Aldehyde eine zentrale Bedeutung für die Organokatalyse, da sie unter Enamin- und Iminiumkatalyse äußerst vielseitig und hoch reaktiv sind.

3.4.3. Die prolinkatalysierte nucleophile Addition

Die Prolinkatalyse ließ sich auf verschiedene Klassen von Elektrophilen und auch auf nichtmodifizierte Aldehyde ausdehnen. Somit war es möglich, hoch stereoselektive organokatalytische Umsetzungen zu entwickeln, die weder aus Reaktionen mit stöchiometrischem Einsatz von Enaminen^[41] noch aus der Übergangsmetallkatalyse bekannt waren. Barbas und Mitarbeiter gelang dabei als Ersten eine direkte katalytische asymmetrische Mannich-Addition eines nichtmodifizierten aliphatischen Aldehyds an ein zuvor gebildetes *N*-PMP-geschütztes α -Iminoethylglyoxylat (PMP = *p*-Methoxyphenyl, Schema 10).^[42] Diese prolinkatalysierte Umsetzung führt mit hervorragender Enantioselektivität und hoher

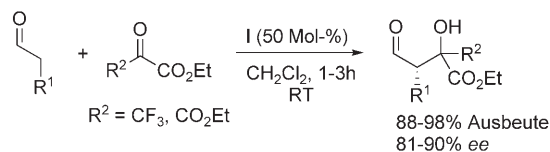


Schema 10. Nichtmodifizierte Aldehyde als Donoren in der Mannich-Reaktion.

syn-Diastereoselektivität zu Aminosäurederivaten. Interessanterweise beeinflusst weder eine geringe Katalysatormenge (5 Mol-%) noch ein Überschuss der Aldehydkomponente (1.5 Äquiv.) die Effizienz des Katalysesystems. Unter atomökonomischen Gesichtspunkten stellen diese Bedingungen gegenüber den beschriebenen prolinkatalysierten Umsetzungen mit nichtmodifizierten Ketonen eine erhebliche Verbesserung dar.^[22, 42b]

Wegen der bemerkenswert hohen Stereoselektivität der prolinvermittelten Mannich-Reaktion wurden sukzessive verschiedene Substrate untersucht. Hayashi und Mitarbeiter sowie unabhängig davon Córdova entwickelten die direkte enantioselektive Mannich-Reaktion von zwei verschiedenen Aldehyden und *p*-Anisidin.^[43] Bei dieser Methode wirkt ein Aldehyd selektiv als Donor, der andere als Akzeptor. Die chemoselektive und *syn*-stereoselektive Reaktion ergibt hoch enantiomerenangereicherte β -Aminoaldehyde. Für die prolinkatalysierten Mannich-Reaktionen wurden unlängst auch Reaktionsbedingungen gefunden, bei denen zuvor gebildetes *N*-Boc-Imin verwendet werden kann (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl).^[44] Obwohl aliphatische Imine schlecht abschnitten, stellt diese Studie einen wichtigen Fortschritt für die Synthese dar. Durch die problemlose Abspaltung der Schutzgruppe vom Stickstoffatom sind nichtfunktionalisierte chirale Amine zugänglich.

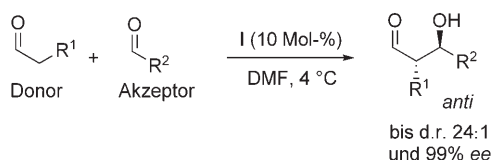
Jørgensen und Kollegen untersuchten intensiv die Erzeugung eines aktiven Enamin-Intermediats aus Prolin und enolisierbaren Aldehyden, und sie entwickelten eine direkte asymmetrische Aldoladdition von Aldehyden an aktivierte Ketone (Schema 11).^[45] Diese Umsetzung repräsentiert die



Schema 11. Nichtmodifizierte Aldehyde als Donoren in der Aldolreaktion.

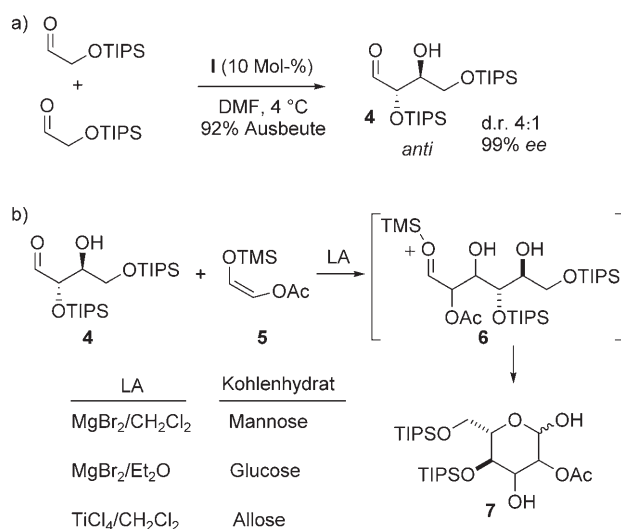
erste intermolekulare organokatalytische Aldolreaktion mit Ketonen als Akzeptoren. Später gelangen auch prolinkatalysierte Aldolisierungen mit unsymmetrischen Ketonen, die Produkte mit einem quartären Kohlenstoffzentrum ergaben.^[46]

MacMillan und Mitarbeitern entwickelten eine direkte enantioselektive katalytische gekreuzte Aldolreaktion zweier nichtmodifizierter Aldehyde (Schema 12).^[47] Bei dieser Umsetzung muss jeweils einer der beiden Aldehyde als nucleophiler Donor und elektrophiler Akzeptor auftreten. In DMF und bei langsamer Zugabe des Aldehyddonors wird die Bildung von Nebenprodukten unterdrückt, die aus einer Dehydratisierung der Produkte oder einer Selbstaldolisierung hervorgehen. Mit 10 Mol-% Prolin gelang unter diesen Bedingungen die chemo- und diastereoselektive gekreuzte Aldolreaktion von α -Alkylaldehyden zu hoch enantiomerenangereicherten *anti*-Hydroxyaldehyden.



Schema 12. Die asymmetrische direkte Kreuzkupplung von Aldehyden.

Die Beobachtung, dass die aldehydischen Produkte dieser Reaktion mit Prolin keine weitere Aldolreaktion eingehen, veranlasste Northrup und MacMillan, das Verfahren zur Verknüpfung von α -oxygenierten Aldehyden anzuwenden (Schema 13).^[48] Diese prolinskatalysierte Aldolisierung führt chemo- und stereoselektiv zum Dimerisierungsprodukt **4** und schafft somit die Voraussetzung für die De-novo-Synthese von Kohlenhydraten.^[49]

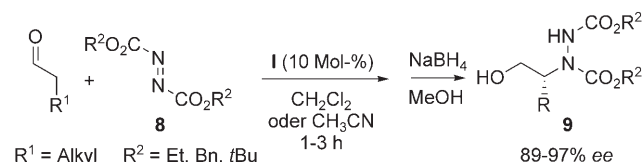


Schema 13. Iterative Zweistufensynthese von Kohlenhydraten durch die Aldolreaktion: a) prolinskatalysierte Aldoldimerisierung des α -Oxyaldehyds, b) Lewis-Säure-vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion.

Während **4** gegenüber einer Enaminaddition verhältnismäßig inert ist, lässt sich die Verbindung durch Lewis-Säuren für eine selektive Mukaiyama-Aldoladdition an ein α -Oxyenolsilan **5** aktivieren. Dabei entsteht zunächst ein Oxocarbeniumion **6**, das rasch zum Pyranring der Hexosen **7** cyclisiert. Interessanterweise können durch geringe Veränderungen der experimentellen Bedingungen selektiv Mannose, Glucose oder Allose erhalten werden.^[49] Für die direkte prolinskatalysierte De-novo-Synthese von Kohlenhydraten wurden verschiedene Taktiken gewählt, die entweder auf einer iterativen Aldolreaktion oder auf der Addition eines Dihydroxyaceton-Äquivalents an Aldehyde beruhen.^[50] Diese Studien bestätigten aufs Neue, dass Prolin einfache achirale Bausteine in asymmetrischen Synthesen glatt zu stereochemisch definierten komplexen Verbindungen zusammenzufügen vermag.

Der nächste Meilenstein im „Prolin-Goldrausch“ wurde erreicht, als die Aktivierung von Aldehyden und Ketonen als

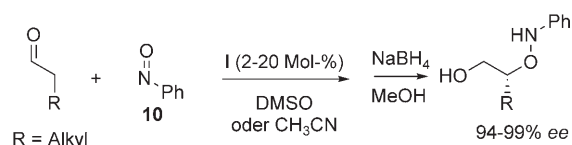
Enamin auch zur direkten α -Heterofunktionalisierung genutzt wurde. In nahezu allen Bereichen der organischen Chemie spielen optisch aktive Carbonylverbindungen mit einem heterosubstituierten Chiralitätszentrum in α -Stellung eine wichtige Rolle. Im Jahr 2002 berichteten Jørgensen und Mitarbeiter, und fast zeitgleich List, über eine direkte hoch enantioselektive α -Aminierung von Aldehyden,^[51] die den Anwendungsbereich der Prolinkatalyse über die etablierten C-C-Verknüpfungen hinaus erweiterte (Schema 14). Als



Schema 14. Die erste prolinskatalysierte asymmetrische α -Heterofunktionalisierung von Aldehyden (α -Aminierung).

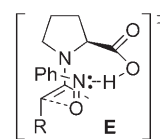
Quelle für Stickstoffelektrophile wurden die Azodicarboxylate **8** eingesetzt, und mit 10 Mol-% Prolin in aprotischen Lösungsmitteln wurden α -Hydrazinoaldehyde in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten. Die α -aminieren Produkte racemisieren langsam, doch eine In-situ-Reduktion mit NaBH₄ führt zu den konfigurationsstabilen 2-Hydrazinoalkoholen **9**, die vielseitige Zwischenstufen zur Synthese von Oxazolinon- und α -Aminosäure-Bausteinen sind. Später wurden mithilfe der prolinskatalysierten direkten α -Aminierung unter anderem Ketone und α,α -disubstituierte Aldehyde erfolgreich hergestellt. Auch zur Totalsynthese von biologisch aktiven Substanzen wurde die direkte α -Aminierung angewendet.^[52] Mechanistisch gesehen^[53] fällt diese Umwandlung unter den allgemeinen difunktionellen Aktivierungsmodus von Prolin – das Azodicarboxylat wird für einen Angriff des Enamins durch die Wasserstoffbrücke der Carbonsäuregruppe aktiviert.

In diesem Zusammenhang ist die direkte asymmetrische α -Oxygenierung von Aldehyden (Schema 15) mit Nitroso-



Schema 15. Die prolinskatalysierte asymmetrische α -Oxygenierung von Aldehyden.

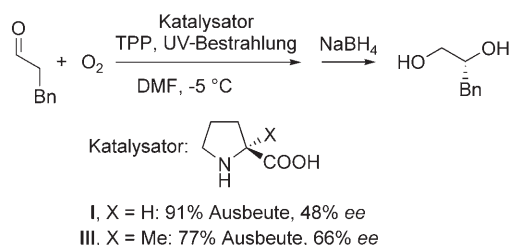
benzol **10** als elektrophiler Sauerstoffquelle das beste Beispiel dafür, wie effizient Prolin seine katalytische Aktivität entfaltet. Diese Umwandlung verläuft wie andere prolinskatalysierte Umsetzungen hoch stereoselektiv, zusätzlich wird im Übergangszustand **E** aber selektiv eine Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom von Nitrosobenzol gebildet, das eine stärkere Brønsted-Base ist als das Sauerstoffatom.



Dies bedingt die beobachtete hohe Regioselektivität zugunsten der gewünschten Sauerstoffaddition.^[54]

Vor diesem Hintergrund entwickelten drei Gruppen unabhängig voneinander eine O/N-selektive und enantioselektive direkte α -Oxygenierung von Aldehyden mit Prolin als Katalysator (Schema 15).^[55] Dabei entstehen zunächst α -Oxyaldehyde, die in Lösung oligomer vorliegen und üblicherweise nicht isoliert, sondern in situ mit NaBH_4 zu den Alkoholen reduziert werden. Die oligomeren Aldehyde können in der Reaktionsmischung aber auch andere Umsetzungen eingehen, die sich zur Synthese optisch aktiver Verbindungen nutzen lassen.^[56]

Eine interessante Anwendung der organokatalytischen α -Oxidation waren asymmetrische Reaktionen mit Singulett-sauerstoff, der unter den Bedingungen einer Enaminkatalyse durch UV-Bestrahlung von molekularem Sauerstoff in Gegenwart des Sensibilisators Tetraphenylporphyrin (TPP) erzeugt wurde (Schema 16). Córdoba und Kollegen erhielten durch katalytische α -Oxygenierung von Aldehyden in Gegenwart von α -Methylprolin (**III**) effizient optisch aktive terminale Dirole aus erneuerbaren Materialien.^[57]

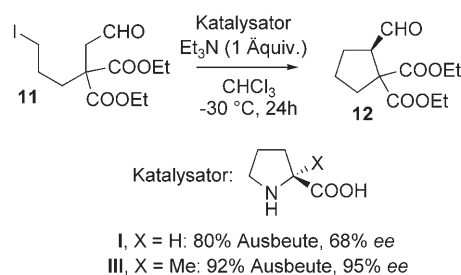


Schema 16. Eine asymmetrische Reaktion mit molekularem Sauerstoff.

3.4.4. Die prolinkatalysierte nucleophile Substitution

Als Folge des starken Wettbewerbs war in der Prolinkatalyse im Jahr 2004 bereits ein außerordentlich hoher Leistungsstandard erreicht. Der besondere Aktivierungsmodus bei der Katalyse ermöglichte es, eine Reihe unterschiedlicher Elektrophile durch hoch enantioselektive nucleophile Additionen stereoselektiv mit Carbonylverbindungen zu verknüpfen. Andererseits waren der Prolinkatalyse auch Grenzen gesetzt. Um die hohe Stereoselektivität zu erreichen, muss im Elektrophil ein freies Elektronenpaar vorhanden sein. In diesem Zusammenhang präsentierten Vignola und List die erste katalytische intramolekulare asymmetrische α -Alkylierung von Halogenaldehyden unter Enaminkatalyse.^[58] Prolin und α -Methylprolin (**III**) cyclisieren 6-Halogenaldehyde wie **11** mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu Cyclopentancarbaldehyden wie **12** (Schema 17).

Diese Studie war ein wichtiger Schritt für die asymmetrische Aminokatalyse. Zudem löste das beschriebene katalytische System die Probleme der Katalysatordesaktivierung durch *N*-Alkylierung oder der Produkttracemisierung. Durch diese erste nucleophile Substitution unter Aktivierung als Enamin erhielt der „Aminokatalyse-Goldtausch“ neuen Schwung (siehe Abschnitt 5).

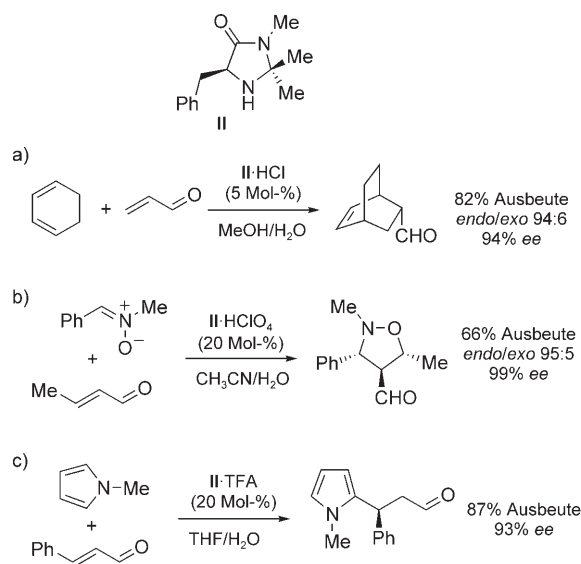


Schema 17. Die prolinkatalysierte asymmetrische nucleophile Substitution.

4. Die Iminiumkatalyse

Die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von α,β -ungesättigten Aldehyden und Dienen mit dem Imidazolidinon **II** als Katalysator war ein Meilenstein in der asymmetrischen Organokatalyse.^[3] Mit dieser Arbeit führten MacMillan und Mitarbeiter das neuartige Aktivierungskonzept der Iminiumkatalyse ein, das die Entwicklung vielfältiger asymmetrischer Umsetzungen mit ungesättigten Aldehyden ermöglichte.

Bei diesem organokatalytischen Aktivierungsmodus wird ein chirales Amin wie **II** reversibel mit einem ungesättigten Aldehyd zu einer Iminium-Zwischenstufe kondensiert, sodass ein elektronenarmer und ein elektronenreicher Zustand in raschem Gleichgewicht vorliegen. Die LUMO-Energie des π -Systems wird gesenkt und somit die Bereitschaft für einen nucleophilen Angriff erhöht.^[59] Weitere Untersuchungen zur Organokatalyse unter Absenkung der LUMO-Energie von der Gruppe um MacMillan haben gezeigt, dass das leicht zugängliche chirale Imidazolidinon **II** hoch enantioselektive Transformationen von α,β -ungesättigten Aldehyden nach diesem Mechanismus effektiv vermittelt (Schema 18).^[60] Dabei beeinflusst auch das Anion des aktiven

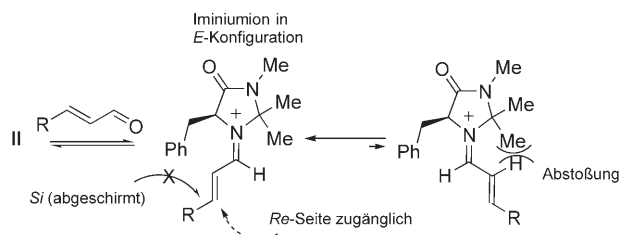


Schema 18. Die asymmetrische Iminiumkatalyse durch das Imidazolidinon **II**: a) Diels-Alder-Reaktion,^[3] b) [3+2]-Cycloaddition mit Nitroren^[60a] und c) Friedel-Crafts-Alkylierung von Pyrrolen.^[60b]

Salzes die Reaktivität und die Stereoselektivität des Prozesses.

4.1. MacMillans Imidazolidinon-Katalysatoren

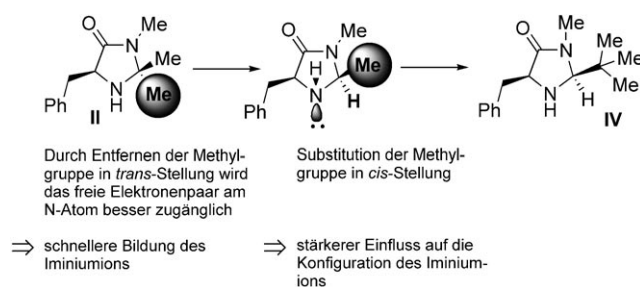
Entscheidend für den Erfolg des Imidazolidinons **II** als stereoselektiver Aktivator war die effektive und reversible Bildung eines reaktiven Iminiums als Zwischenstufe, die eine zuverlässige Steuerung der Konfiguration und der π -Seitenselektivität garantiert (Schema 19). Das aktivierte



Schema 19. Konfiguration des Iminiums und π -Seitenabschirmung werden durch den Imidazolidinon-Katalysator **II** vorgegeben.

Iminiumion ist hauptsächlich *E*-konfiguriert, was problematische nichtbindende Wechselwirkungen zwischen der Doppelbindung des Substrats und den *gem*-Dimethylgruppen des Katalysators vermeidet. Die hoch enantioselektive Verknüpfung wird erreicht, weil die Benzylgruppe des Imidazolidinon-Gerüsts das Iminiumion auf der *Si*-Seite des π -Systems abschirmt, während der nucleophile Angriff auf der *Re*-Seite erfolgen kann.

Nachdem das Imidazolidinon **II** als effektiver Katalysator für die asymmetrische Addition von Pyrrolen an ungesättigte Aldehyde^[60b] identifiziert worden war, versuchte die Gruppe um MacMillan diese organokatalytische Friedel-Crafts-Strategie auch auf heteroaromatische Indole und Furane als weniger aktive π -Nucleophile anzuwenden,^[61] doch sowohl Reaktivität als auch Enantioselektivität waren mit **II** ungenügend. Daher musste ein Aminkatalysator entwickelt werden, der auch die enantioselektive Addition von weniger reaktiven Nucleophilen ermöglicht. Aus kinetischen Untersuchungen an der Reaktion mit dem Imidazolidinon **II** als Katalysator ging nun hervor, dass die Reaktionsgeschwindigkeit sowohl von der Bildung des Iminiums als auch von der C-C-Kupplung beeinflusst wird. Daher wurde vermutet, dass ein Austausch der Methylgruppe in *trans*-Stellung zur Benzyleinheit gegen einen Wasserstoffsubstituenten die sterische Hinderung des an der Reaktion beteiligten freien Elektronenpaars am Stickstoffatom verringern und folglich dessen Nucleophilie erhöhen sollte; dadurch würde die Bildung des Iminiums beschleunigt und somit die Reaktionsgeschwindigkeit insgesamt erhöht (Schema 20). Wenn gleichzeitig noch die Methylgruppe in *cis*-Stellung zum Benzylrest gegen einen größeren Substituenten wie eine *tert*-Butyl-Einheit ausgetauscht wird, erhöht sich auch die Kontrolle über die Struktur des Iminiums, und die blockierte *Si*-Seite wird noch stärker abgeschirmt. In chiralen Iminiumionen, die aus

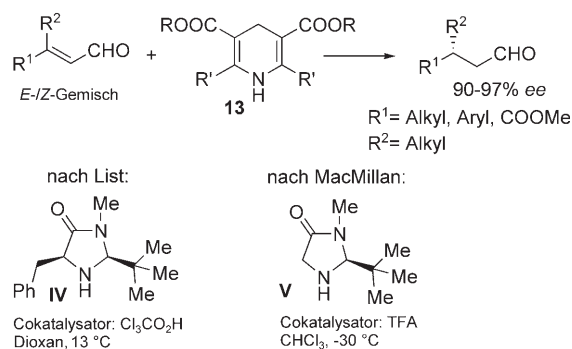


Schema 20. Logische Entwicklung der Imidazolidinon-Katalysatoren.

dem Katalysator **IV** (ohne *trans*-Methylgruppe) entstehen, kann das Nucleophil ohne sterische Hinderung an der *Re*-Seite angreifen.^[61,62]

Seit seiner Einführung im Jahr 2002 wurde der Imidazolidinon-Katalysator **IV** erfolgreich in zahlreichen asymmetrischen Umsetzungen von ungesättigten Aldehyden eingesetzt, darunter auch Cycloadditionen und konjugierte Additionen mit unterschiedlichen Nucleophilen.^[63] Bezüglich der Selektivität ist die Iminiumkatalyse orthogonal oder komplementär zur etablierten metallkatalysierten Transformation, wie bei der Synthese von Butenoliden durch Mukaiyama-Michael-Addition von Silyloxyfuranen an Enale.^[63b] Das vielleicht beeindruckendste Beispiel für dieses Konzept war eine organokatalytische asymmetrische Wasserstoffübertragung auf α,β -ungesättigte Aldehyde. Industriell genutzte asymmetrische Umsetzungen waren bislang weitgehend auf die metallkatalysierte Hydrierung von Doppelbindungen beschränkt, für deren Entwicklung Knowles und Noyori 2001 den Nobelpreis für Chemie erhielten. Weil es bei diesen Verfahren aber aus Toxizitätsgründen unerlässlich ist, Metallverunreinigungen vollständig aus den Produkten zu entfernen, erscheint die Entwicklung von organokatalytischen asymmetrischen Reduktionen durch Hydrid sinnvoll. Die Forschergruppen von MacMillan und List stellten eine hoch enantioselektive Reduktion von Enalen unter Iminiumkatalyse vor, bei der die synthetischen Hantzsch-Dihydropyridine **13** als Hydridendonoren wirkten (Schema 21).^[64]

Während nun List als Katalysator das Imidazolidinon **IV** verwendete, entwickelte MacMillan den neuen Organokatalysator **V**, um zu einer hohen Stereoselektivität und Reaktivität zu gelangen. Beide Verfahren verlaufen enantiokon-



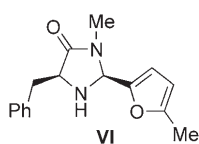
Schema 21. Wasserstoffübertragung unter Iminiumkatalyse.

vergent, weil die Bildung einer *E*- oder *Z*-konfigurierten Doppelbindung nicht die Richtung der asymmetrischen Induktion beeinflusst, sodass das gleiche Produktnantiomer resultiert. Erklärt wurde dieses Ergebnis durch die Annahme einer raschen Isomerisierung (ein Iminium-Dienamin-Gleichgewicht der Zwischenstufe, Abschnitt 7.3.1), die durch den Katalysator induziert wird. Im Unterschied zu diesen Systemen bestimmt bei den meisten metallvermittelten Hydrierungen die Konfiguration der Doppelbindung, welches Enantiomer entsteht.

4.2. Aktivierung von ungesättigten Ketonen als Iminiumionen

Für die asymmetrische Katalyse gilt die stereoselektive Michael-Addition an α,β -ungesättigte Ketone als große Herausforderung. Metallkatalysierte asymmetrische Verfahren können die freien Elektronenpaare wegen der sterischen und elektronischen Ähnlichkeit der beiden Carbonylsubstituenten bei der Assoziation mit dem Metallzentrum nicht immer effektiv unterscheiden; eine solche Unterscheidung ist aber für eine hoch stereoselektive konjugierte Addition zwingend erforderlich.

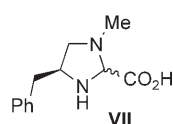
Bei der Aktivierung als Iminiumion wird dagegen gar kein freies Elektronenpaar spezifisch koordiniert. Prinzipiell ist dieser Ansatz daher gut geeignet, um ein allgemeines Verfahren für hoch stereoselektive Umsetzungen von Enonen zu entwickeln. Allerdings sind mit der Bildung von stark substituierten Iminiumionen aus Ketonen auch inhärente Probleme verbunden, ganz zu schweigen von der Steuerung der Konfiguration des Iminiums. Daher hat sich die Entwicklung eines effizienten chiralen Organokatalysators für Ketone als recht kompliziert herausgestellt. Den ersten Fortschritt



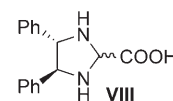
auf diesem Gebiet verzeichnete die Forschergruppe von MacMillan mit dem neuen Imidazolidinon-Katalysator (**VI**), der als erster eine katalytische Diels-Alder-Reaktion mit einfachen α,β -ungesättigten Ketonen vermittelte.^[65]

Während die Oxazolidinone **II** und **IV**, die Aldehyde sehr gut als Iminiumionen aktivieren, bei diesen Reaktionen nahezu keinen Umsatz ergaben, eröffnete der Katalysator **VI** einen enantioselektiven Zugang zu substituierten Cyclohexylketonen.

Allerdings war das Imidazolidinon **VI** kein allgemeiner Aktivator für Ketone.^[65b] Dass die Iminiumkatalyse auch auf die asymmetrische Addition von acyclischen Enonen ausgedehnt werden konnte,^[66] ist Jørgensen und Mitarbeitern zu verdanken. Sie führten die chiralen sekundären Amine **VII** und **VIII** ein,^[67] die als leicht zugängliche Organokatalysatoren für die konjugierte Addition von ungesättigten Ketonen weit angewendet werden können und die hoch enantioselektive Addition von verschiedenen Kohlenstoffnucleophilen wie Nitroalkanen,^[67a] Malonaten^[67b] und β -Ketoestern^[67c] oder -sulfonen^[67d] fördern. Mithilfe der Katalysatoren sind nützliche Synthesebausteine zugänglich (Abbildung 2). Trotz ihrer relativ geringen Aktivität (Reaktionszeiten von vier oder mehr Tagen) waren **VII** und **VIII** in der direkten Eintopfsynthese von enantiomerenangereicherten biologisch



- Addition von Nitromethan
- Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen
- Addition von β -Ketosulfonen



- Warfarin-Synthese

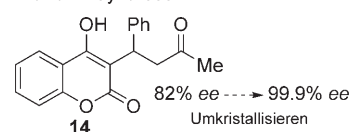


Abbildung 2. Katalysatoren, die acyclische Enone als Iminiumionen aktivieren.

aktiven Verbindungen wie dem Antikoagulans Warfarin **14** erfolgreich.^[67e]

Nach den Beiträgen der Forschungsgruppen von MacMillan und später Jørgensen galt die Iminiumkatalyse bereits Ende 2004 als etabliertes Verfahren, um ungesättigte Carbonylverbindungen asymmetrisch in β -Position zu funktionalisieren. Allmählich erkannten viele Forscher aus dem akademischen Bereich und der chemischen Industrie das Potenzial beider Strategien. Damals glaubte man noch, dass es sich bei der Iminium- und der Enaminkatalyse um zwei entgegengesetzte Reaktionswege handelt, die verschiedenartige Umsetzungen ermöglichen, doch schon bald sollte der Versuch folgen, beide aminokatalytischen Aktivierungsmodi zu kombinieren. In den nächsten beiden Kapiteln werden wir auf theoretische Aspekte bei der Vereinigung von Enamin- und Iminiumkatalyse eingehen und die Konsequenzen für die Synthese diskutieren.

5. Jenseits von Prolin

„... dove la Natura finisce di produrre le sue spezie, l'uomo quivi comincia con le cose naturali, con l'aiuturo di essa Natura, a creare infinite spezie ...“

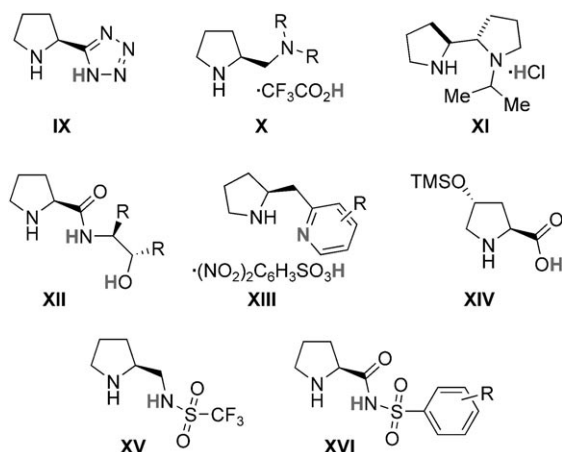
Leonardo da Vinci^[68]

Für die Entwicklung der asymmetrischen Aminokatalyse war es unabdingbar, die Grundlagen des difunktionellen Aktivierungsmodus von Prolin zu verstehen (Abschnitt 3). Um den Anwendungsbereich der Enaminkatalyse zu erweitern, mussten aber neuartige chirale Aminkatalysatoren entworfen werden.

5.1. Verbesserte Prolinvarianten

Der naheliegendste Weg zu einem neuen Katalysator beginnt mit der Derivatisierung von Prolin. Um dessen Eigenschaften in der doppelten Aktivierung zu verbessern, konzentrierte sich die Herstellung von neuen Organokatalysatoren zunächst auf die Einführung von justierbaren Wasserstoffbrücken-Donorgruppen, während das Gerüst des Naturstoffs unverändert belassen wurde. Verschiedene For-

schungsgruppen haben die Struktur von Prolin modifiziert, hauptsächlich um die Löslichkeit zu verbessern und/oder die Acidität des sauren Protons zu erhöhen, das die Additions-



richtung vorgibt. Als Bezugspunkt dienten dabei oftmals die Aldolreaktion und die konjugierte Addition von Carbonylverbindungen an Nitrostyrollderivate.^[69] Es ist bemerkenswert, in welchem Maß die Katalysatoren bei manchen Umsetzungen die Reaktivität oder die Enantioselectivität steigern können – allerdings war keiner von ihnen so allgemein anwendbar wie die natürliche Aminosäure Prolin (**I**).

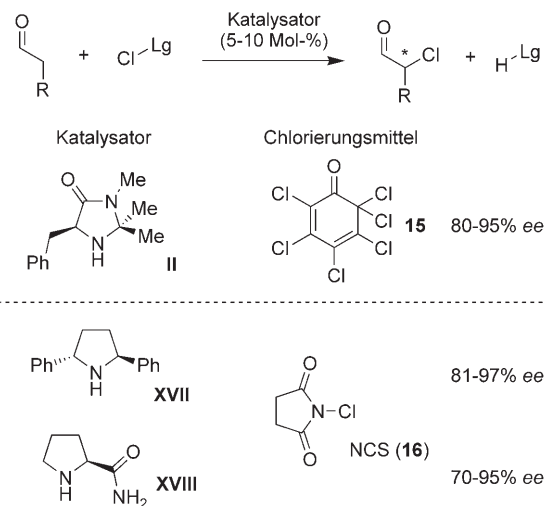
Durch Prolin oder seine synthetischen Analoga katalysierte Reaktionen erreichten rasch einen sehr hohen Standard. Dass allerdings immer ein freies Elektronenpaar am Elektrophil verfügbar sein muss, schränkte die weitere Entwicklung schon bald ein. Um dieses Problem zu umgehen, entwarfen die Forscher solche Organokatalysatoren, die auch ohne spezifische Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken hohe Stereoselektivitäten vermitteln. Im Einzelnen wurden anstelle der sauren funktionellen Gruppe nun raumfüllende Substituenten an chiralen cyclischen Aminen eingesetzt, um die Stereoselektivität zu steuern. Diese Taktik ermöglichte Umsetzungen mit neuen Reagentien, die mit der Prolinkatalyse nicht vereinbar waren.

5.2. Die enantioselective Chlorierung

Bis 2004 gab es nur wenige erfolgreiche Reaktionen über Enamine, die mit alternativen sekundären Aminen katalysiert wurden.^[70] Deswegen bedeutete die α -Chlorierung von Aldehyden einen gewaltigen Fortschritt bei der endgültigen Etablierung der Organokatalyse als vielseitige und allgemeine Synthesestrategie. Durch die enantioselective Chlorierung wurden zwei wichtige Ziele erreicht: Zum einen erweiterte die Reaktion die Anwendungsmöglichkeiten der Enaminkatalyse auf intermolekulare nucleophile Substitutionen, zum anderen wurde nachgewiesen, dass die Enaminkatalyse nicht auf Prolin beschränkt ist. Sehr wichtig ist auch, dass die Reaktion leichten Zugang zu einer großen Menge von einfachen, extrem vielseitigen Bausteinen bietet.^[71] Ein Beispiel, wie die Organokatalyse mehrere Lösungen für das gleiche Problem

anbieten kann, liefern zwei nahezu gleichzeitig erschienene Veröffentlichungen der Forschungsgruppen von MacMillan^[72] und Jørgensen.^[73] Beide Alternativen bringen hervorragende Ergebnisse, beruhen aber auf sehr unterschiedlichen Katalysatoren und Chlorierungsmitteln.

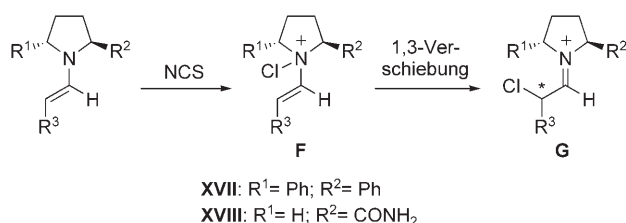
Schema 22 zeigt den Erfolg der Kombinationen aus MacMillans Katalysator **II** und dem perchlorierten Chinon **15**^[72] sowie aus Diphenylpyrrolidin **XVII** und *N*-Chlorsuc-



Schema 22. Die enantioselective aminokatalysierte Chlorierung von Aldehyden. Lg = Abgangsgruppe.

cinimid (**16**). Das einfache Prolinamid (**XVIII**) war ebenfalls sehr reaktiv und verzeichnete gute Enantioselectivitäten.^[73] Die Autoren beschrieben noch die einfachen Umwandlungen der Produkte in terminale Epoxide, Aminosäuren oder Aminoalkohole, bei denen der hohe Enantiomerentüberschuss erhalten blieb.

Die Forschungsgruppe von Jørgensen untersuchte daraufhin den Reaktionsmechanismus der α -Chlorierung genau.^[74] Ausgelöst wurden diese Studien hauptsächlich dadurch, dass die beiden α -Substituenten im C_2 -symmetrischen Diphenylpyrrolidin **XVII** offenkundig nur eine minimale Seitenabschirmung bewirken. Eine Rolle spielte aber auch die beobachtete Allgemeingültigkeit von Katalysatoren. Auch wenn Prolin selbst nahezu keine Umsetzung selektiv vermitteln konnte ($< 25\%$ ee), katalysierten doch ungewöhnlich viele enantiomerenreine Amine die Bildung von α -chlorierten Produkten mit vielversprechender asymmetrischer Induktion.^[73] Auf der Grundlage dieser Studien wurde ein neuer Mechanismus für die α -Chlorierung von Aldehyden mit dem chiralen Pyrrolidin **XVII** als Katalysator vorgeschlagen. Demnach findet keine direkte Chlorierung am α -Kohlenstoffatom statt, sondern die Reaktion verläuft als zweistufiger Prozess. Wie in Schema 23 zusammengefasst, erfolgt zunächst eine Chlorierung am Stickstoffatom des Enamins und darauf eine rasche [1,3]-sigmatrope Umlagerung. Dieses Modell wurde durch eine Reihe von Experimenten und DFT-Rechnungen bestätigt, bei denen die wichtige Zwischenverbindung **F** aber nicht gefunden werden konnte.^[74] Erst kürzlich wurde dieser Mechanismus direkt



Schema 23. Mechanistische Studie zur direkten α -Chlorierung von Aldehyden.

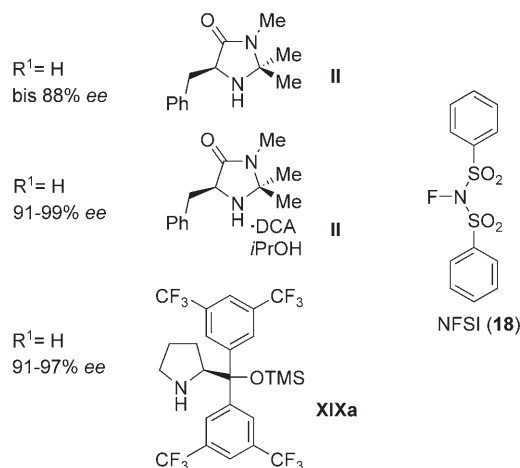
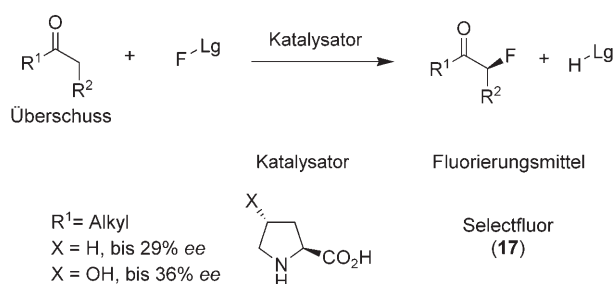
gestützt, als es Metzger und Mitarbeiter gelang, das N-chlorierte Intermediat **F**, das aus dem Prolinamid-Katalysator **XVIII** gebildet wurde, durch Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie zu charakterisieren.^[75] Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dabei augenscheinlich unabhängig vom Umsatz der beiden Reagentien und kann durch die Zugabe von einfachen Säuren und Wasser noch erheblich gesteigert werden. Aus diesen Daten geht hervor, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Chlorierung die Hydrolyse des Iminiums **G** sein muss (Schema 23). Rechnungen für die Aldolreaktion identifizierten dagegen die Bildung der C-C-Bindung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.^[25,26]

Die enantioselektive Chlorierung war ein Meilenstein in der Aminokatalyse. Sie diente als Vorbild für eine Reihe enantioselektiver α -Halogenierungen^[76] von Aldehyden und Ketonen. Diese Entwicklung mündete in der erfolgreichen Umsetzung der schwierigen α -Fluorierung von Aldehyden.

5.3. Die enantioselektive Fluorierung

Die elektrophile Fluorierung stachelte den Ehrgeiz vieler Chemiker an.^[77] Durch seine hohe Elektronegativität und seinen kleinen Van-der-Waals-Radius nimmt Fluor unter den Halogenen eine Sonderstellung ein. Das große Interesse an der elektrophilen Fluorierung ergibt sich wahrscheinlich aus dieser Sonderstellung. Einen weiteren Grund, sich mit der Optimierung der Reaktion zu befassen, lieferten die Anwendungsmöglichkeiten von fluorierten Produkten. Fluorsubstituenten beeinflussen in der Regel die physiko-chemischen Eigenschaften eines Moleküls.^[77c] Beispielsweise kann die Einführung eines Fluoratoms die Stabilität einer biologisch aktiven Verbindung im Organismus erheblich verbessern.

Die Suche nach einer effizienten α -Fluorierung von Carbonylverbindungen führte in kurzer Zeit zur Veröffentlichung von vier unabhängigen Arbeiten (Schema 24). Die erste α -Fluorierung von Aldehyden und Ketonen beschrieben Enders und Mitarbeiter.^[78] Sie setzten dabei chirale Amine als Katalysatoren ein und nutzten Selectfluor (**17**) als Quelle für elektrophiles Fluor. Allerdings betrug der maximale Enantiomerenüberschuss bei der Fluorierung von Cyclohexanon lediglich 36% *ee*. Barbas und Mitarbeiter^[79] verwendeten den Imidazolidinon-Katalysator **II** für die Reaktion von Aldehyden mit der milderen Fluorquelle *N*-Fluordibenzolsulfonimid (NFSI, **18**). Mit großen Katalysatormengen (30–100 Mol-%) wurden Stereoselektivitäten bis 88% *ee* erzielt. Die Forschungsgruppe um MacMillan^[80] berichtete, dass das



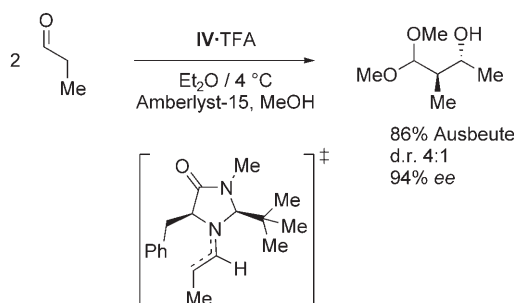
Schema 24. Die enantioselektive aminokatalysierte α -Fluorierung von Carbonylverbindungen. DCA = Dichloressigsäure, Lg = Abgangsgruppe.

Imidazolidinon **II** die Umsetzung viel effizienter katalysiert, wenn es in Kombination mit 10 Mol-% einer geeigneten Säure und 2-Propanol verwendet wird. Unter diesen verbesserten Reaktionsbedingungen wurden dann mit wesentlich weniger Katalysator fluorierte Aldehyde in mäßigen bis hohen Ausbeuten hergestellt, wobei bis zu 99% *ee* erzielt wurden. Jørgensen und Mitarbeiter^[81] ermittelten, dass der Katalysator (*S*)-2-[Bis-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)trimethylsilanyloxymethyl]pyrrolidin **XIXa** (siehe Abschnitt 5.5) ebenfalls für die Fluorierung von Aldehyden mit **18** geeignet war. Unter milden Bedingungen und mit nur 1 Mol-% Katalysator wurden die Produkte mit guten Ausbeuten und ausgezeichneter Selektivität erhalten (91–97% *ee*). Interessanterweise vermittelt der Katalysator zwei verschiedene und dennoch miteinander verbundene Reaktionen. Als Hauptweg wird, wie schon erwartet, die hoch stereoselektive Bildung der C-F-Bindung genannt. Zusätzlich sprechen positive nichtlineare Effekte in kinetischen Studien dafür, dass das Minderenantiomer dieser Reaktion selektiv durch eine zweite α -Fluorierung „metabolisiert“ wird.^[81]

5.4. Imidazolidinon-Katalysatoren in der Enaminkatalyse

Die Imidazolidinon-Katalysatoren **II** und **IV** von MacMillan vermitteln nicht nur die hoch enantioselektiven konjugierten Additionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Verbindungen (Abschnitt 4), sondern sie aktivieren Aldehyde auch als Enamine unter HOMO-Anhebung. Der Wechsel

von der Iminium- zur Enamin-Aktivierung folgte aus mechanistischen Erwägungen, denn Rechnungen hatten gezeigt, dass Aldolreaktionen über einen späten Übergangszustand verlaufen und deswegen zunächst die Iminium- π -Bindung und danach erst die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung gebildet wird.^[25] Daraus folgerten MacMillan und Mitarbeiter, dass die Struktur des chiralen Amins über die Seitendiskriminierung bei hoch enantioselektiven Enaminadditionen entscheidet, da sie die Konfiguration des Iminiums im Übergangszustand festlegt. Die Effizienz der Imidazolidinone bei der Aktivierung als Iminiumionen legte es nahe, dass die gleichen chiralen Amine auch eine hoch selektive Enaminkatalyse bewirken könnten. Diese Hypothese wurde anhand einer asymmetrischen Enamin-Aldol-Reaktion mit dem Imidazolidinon **IV** als Katalysator überprüft (Schema 25).^[82] Weitere Bestätigungen erfolgten durch die Halogenierung^[72, 79–80] von Aldehyden (siehe Abschnitt 5.2 und 5.3) sowie durch weitere asymmetrische Umsetzungen über Enamine.^[83]

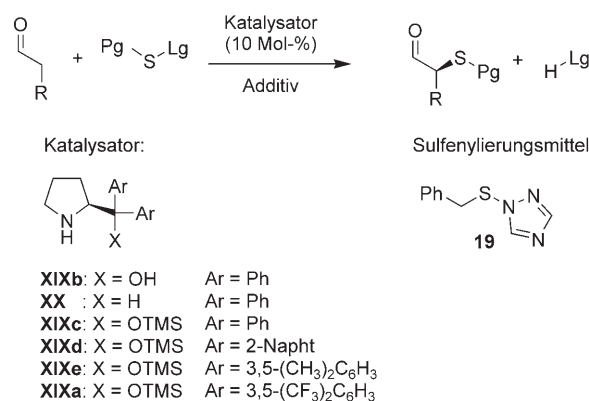


Schema 25. Das Imidazolidinon **IV** in der Enaminkatalyse.

5.5. Diarylprolinolether in Enamin- und Iminiumkatalyse

Aus den hervorragenden Ergebnissen der Halogenierungen lässt sich das enorme Potenzial des organokatalytischen Ansatzes ablesen. Dieser Ansatz eröffnete neue Wege zu aktivierten Enaminen für viele asymmetrische nucleophile Substitutionen. Zu dem Zeitpunkt, als die organokatalytische Chlorierung zum ersten Mal in der Literatur auftauchte, arbeitete man bereits an einer organokatalytischen elektrophilen α -Sulfonylierung von Aldehyden. Anfang 2005 stellte die Forschergruppe um Jørgensen dann die erste hoch enantioselective Version dieser wichtigen Umsetzung vor, der man mit klassischen asymmetrischen Katalysemethoden nicht beikommen konnte (Schema 26).^[84]

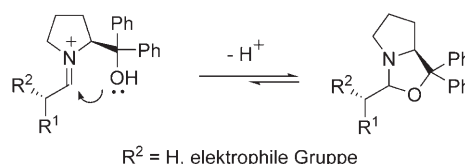
Hier stellt das neuartige Sulfonylierungsmittel 1-Benzylsulfanyl-1,2,4-triazol (**19**) den besten Kompromiss hinsichtlich Stabilität, Reaktivität, leichter Präparation und Leistungsfähigkeit dar. Abgesehen von der Bedeutung der Umsetzung als solcher^[84c] ist dieser Beitrag auch wegen der Synthese einer neuen Klasse von Organokatalysatoren interessant. Hierbei wurde der Katalysator **XIXc** durch Schützen des Sauerstoffatoms von inaktivem Diphenylprolinol (**XIXb**) mit einer Trimethylsilyl(TMS)-Gruppe hergestellt. Dieser Katalysator lieferte hinsichtlich der Ausbeute (90 %) und der



Schema 26. Die enantioselective aminokatalysierte Sulfonylierung von Aldehyden. Lg = Abgangsgruppe; Pg = Schutzgruppe.

Enantioselectivität (77 % *ee*) ausgezeichnete Ergebnisse. Eine kleine Modifizierung der Areneinheiten führte daraufhin zum optimierten Jørgensen-Katalysator (*S*)-2-[Bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)trimethylsilanyloxymethyl]pyrrolidin (**XIXa**), der die sulfonylierten Produkte mit hohen Ausbeuten und über 95 % *ee* ergab.^[84a]

Der Aminoalkohol Diphenylprolinol (**XIXb**) wurde erstmalig in den 1930er Jahren synthetisiert.^[85a] Er wurde von Enders und Mitarbeitern^[85b] als chirales Hilfsreagens und von Corey als Ligand in Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen eingesetzt.^[85c] Zur Aktivierung als Enamin war die Verbindung nur wenig nützlich, obwohl sie bei manchen Umsetzungen hohe Stereoselektivitäten erzielte.^[86] Die geringen Ausbeuten wurden dadurch erklärt, dass in **XIXb** größere Substituenten vorliegen als im Katalysator **XX**, der zwar häufig gute Aktivitäten, aber nur geringe Stereoselektivitäten lieferte.^[70b,c] Als Grund für das enttäuschende Abschneiden von **XIXb** nannten Jørgensen und Mitarbeiter aber die Bildung eines unreaktiven Halbaminals (Schema 27).^[87]



Schema 27. Halbaminal-Gleichgewicht.

Demnach war nicht die Größe, sondern die chemische Reaktivität der freien Hydroxygruppe entscheidend. Um eine hohe Aktivität zu erzielen, sollte es folglich ausreichen, diese Funktion in irgendeiner Weise zu schützen.

Durch Diarylprolinolsilylether katalysierte Umsetzungen ergaben überragende Enantiomerenüberschüsse und führten zu Produkten mit konsistenter absoluter Konfiguration. Dies entspricht einem Übergangszustand, der die Abstoßung zwischen den raumfüllenden Substituenten am Pyrrolidinring und dem reaktiven Kohlenstoffatom minimiert (*E-anti*-Konfiguration des Enamins).^[88] Gleichzeitig garantiert die Katalysatorstruktur eine ausgezeichnete Abschirmung der *Si*-Seite

des Enamins, und das Gesamtergebnis ist eine fast vollständig stereoselektive Reaktion (Abbildung 3). Außerdem scheint das sterisch gehinderte chirale Amin die Racemisierung der optisch aktiven Produkte zu verhindern, was für Sulfonylier-

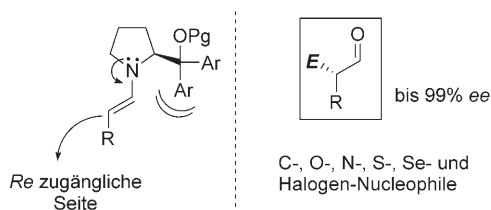


Abbildung 3. Enantioselektivität bei Diarylprolinolether-katalysierten Reaktionen über aktivierte Enamine.

ungen^[84a] und Fluorierungen^[81] beispielhaft gezeigt wurde. In dem vorgeschlagenen Modell, das die Aktivität und die asymmetrische Induktion erklärt, spielt die Struktur des Elektrophils interessanterweise keine Rolle. Demnach sollte die neue Katalysatorklasse auch für andere Reaktionen als die α -Sulfonylierung eingesetzt werden können.^[89] Dies wurde schon bald durch eine Anwendung in der α -Fluorierung bestätigt.

Wenige Monate nach diesen ersten Veröffentlichungen durch Jørgensen und Kollegen zu O-Silyl-Derivaten von Diarylprolinol als effizienten Organokatalysatoren für die Enaminkatalyse demonstrierte die Forschungsgruppe um Hayashi, dass ein artverwandter Katalysator die asymmetrische konjugierte Addition von Aldehyden an Nitroalkene – eine Standardreaktion im Bereich der C-C-Kupplungen – hoch stereoselektiv und äußerst effizient vermittelt.^[90] Im Anschluss daran kamen die Katalysatoren **XIXa–e** bei einer Reihe asymmetrischer nucleophiler Additionen zum Einsatz, z. B. bei enantioselektiven konjugierten Additionen,^[87,91] Arylierungen,^[92] Mannich-Reaktionen^[87] und Aminomethylierungen.^[93] Auch C-N- (α -Aminierungen^[87] und Oxyaminierungen^[94]) sowie C-O-Verknüpfungen^[57b] gelingen mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten und unter ähnlichen Bedingungen. Die „Rundreise“ durch das Periodensystem ging weiter mit Veröffentlichungen zu α -Bromierungen,^[87] α -Selenylierungen^[95] sowie den beschriebenen α -Fluorierungen und α -Sulfonylierungen (Abbildung 3).

Genau wie die MacMillan-Katalysatoren, die für die Iminiumkatalyse entwickelt wurden, unter den Bedingungen der Enaminkatalyse ebenfalls effektiv sind, fanden auch die Diarylprolinolsilylether, die für Reaktionen unter Enaminkatalyse eingeführt wurden, Anwendung in der Iminiumkatalyse. Umsetzungen von C-,^[96] N-,^[97] O-,^[98] S-^[99] und P-Nucleophilen^[100] mit α,β -ungesättigten Aldehyden führten in Gegenwart katalytischer Mengen des Jørgensen-Katalysators **XIXa** oder seiner Derivate zu hohen Enantioselektivitäten (Abbildung 4). Auch hier ist die ausgezeichnete Stereoselektivität eng mit der Größe der Substituenten am Katalysator verbunden. Das Iminiumion nimmt diejenige Konfiguration ein, mit der die sterische Abstoßung im Übergangszustand minimiert werden kann. Das chirale Fragment ragt weit

genug heraus, um eine effiziente Seitenabschirmung am weiter entfernten β -Kohlenstoffatom zu bewirken. In der Regel beschleunigt die Zugabe von katalytischen Mengen einer organischen Säure diese Umsetzung. Höchstwahrscheinlich gibt es eine Beziehung zwischen der LUMO-Energie des Iminiumions und der Art des Gegenions, wobei die Rolle der Additive aber noch nicht vollständig aufgeklärt ist und nicht in allen Situationen gleich sein muss. Es ist hingegen allgemein anerkannt, dass Säuren die Geschwindigkeit des katalytischen Reaktion insgesamt erhöhen, denn sie beschleunigen die Bildung des Enamins und/oder dessen Hydrolyse. (Die Rolle des Anions bei der asymmetrischen Iminiumkatalyse wird unter anderen Aspekten in Abschnitt 7.2 noch einmal angesprochen.)

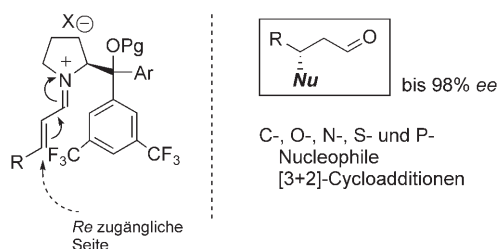


Abbildung 4. Enantioselektivität bei Diarylprolinolether-katalysierten Reaktionen unter Aktivierung als Iminiumion.

In beiden Modellen (Abbildung 3 und 4) ist die Effizienz des O-geschützten Diarylprolinols offenbar nur von der Größe der Substituenten abhängig, nicht aber von deren chemischen Eigenschaften. Daher kann die Katalysatoraktivität durch eine behutsame Modifizierung der Arylstruktur genau eingestellt werden. Der kleinere^[87,90] (und daher häufig reaktivere) Katalysator **XIXc** mit Phenylsubstituenten kann in bestimmten Umsetzungen überragende Selektivitäten liefern. Gellman,^[91a] Hayashi^[96f] und Wang^[98b] berichteten, dass auch die Schutzgruppe am Sauerstoffatom (Methyl, TBDMS oder TES) ausgetauscht werden kann, um die Reaktivität zu modulieren und die chemische Beständigkeit des Katalysators zu erhöhen. Kürzlich erzielten Palomo und Mitarbeiter ausgezeichnete Ergebnisse in enantioselektiven Umsetzungen mit einem Katalysator, der anstelle der Arylgruppen lange aliphatische Ketten trägt.^[101]

Zwei weitere Eigenschaften der Diarylprolinole sollten noch erwähnt werden. Zum einen sind sie nur sehr schwache Katalysatoren für die Homoaldolreaktion von Aldehyden unter den üblichen milden Bedingungen. Dieser Befund ist sehr wichtig, weil die Bildung solcher Nebenprodukte bei der Verwendung von anderen chiralen Aminen als Organokatalysatoren häufig den Einsatz eines großen Überschusses an Aldehyd erforderlich macht. Zum anderen sind diese Katalysatoren kompatibel mit unterschiedlichen Reaktionsmedien. Erfolgreiche Anwendungen sind in apolaren und aprotischen Lösungsmitteln wie Hexan und Toluol, aber auch in polaren und protischen Lösungsmitteln wie Ethanol oder Wasser möglich.

5.6. Universelle und spezifische Katalysatoren

Das wichtigste Ziel in der Organokatalyse ist die Entwicklung von neuen enantioselektiven Reaktionen. Für Syntheschemiker ist die kombinierte Effizienz des natürlichen „universellen Katalysators“ Prolin und der synthetischen Katalysatoren von MacMillan sowie der silylgeschützten Diarylprolinol-Katalysatoren außerordentlich hilfreich, denn sie müssen kein großes Katalysator-Screening durchführen, um für einen neuen asymmetrischen Prozess die optimalen Bedingungen zu finden. Nach den Erfolgen mit diesen Katalysatorsystemen verstärkte sich der Enthusiasmus, sodass immer schwierigere Kombinationen von Elektrophilen und Nucleophilen geprüft wurden. Allerdings sollte hier der Fortschritt nicht nur an der Zahl neu entdeckter Reaktionen gemessen werden. Offensichtlich ist das Konzept der Aminokatalyse nicht auf die Anwendung einiger effizienter Organokatalysatoren beschränkt. Der wichtigste Fortschritt ist die Aufklärung der komplexen Mechanismen dieser mehrstufigen katalytischen Prozesse.

Ein Beispiel für die Vielseitigkeit der Aminokatalyse ist die Entwicklung einer effizienten *anti*-selektiven Mannich-Reaktion. Diese Reaktion ist deshalb schwierig, weil Prolin bei Mannich-Reaktionen ausschließlich und mit ausgezeichneter Stereoselektivität die Bildung des *syn*-Produkts katalysiert (Abschnitt 3.4). Infolge einer Aktivierung durch das saure Proton nähert sich die *Si*-Seite des Enamins der *Si*-Seite des Imins und bildet einen neungliedrigen cyclischen Übergangszustand (Abbildung 5a; der Mechanismus wird in Abschnitt 3.4.1 erörtert). Später berichteten Jørgensen und Mitarbeiter über eine hoch enantioselektive *anti*-selektive Mannich-Reaktion, bei der der Organokatalysator **XIXa** die Produkte mit mäßiger bis guter Diastereoselektivität (*anti/syn* 4:1–15:1) und bis zu 98 % *ee* ergab (Abbildung 5b).^[87] Allgemein anwendbare Organokatalysatoren können offensichtlich nicht bei jeder einzelnen Umsetzung die besten Ergebnisse liefern.

Die Ergebnisse der Forschungsgruppen um Maruoka^[102] und Barbas, Houk und Kollegen^[103] mit gezielt entworfenen Katalysatoren demonstrieren die Möglichkeiten des aminokatalytischen Ansatzes. Maruoka und Mitarbeiter nutzten ihre Erfahrungen mit der axialen Chiralität^[6a] und aus Arbeiten über axial-chirale nichtnatürliche Aminosäuren in der Enaminkatalyse.^[104] Das außergewöhnliche chirale Aminosulfonamid **XXI** katalysierte die *anti*-selektive Mannich-Reaktion für sämtliche getestete Substrate mit einem Diastereomerenverhältnis von mindestens 11:1 und 97 % *ee* (Abbildung 5c).^[102] Dabei verbleibt als einziger Übergangszustand, der vollständig von der doppelten Aktivierung des Aldehyds (durch das Amin im siebengliedrigen Ring) und des Elektrophils (durch das saure Proton des Sulfonamids) profitiert, der zehngliedrige cyclische Übergangszustand **H**, bei dem die *Si*-Seite des Imins sich an die *Re*-Seite des *E*-Enamins anlagert. Houk et al. fanden eine elegante Lösung für die

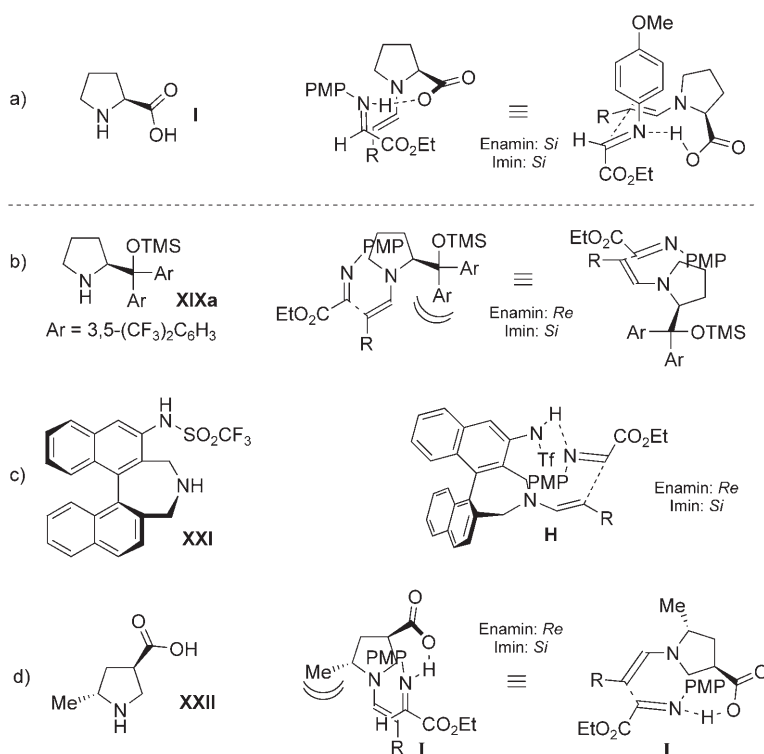


Abbildung 5. Die hoch effiziente Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration bei der Mannich-Reaktion. a) Prolinkatalysierte *syn*-selektive Mannich-Reaktion. b)–d) Aminokatalysierte *anti*-selektive Mannich-Reaktionen.

Probleme der *anti*-selektiven Mannich-Reaktion. Am wichtigsten war es ihnen, die Konformation des Enamins festzulegen und das Proton des Imins für die Aktivierung auszurichten (zehngliedriger cyclischer Übergangszustand **I**, Abbildung 5d).^[103] Ihre Erfahrung mit prolinkatalysierten Reaktionen^[4d,g] und Rechnungen^[25] veranlasste die Autoren, die Prolinstruktur in zweierlei Hinsicht zu modifizieren: Sie verlegten die Carbonsäureeinheit von Position 2 auf Position 3 des Pyrrolidinrings und führten an Position 5 eine zusätzliche Methylgruppe ein. Dies ergab den aktiven Katalysator **XXII**, der trotz seines sehr einfachen Molekülstruktur fast vollständig diastereo- und enantioselektiv wirkte.

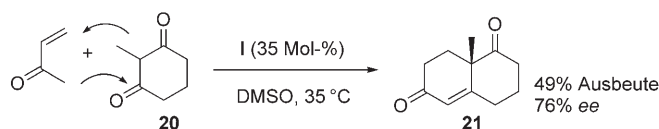
Wegen ihrer Allgemeingültigkeit und ihrer leichten Zugänglichkeit stellen diese Katalysatoren^[105] einen wichtigen Ausgangspunkt zur Erforschung neuer Reaktionen dar. Allerdings wird schon in naher Zukunft die Aminokatalyse mit einer wachsenden Komplexität und Diversität konfrontiert werden. Diese Probleme können realistisch betrachtet aber wiederum durch bestimmte Katalysatoren für einzelne Anwendungen gelöst werden.

6. Aminokatalysierte Dominoreaktionen

In der Regel resultieren komplexe optisch aktive Verbindungen aus vielstufigen Synthesen, wobei zahlreiche Zwischenstufen in zeitraubenden und kostenspielligen Operationen isoliert und gereinigt werden müssen. Die Biosynthese von komplexen Naturstoffen erfolgt dagegen direkt

durch katalytische Reaktionskaskaden. Wieder einmal kann also die Effizienz der Natur als Vorbild dienen. Ein wichtiges Ziel ist daher die Entwicklung entsprechender katalytischer enantioselektiver Dominoreaktionen.^[106] Ein solcher Ansatz vermindert auch den Einsatz von Schutzgruppen und verbessert dadurch die Atomökonomie der Synthese. Das Wissen über den Mechanismus der Enamin- und Iminiumkatalyse ermöglichte es nun, diese Aktivierungsmodi auch in komplizierte Reaktionssequenzen zu integrieren, um direkt und einfach zu komplexen Produkten zu gelangen.^[107]

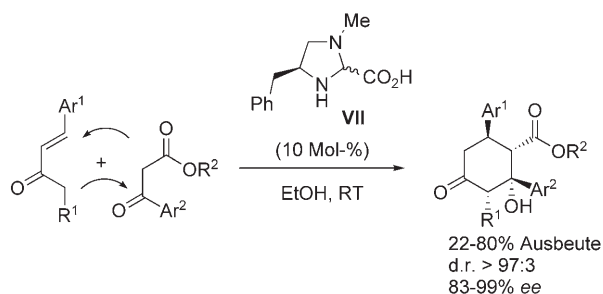
Die erste organokatalytische Dominoreaktion wurde 2000 durch die Forschungsgruppe von Barbas vorgestellt (Schema 28).^[108] Bei dieser Robinson-Anellierung^[17] kataly-



Schema 28. Asymmetrische Robinson-Anellierung (Dominoreaktion unter Iminium-Enamin-Katalyse).

sierte L-Prolin (**I**) zunächst die konjugierte Addition des 2-Methyl-1,3-cyclohexadienons **20** an Methylvinylketon zu einer achiralen Zwischenstufe, die dann mit 49% Ausbeute und 76% ee zum Tetrahydronaphthalin-1,6(2H,7H)-dion **21** umgesetzt wird.

Im Jahr 2004 beschrieb die Gruppe um Jørgensen eine neue Dominoreaktion mit β -Ketoestern und ungesättigten Ketonen (Schema 29)^[67c] mit einem Reaktionsmechanismus,

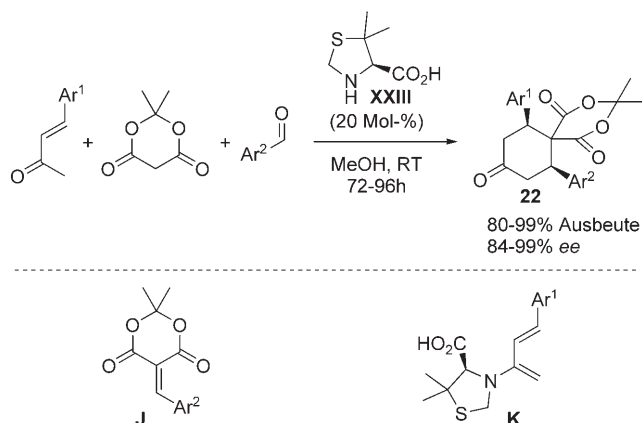


Schema 29. Asymmetrische konjugierte Addition und Aldolreaktion.

der sehr stark demjenigen der Robinson-Anellierung ähnelt. Zunächst gelingt durch Iminiumkatalyse mit dem chiralen Imidazolidon **VII** eine enantioselektive Michael-Addition (Abschnitt 4.2) von 1,3-Dicarbonylverbindungen an das Enon, und anschließend erfolgt ein diastereoselektiver Ringschluss. Interessanterweise kommt es unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht zur Dehydratisierung, und Produkte mit bis zu vier Stereozentren wurden nahezu diastereomerenrein (d.r. > 97:3) und mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen erhalten.

Im Jahr 2003 begannen Barbas und Mitarbeiter mit einer Reihe von Studien über die Verknüpfung von drei Komponenten durch sequenzielle Knoevenagel- und Diels-Alder-Reaktion.^[109] Ein Beispiel für die Effizienz und Anwen-

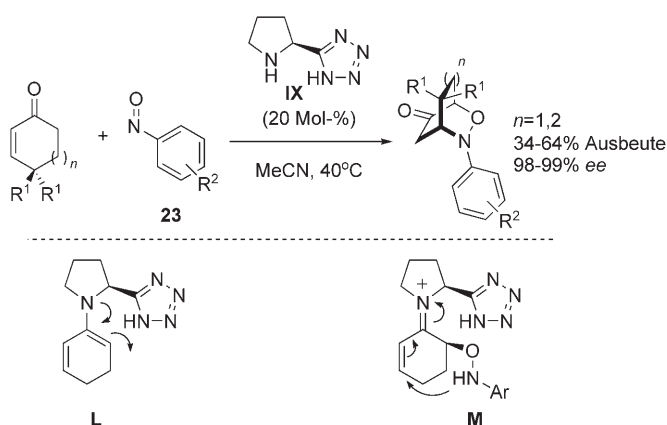
dungsbreite dieses Ansatzes ist in Schema 30 gezeigt.^[109b] Im ersten Schritt entsteht aus dem Aldehyd und Meldrum-Säure das reaktive Dienophil **J**. Daraufhin reagiert die chirale Dienamin-Zwischenstufe **K**, die durch die Kondensation von



Schema 30. Asymmetrische Knoevenagel/Diels-Alder-Reaktion.

5,5-Dimethylthiazolidinium-4-carbonsäure (**XXIII**) mit dem Enon gewonnen wurde, hoch diastereoselektiv mit dem Produkt **J** der Knoevenagel-Kondensation. Nach der hydrolytischen Abspaltung des Katalysators werden die optisch aktiven Produkte **22** der Diels-Alder-Reaktion mit bis zu 99% ee erhalten.

Eine weitere wichtige organokatalytische Dominoreaktion mit ungesättigten Ketonen wurde von Yamamoto und Mitarbeitern beschrieben (Schema 31).^[110] In diesem Beispiel

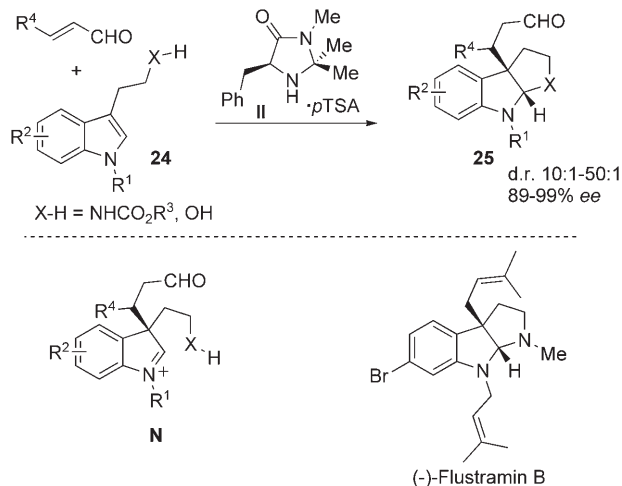


Schema 31. Dominoreaktion unter Iminium-Enamin-Katalyse.

kombiniert der Katalysator verschiedene Charakteristika der Aminokatalyse und vermittelt so beide Schritte bei der Addition eines cyclischen Enons an Nitrosobenzol oder seine Derivate **23**. Zunächst kondensiert das von Prolin abgeleitete Tetrazol **IX** mit einem cyclischen Enon zu dem elektronenreichen Dienamin **L**, das dann am Sauerstoffatom des Nitrosobenzolderivats **23** angreift (siehe Abschnitt 3.4.3). Als zweiter stereochemisch wichtiger Schritt folgt die intramole-

kulare konjugierte Addition im Iminium **M** unter Bildung eines sechsgliedrigen Rings mit bis zu 99 % *ee*.

Die erste Dominoreaktion mit α,β -ungesättigten Aldehyden wurde 2004 von der Forschungsgruppe um MacMillan präsentiert.^[111] Als erstes greift das nucleophile Indol **24** das chirale Iminium an, das aus dem Imidazolidinon **II** und α,β -ungesättigten Aldehyden gebildet wurde (Schema 32).

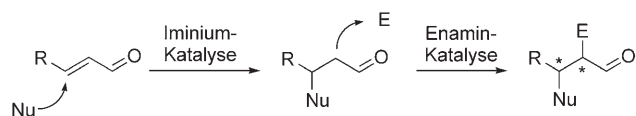


Schema 32. Dominoreaktion aus konjugierter Addition und Cyclisierung.

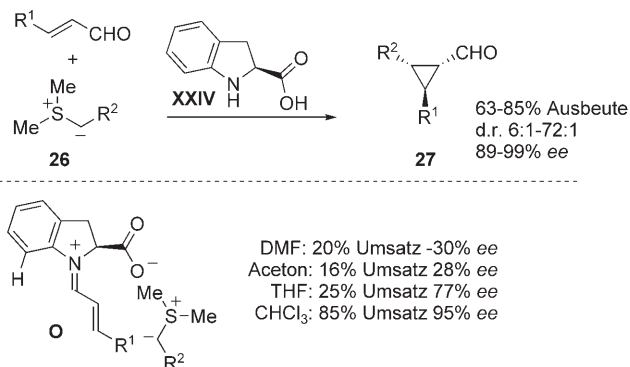
Nach dieser hoch enantioselektiven Bildung eines quartären Stereozentrums wird das Indolinium **N** durch angehängte Alkohol- oder als Carbamat geschützte Aminogruppen abgefangen. So einfach werden in einem einzigen Schritt die Pyrroloindoline **25** mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnissen synthetisiert. Tatsächlich eröffnete dieser Ansatz den Zugang zu vielen Naturstoffanaloga. Ausgehend vom Produkt der organokatalytischen Umsetzung wurde (–)-Flustramin B in nur fünf Stufen erhalten.

Eine andere Art aminokatalysierter Dominoreaktionen beruht auf der konjugierten Addition eines Nucleophils an α,β -ungesättigte Aldehyde mit anschließender α -Funktionalisierung des resultierenden gesättigten Aldehyds (Schema 33). Bei dieser Sequenz ist der Katalysator an beiden Reaktionsschritten beteiligt: Zunächst bildet er das aktivierte Iminium und später die elektronenreiche Enamin-Zwischenstufe.

Im Jahr 2005 setzten MacMillan und Mitarbeiter Dihydroindol-2-carbonsäure (**XXIV**) als Katalysator für die Reaktion von α,β -ungesättigten Aldehyden mit den stabilisierten Schwefelyliden **26** ein (Schema 34). Die Cyclopropande-



Schema 33. Dominoreaktion unter Iminium-Enamin-Katalyse. Nu = Nucleophil, E = Elektrophil.



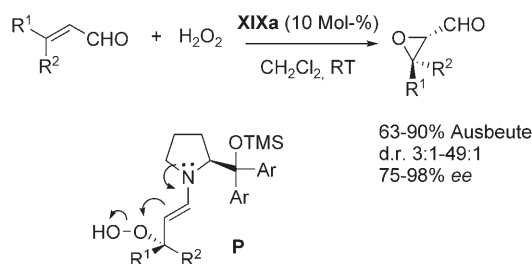
Schema 34. Organokatalytische Cyclopropanierung.

ivate **27** wurden mit guten Ausbeuten, hohen Diastereoselektivitäten und sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten (bis 96 % *ee*).^[112]

Die chirale Induktion wurde durch einen Mechanismus erklärt, den die Autoren „direkte elektrostatische Aktivierung“ (DEA) nannten. Dabei hilft die Wechselwirkung zwischen dem Carboxylation am chiralen Fragment und den Thioniumsubstituenten dabei, das nucleophile Reagens in der Zwischenstufe **O** in unmittelbare Nähe zum β -Kohlenstoffatom des Iminiums zu bringen (Schema 34). Dies erleichtert die Bildung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Dass der Katalysator **XXIV** höhere Enantioselektivitäten als Prolin (46 % *ee*) erreicht, liegt an der besseren Kontrolle über die Konformation des Iminiums. Diese Konformation wird durch die Abstoßung zwischen dem Olefinsubstrat und dem Wasserstoffatom am aromatischen Ring eingestellt. Studien in unterschiedlichen Lösungsmitteln stützen diesen DEA-Mechanismus. In polaren Lösungsmitteln wird die beschriebene elektrostatische Wechselwirkung unterbrochen, und die Reaktion verläuft langsamer und mit einem geringeren Enantiomerenüberschuss. In DMF wurde eine Inversion der absoluten Konfiguration beobachtet, die wahrscheinlich mit einem anderen enantiodifferenzierenden Reaktionsweg zusammenhängt. Dabei überwiegt die Seitenabschirmung des Carboxylatsubstituenten gegenüber der nun schwachen oder gar nicht mehr vorhandenen elektrostatischen Wechselwirkung.

Kurz darauf demonstrierten Jørgensen und Mitarbeiter, wie das *O*-TMS-diarylprolinol **XIXa** die direkte Epoxidierung von β -mono- oder disubstituierten α,β -ungesättigten Aldehyden unter sehr milden Bedingungen katalysiert (Schema 35).^[113]

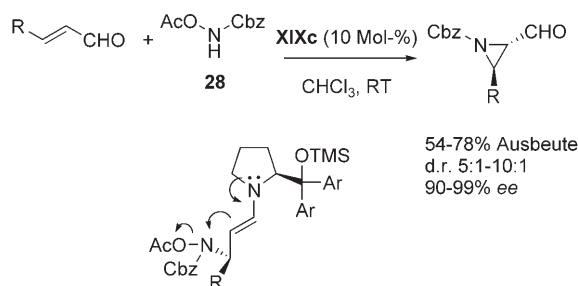
Diese Reaktion läuft offenbar am besten in Dichlormethan ab, aber auch in vielen anderen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Wasser werden gute Ergebnisse erzielt. Für gute Ausbeuten, ausgezeichnete Diastereomerenverhältnisse und Enantioselektivitäten genügt Wasserstoffperoxid (35 % in Wasser) als Oxidationsmittel. Der ungesättigte Aldehyd wird zuerst als Iminium aktiviert, und darauf folgt die nucleophile Addition von Wasserstoffperoxid an die Enamin-Zwischenstufe **P**. Das Enamin greift dann das elektrophile Atom der Peroxideinheit an, und der dreigliedrige Ring wird geschlossen. Dieses Protokoll lässt sich auch auf α,β -disubstituierte Acroleinderivate anwenden. Mischungen von *E*-



Schema 35. Organokatalytische Epoxidierung.

und Z-Olefinen werden mit sehr guter Stereoselektivität umgesetzt. Auch bei anderen Reaktionen unter Iminiumkatalyse wurde ein solcher stereokonvergenter Verlauf beobachtet, der unabhängig von der Konfiguration der Doppelbindung ist (siehe Abschnitt 4.1).

Etwa zwei Jahre nach diesen bahnbrechenden Entdeckungen beschrieb die Forschungsgruppe um Córdova die asymmetrische Aziridinierung von α,β -ungesättigten Aldehyden (Schema 36).^[114] Entscheidend für den Erfolg dieser

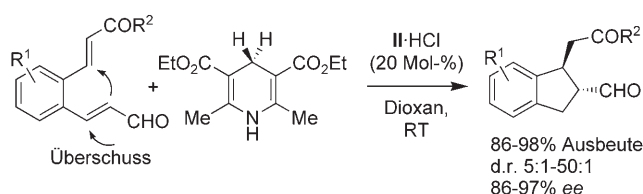


Schema 36. Organokatalytische Aziridinierung.

aminokatalytischen asymmetrischen Umsetzung war die Wahl der neuartigen Stickstoffquelle **28**. Mit dem kleinsten Jørgensen-Katalysator **XIXc** (Ar = Ph) wurden die Aziridingerüste, die noch die leicht entfernbare Benzylcarbamatschutzgruppe trugen, mit sehr hohen Enantiomerenerüberschüssen erhalten (90–99% ee).

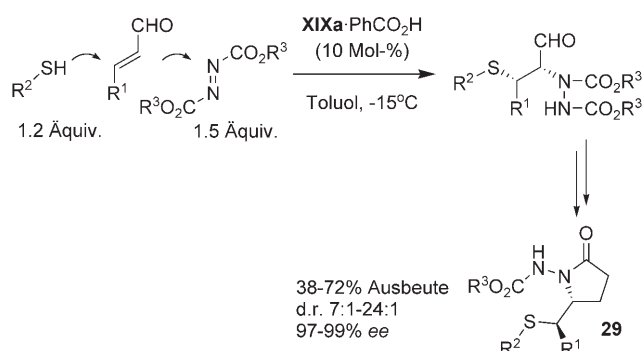
Gleichzeitig und unabhängig voneinander präsentierten die Forschungsgruppen um List, Jørgensen und MacMillan weitere grundlegende Entwicklungen auf dem Gebiet der Iminium-Enamin-Aktivierung. So entdeckten List und Mitarbeiter als Anwendungsbeispiel eine organokatalytische Dominosequenz aus Hydrierung und Michael-Cyclisierung. Mit dem Hydrochlorid des MacMillan-Katalysators **II** erhielten sie unter sehr milden Reaktionsbedingungen ausgezeichnete Ausbeuten und Stereoselektivitäten (Schema 37).^[115]

Einen Schritt weiter gingen die Forschungsgruppen um Jørgensen^[99] und MacMillan.^[116] Mithilfe der Iminium-Enamin-Aktivierungsstrategie entwickelten sie eine Reihe von neuen Mehrkomponentenreaktionen, die als stereoselektive Schritte zwei intermolekulare Reaktionen enthalten. Jørgensen und Mitarbeiter kombinierten als erstes eine hoch enantioselektive organokatalytische Addition von Thiolen an α,β -ungesättigte Aldehyde mit einer α -Aminierung



Schema 37. Organokatalytische Sequenz aus Hydrierung und Michael-Cyclisierung.

(Schema 38).^[99] In einem Eintopfverfahren wurden die Produkte dann reduziert und cyclisiert, um **29** mit hohen Ausbeuten und ausgezeichnetem Diastereomerenverhältnis und

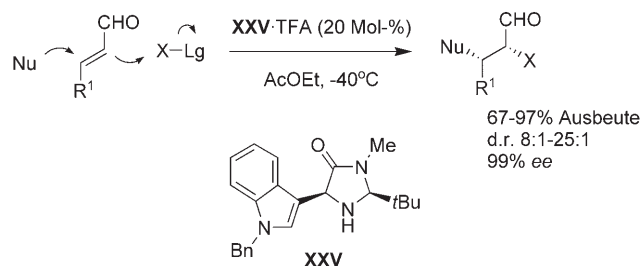


Schema 38. Aminokatalytische Sequenz aus Sulfa-Michael-Addition und Aminierung.

Enantiomerenerüberschuss zu erhalten. Bei dieser Reaktion werden auch dann mäßige bis gute Ausbeuten erzielt, wenn alle drei Verbindungen, die an der Mehrkomponentenreaktion teilnehmen, in ungefähr äquimolarem Verhältnis vorliegen.

Die Forschungsgruppe um MacMillan variierte eines ihrer chiralen Imidazolidinone (**XXV**), um die enantioselektive konjugierte Addition von verschiedenen Kohlenstoffnucleophilen mit einer α -Chlorierung zu verknüpfen (Schema 39).^[116]

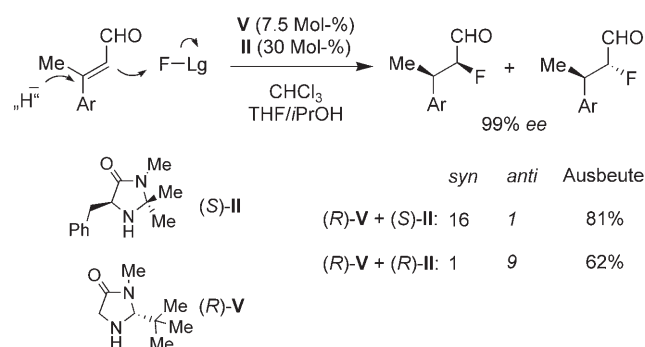
Bemerkenswert bei diesen Dominosequenzen ist die Enantiomerenanreicherung im letzten Schritt der Enamin-katalyse, die die Gruppen um Jørgensen^[117] und auch MacMillan^[116] registrierten. Induziert wird diese Enantiomer-



Schema 39. Aminokatalytische Sequenz aus konjugierter Addition und Halogenierung. Lg = Abgangsgruppe.

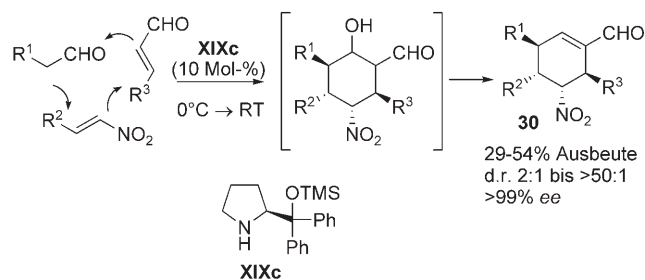
anreicherung durch die Wechselwirkung zwischen dem chiralen Katalysator und der achiralen Zwischenstufe nach der konjugierten Addition im ersten Schritt. Die Produkte werden rasch und üblicherweise mit über 99% *ee* erhalten.

Macmillan und Mitarbeiter erweiterten die Anwendungsmöglichkeiten dieses Ansatzes noch erheblich.^[116] Klar gezeigt wurde, wie Organokatalysatoren mit unterschiedlicher Aktivität bei der Iminium- und Enaminbildung zusammenwirken können, um beide Diastereomere der optisch aktiven Produkte herzustellen. In einer Dominosequenz aus Hydrierung und Fluorierung mit dem Hantzsch-Ester **13** als Nucleophil und NFSI (**18**) als Elektrophil entstehen je nach Katalysatorkombination die *syn*- oder *anti*-Additionsprodukte. Die Ausbeuten waren gut, der Enantiomerenüberschuss betrug 99% *ee* (Schema 40).



Schema 40. Aminokatalytische Sequenz aus *syn*- oder *anti*-diastereoselektiver Hydrierung und Fluorierung. Lg = Abgangsgruppe.

Enders und Mitarbeitern gelang eine noch ambitioniertere Synthese: Sie wollten vier Stereozentren in einer Dreikomponentenreaktion gezielt aufbauen. Grundlage dieser Reaktion war eine Enamin-Iminium-Enamin-Aktivierungssequenz durch einen Aminkatalysator (Schema 41).^[118,119]



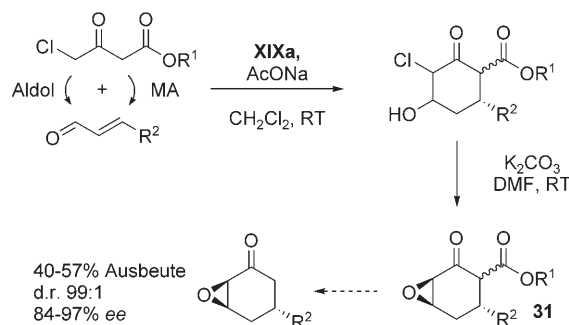
Schema 41. Aminokatalytische Dominoreaktion mit Enamin-Iminium-Enamin-Katalyse.

Zunächst vermittelt der Katalysator *O*-TMS-Diphenylprolinol (**XIXc**) eine Michael-Addition von aliphatischen Aldehyden an ein Nitrostyrollderivat. Im zweiten Schritt katalysiert das chirale Amin die konjugierte Addition der Nitroalkan-Zwischenverbindung an einen α,β -ungesättigten Aldehyd. Im abschließenden Schritt folgen eine Aldolreaktion, bei der der am wenigsten sterisch gehinderte Aldehyd als Nu-

cleophil fungiert, und die Abspaltung von Wasser. Somit werden die hoch funktionalisierten Produkte **30** fast vollständig enantiomerenrein in einer einzigen einfachen Operation erhalten.^[118a]

Zur gleichen Zeit begannen die jeweiligen Forschungsgruppen mit Untersuchungsreihen, die sich mit dem Aufbau funktionalisierter cyclischer Strukturen befassen. Solche Strukturen können gut als Ausgangspunkt für die Synthese von Naturstoffen oder biologisch aktiven Verbindungen dienen. Die meisten neueren organokatalytischen Dominoreaktionen folgen der gleichen Strategie: Üblicherweise ist der erste Schritt eine Michael-Addition, die ein Stereozentrum mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuss erzeugt, und dabei beispielsweise einen α,β -ungesättigten Aldehyd mit einem zweiten difunktionellen Baustein verknüpft. Zielstrukturen der ersten Experimente waren die thermodynamisch günstigen fünf- und sechsgliedrigen Ringe.

Als erstes Beispiel dazu beschrieben Jørgensen und Mitarbeiter eine Dominosequenz aus konjugierter Addition und Aldolreaktion mit anschließender basenkatalysierter intramolekularer Alkylierung (Schema 42).^[120] Bei dieser Synthe-



Schema 42. Organokatalytische Iminiumionen-Cyclisierung.

se wird nur der erste Schritt durch den chiralen Katalysator überwacht, die schwache Base katalysiert die Aldolkondensation. Solche Umsetzungen unter Iminiumkatalyse sind mit verschiedenen organischen und auch anorganischen Basen kompatibel, deren Präsenz den Enantiomerenüberschuss des Gesamtprozesses nicht beeinflusst. Die Produkte **31** dieser Eintopfreaktion aus konjugierter Addition und Darzens-Kondensation werden in guten Ausbeuten erhalten, was für derart komplexe Verbindungen bemerkenswert ist. Noch bedeutsamer ist jedoch die vollständige Stereoselektivität, die das Stereozentrum, das durch den Katalysator im ersten Schritt eingeführt wurde, in den weiteren Stufen induziert. Nach Hydrolyse und Decarboxylierung der Estergruppe werden die Produkte mit drei Stereozentren diastereomerenrein mit bis zu 97% *ee* erhalten.

Das Prinzip der erfolgreichsten Dominoreaktionen präsentiert die Abbildung 6. Wie schon erwähnt, handelt es sich bei der ersten Stufe häufig um eine konjugierte Addition, bei der eine aktivierte Methylengruppe als nucleophiler Partner des α,β -ungesättigten Aldehyds fungieren kann (C-C-Kupplung).^[121] Alternativ können auch C-S-, C-N- und C-O-Bindungen gebildet werden (durch Thiole,^[122] Amine^[123] bzw.

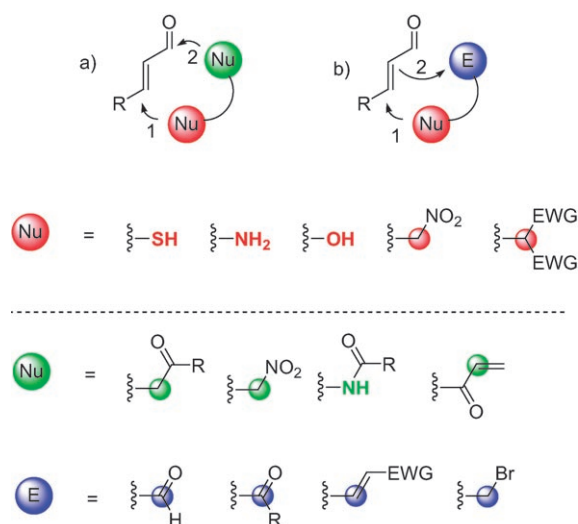


Abbildung 6. Die durch Diarylprolinolether-Katalysatoren und basische oder saure Cokatalysatoren vermittelte organokatalytische Iminiumion-Cyclisierung. a) Nucleophile Dominoadditionen an α,β -ungesättigte Aldehyde. b) β - und α -Dominofunktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.

Alkohole^[124]). Beim Cyclisierungsschritt kann der neu gebildete gesättigte Aldehyd als Elektrophil dienen (Abbildung 6a: Beispiele sind die Aldol-,^[122c] Nitroaldol-,^[121g,i] Morita-Baylis-Hillman (MBH)-Reaktion^[121j] oder eine Carbatamaddition^[121k]) oder als Nucleophil agieren (Abbildung 6b). Im zuletzt genannten Fall kommt es, wahrscheinlich über eine Enamin-Zwischenstufe, zu einer intramolekularen α -Funktionalisierung, was vorher schon die Forschungsgruppen um MacMillan, List und Jørgensen aufgezeigt haben. Beispiele zur Aldolreaktion^[122–124] (häufig mit anschließender Eliminierung), Alkylierung^[121c,d] oder Michael-Addition^[121f] wurden bereits von verschiedenen Forschungsgruppen präsentiert. Charakteristisch für die optisch aktiven cyclisierten Produkte, die bis zu fünf^[121i] neue Stereozentren enthalten, sind nicht nur ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse, sondern, in der Regel, auch hohe bis ausgezeichnete Diastereomerenverhältnisse.

Jeder neue Bericht scheint den Anwendungsbereich von organokatalysierten Dominoreaktionen in der organischen Synthese zu erweitern. Wenn es gelingt, diese Ansätze mit Oxidations- oder Reduktionsschritten, reduktiven Aminierungen oder Wittig-Reaktionen zu Eintopfsequenzen zu verbinden, ergeben sich nahezu unbegrenzte Möglichkeiten. Auch kann der Anwendungsbereich durch den Austausch allgemeingültiger Verbindungen wie Prolin und der MacMillan- oder Jørgensen-Katalysatoren gegen neue, maßgeschneiderte Katalysatorstrukturen, die auf die besonderen thermodynamischen und kinetischen Anforderungen der jeweiligen intramolekularen Reaktionsschritte abgestimmt sind, noch erweitert werden. Wenn das Konzept des Zusammenwirkens von verschiedenen Organokatalysatoren, das MacMillan und Mitarbeiter^[116] eingeführt haben, so eingesetzt wird, dass sowohl die absoluten als auch die relativen Konfigurationen sämtlicher Stereozentren von komplexen optisch aktiven Produkten vorgegeben werden können, steht

uns eine riesige Fülle neuer Möglichkeiten offen. Weil Reaktionen unter Iminium- und Enaminkatalyse auch in der Gegenwart von starken Säuren und starken Basen ablaufen, sollten sie mit anderen organokatalytischen Strategien kombinierbar sein und noch effizientere Mehrkomponenten- oder Eintopfsequenzen ergeben. List und Mitarbeiter haben dies kürzlich beispielhaft demonstriert (Abschnitt 7.2).

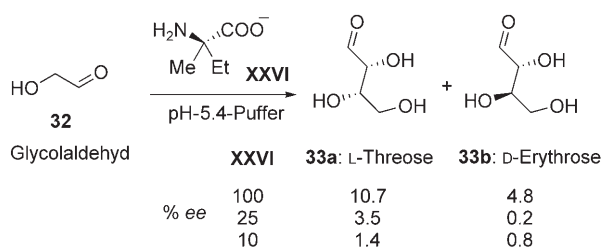
7. Neue Richtungen

Die asymmetrische Aminokatalyse wird mittlerweile als zuverlässige und leistungsfähige Methode in der modernen Synthesechemie anerkannt. Sie eröffnet einzigartige Aktivierungswege für Carbonylverbindungen, wobei sie die inhärenten Beschränkungen klassischer asymmetrischer Methoden umgehen kann. Daher können nun ambitioniertere Ziele definiert werden. Weil das Grundprinzip der Aminokatalyse bereits weitgehend aufgeklärt ist, können auch Konzepte aus anderen Bereichen der Chemie integriert werden, um neuartige Ansätze für bislang unbekannte Umsetzungen zu entwickeln.

7.1. Katalyse mit chiralen primären Aminen

Bisher waren die sekundären chiralen Amine die „Stars“ der asymmetrischen Aminokatalyse, chiralen primären Aminen wurde dagegen nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Tatsächlich verwenden Enzyme wie die Typ-I-Aldolasen und die Carboxylasen primäre Aminogruppen – namentlich von Lysinresten – zur Katalyse.^[20] Außerdem war seit den ersten Beiträgen über intramolekulare Aldolcyclisierungen^[17] in den frühen 1970er Jahren bekannt, dass auch andere natürliche Aminosäuren als Prolin (etwa L-Phenylalanin) asymmetrische Umsetzungen über Enamine katalysieren können.^[125] Das geringe Interesse an einer Anwendung von primären Aminen könnte an der ungünstigen Lage des Imin-Enamin-Gleichgewichts liegen.^[126] Schwerer wiegen aber vielleicht der Aufstieg von Prolin in der asymmetrischen Katalyse und die anschließende Begeisterung über sekundäre Amine als Organokatalysatoren.

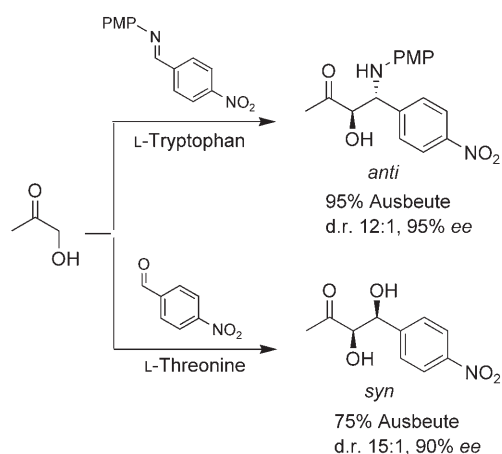
Pizzarello und Weber berichteten 2004 über den katalytischen Einfluss der beiden nichtracemischen primären Aminosäuren Alanin und Isovalin in einem Modell für die präbiotische Zuckersynthese durch Selbstaldolisierung von Glycolaldehyd (**32**, Schema 43).^[31a] Isovalin (**XXVI**) wurde gewählt, weil es die chirale Aminosäure ist, die am häufigsten in Meteoriten vorkommt. Aus einer aminokatalysierten Aldolkondensation in wässrigem Triethylammoniumacetat-Puffer (pH 5.4 bei 50 °C) gingen die Tetrosen **33** mit geringen Enantiomerenüberschüssen hervor. Auch bei den niedrigen *ee*-Werten, die der Katalysator im Meteoritengestein aufweist, wurde diese asymmetrische Induktion beobachtet. Diese Beobachtung stützte die Idee,^[127] dass aminokatalytische Reaktionen bei der asymmetrischen präbiotischen Synthese der Bausteine des Lebens eine Schlüsselfunktion eingenommen haben. Nun begann man, die Chiralitätsverstärkung mit Aminosäuren als Katalysatoren und ihre Bedeutung



Schema 43. Primäre Aminosäuren als präbiotische asymmetrische Katalysatoren.

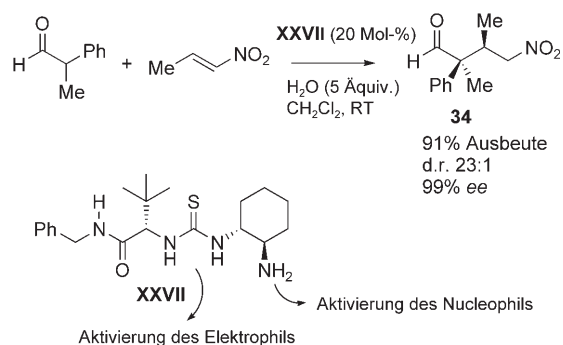
für die präbiotische Entwicklung von Homochiralität intensiv zu erforschen (Abschnitt 3.2).^[30,31] Auch lenkte der Bericht die Aufmerksamkeit wieder auf primäre Amine als potenzielle Organokatalysatoren.

Passend zu dieser Diskussion wurde kürzlich in mehreren Berichten gezeigt, dass einfache Derivate primärer Aminosäuren wichtige Prozesse effizient katalysieren, zum Beispiel Aldol-^[128] und Michael-Reaktionen.^[129] Ein Zwischenschritt ist dabei die Aktivierung als Enamin. Barbas und Kollegen nutzten L-Tryptophan und L-Threonin als Katalysatoren für asymmetrische *syn*-selektive Aldol- und *anti*-selektive Mannich-Reaktionen von Hydroxyketonen (Schema 44).^[130] Dieser Ansatz ergänzt die Prolinkatalyse, bei der nur *syn*-1,2-Aminoalkohole und *anti*-1,2-Diole aufgebaut werden können (Abschnitt 3.4).



Schema 44. Primäre Amine in der Enaminkatalyse.

Die Katalyse mit primären Aminen nutzt die Aktivierungsmodi der Katalyse mit Prolinderivaten, sie kann darüber hinaus aber auch Reaktionen zwischen sperrigen Partner vermitteln, weil im Unterschied zu chiralen sekundären Aminen keine stark befrachteten kovalenten Zwischenstufen gebildet werden. Ein Beispiel von Jacobsen und Kollegen belegt das Potenzial, über das primäre Amine bei der Aktivierung als Enamin verfügen.^[131] Sie verwendeten den difunktionellen Organokatalysator **XXVII** zur hoch enantioselektiven direkten konjugierten Addition von α,α -disubstituierten Aldehyden^[132] an Nitroalkene (Schema 45). Solche Katalysatoren mit primären Aminogruppen und Thioharnstoffeinheiten waren unabhängig voneinander von Tsogoeva

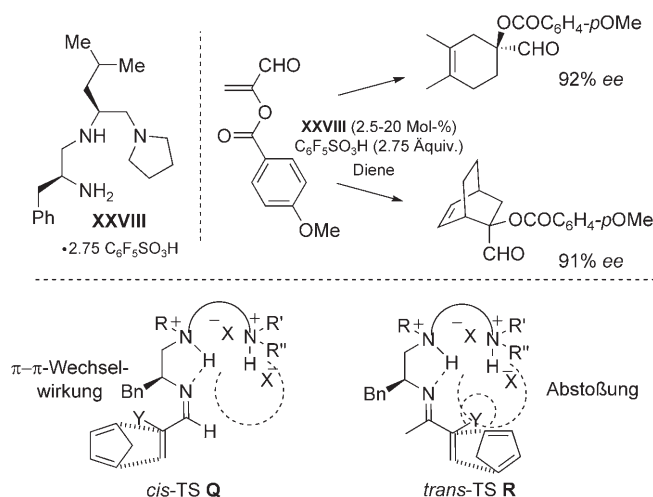


Schema 45. Difunktionelle Katalysatoren mit primären Amino- und Thioharnstoffgruppen.

und Wey und von der Forschungsgruppe um Jacobsen in der organokatalytischen asymmetrischen Addition von Ketonen an Nitroalkene eingeführt worden.^[133] Neu an dieser Studie waren allerdings die Verwendung einer schwierigen Klasse von Carbonylverbindungen als nucleophile Partner – schwierig wegen der inhärenten sterischen Spannung der Enamin-Zwischenstufe – und der Aufbau des Produkts **34** mit zwei benachbarten Kohlenstoffstereozentren (eines davon quartär). Der difunktionelle Katalysator **XXVII** vereint die Vorzüge einer primären Aminogruppe und einer Brønsted-sauren Thioharnstoffeinheit. Dieses Gerüst vermag Elektrophile durch die Bildung von zwei Wasserstoffbrücken effektiv zu aktivieren.^[5,134] Die Berichte bezeugen nochmals die Notwendigkeit, verschiedene Konzepte der Organokatalyse zu kombinieren, um Fortschritte zu erzielen.

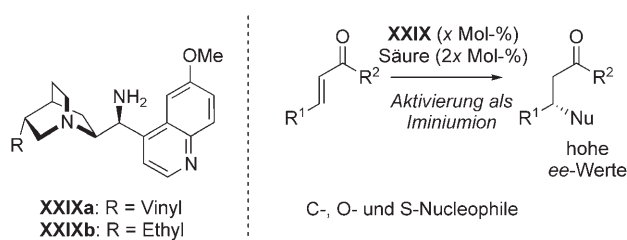
Chirale primäre Amine wurden kürzlich auch zur Aktivierung schwieriger ungesättigter Carbonylverbindungen als Iminiumionen verwendet. Dies umging die Restriktionen der Katalyse mit sekundären Aminen. So ist eine effiziente Aktivierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit MacMillans Imidazolidinon-Katalysatoren oder mit den Jørgensen-Katalysatoren aus sterischen Gründen generell nicht möglich, doch dies gelang Ishihara und Nakano mit dem primären Amin **XXVIII** als Organokatalysator in der ersten Diels-Alder-Reaktion mit α -substituierten Acroleinen.^[135] Dabei gingen α -Acyloxyacroleine *exo*-selektive und hoch enantioselektive Cycloadditionen mit einer Reihe von Dienen in sehr guten Ausbeuten ein (Schema 46). Der beste Organokatalysator für diese Umsetzung wurde auf der Grundlage eines postulierten fünfgliedrigen cyclischen *cis*- oder *trans*-Übergangszustand (TS) ermittelt. Dabei wird zum einen die Anziehung zwischen der Benzyleinheit des Katalysators und dem π -System des Iminium-Intermediats im *cis*-TS **Q** genutzt. Zum anderen wird die sterische Hinderung zwischen dem Gegenion ($\text{C}_6\text{F}_5\text{SO}_3^-$), dem Katalysator und $\text{H}_2\text{C}=\text{CY}$ im *trans*-TS **R** maximiert, sodass der Katalysator **XXVIII** eine hoch enantioselektive Diels-Alder-Reaktion vermittelt.

Eine weitere schwierige Aufgabe ist die asymmetrische β -Funktionalisierung von ungesättigten Ketonen unter Aktivierung als Iminiumion. Mit sekundären Aminen als Katalysatoren verläuft die Reaktion in der Regel schleppend, weil das aktive Addukt nur in sehr geringem Ausmaß gebildet wird (siehe Abschnitt 4.2). Auch in diesem Zusammenhang übertrafen primäre Amine die etablierten Organokatalysa-



Schema 46. Primäre Amine in der Iminiumkatalyse: Diels-Alder-Reaktion von α -substituierten Acroleinen.

toren. So wurde gezeigt, dass die Salze von 9-Amino-9-desoxyepichinin (**XXIXa**) und 9-Amino-9-desoxyepihydrochinin (**XXIXb**), die durch eine Mitsunobu-Reaktion an der OH-Gruppe der Cinchona-Alkaloide in einer einzigen Stufe leicht zugänglich sind, effektive Katalysatoren zur Enon-Aktivierung darstellen (Schema 47).^[136] Durch die Wahl eines geeigneten Gegenions (aus TFA oder dem chiralen *D*-*N*-Boc-phenylglycin) gelang es, die Reaktivität und die Selektivität des katalytischen Systems einzustellen, um hoch enantioselektive konjugierte Additionen mit verschiedenen Nucleophilen auszuführen. Außer ihrer Allgemeingültigkeit als Aktivatoren in der Iminiumkatalyse wurden die Katalysatoren **XXIX** auch erfolgreich für die asymmetrische α -Funktionalisierung von Ketonen über Enamin-Zwischenstufen eingesetzt.^[137]



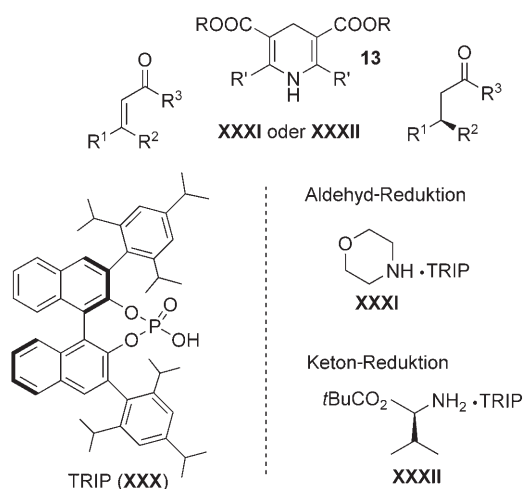
Schema 47. Salze primärer Amine aktivieren Enone als Iminiumionen.

Die vorgestellten Ergebnisse sollten das Potenzial chiraler primärer Amine überzeugend dargelegt haben. Sicherlich werden künftige Studien über die Enamin- und die Iminiumkatalyse den Substratbereich für Elektrophile und/oder Nucleophilen erweitern, die stereoselektiv mit Ketonen umgesetzt werden können. Auch die hervorragende Effizienz, die bereits jetzt für die aminokatalysierte Funktionalisierung von Aldehyden gilt, wird vermutlich erreicht werden. Umsetzungen mit α -substituierten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen stellen aber weiterhin eine große Herausforderung dar, und es wird wahrscheinlich viel Mühe kosten, neue Katalysatoren für derartige Synthesen zu entwerfen.

7.2. Asymmetrische Katalyse mit chiralen Gegenionen

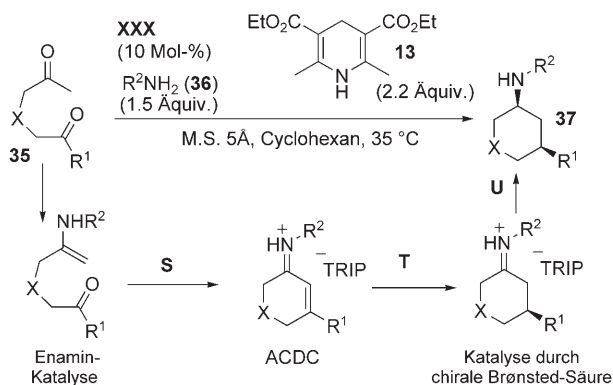
Kürzlich stellten List und Mitarbeiter eine neuartige enantioselektive Synthesestrategie vor: die asymmetrische Katalyse mit chiralen Gegenanionen (asymmetric counteranion-directed catalysis, ACDC).^[138] Dieser Ansatz beruht darauf, dass die meisten chemischen Umsetzungen über geladene Zwischenstufen oder Übergangszustände verlaufen. Daher können Katalysatoren, die in der Lage sind, chirale Ionenpaare zu bilden, hoch stereoselektive Reaktionen vermitteln.^[139] Bei Reaktionen, die kationische Zwischenstufen umfassen, können entsprechend chirale Anionen im Katalysator die Enantioselektivität fördern. Da die Kondensation eines Aminkatalysators mit einer Carbonylverbindung in der Iminiumkatalyse zu einer positiv geladenen Zwischenstufe führt, nutzte die Forschungsgruppe um List dieses Konzept in einer biomimetischen asymmetrischen Wasserstoffübertragung auf α,β -ungesättigte Aldehyde,^[138a] die bereits mit Salzen von chiralen sekundären Aminen ausgearbeitet worden war (Abschnitt 4.1).^[64] Die ACDC mit dem katalytisch aktiven Ammoniumsalz **XXXI** aus dem achiralen sekundären Amin Morpholin und dem chiralen Phosphorsäurederivat 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-diylhydrogenphosphat (TRIP, **XXX**) führte zu einer hoch enantioselektiven konjugierten Reduktion von Enalen (Schema 48).^[138a] Phosphorsäurederivate auf der Basis chiraler Binaphthole waren kurz zuvor als effiziente chirale Brønsted-Säuren vorgestellt worden, die hoch stereoselektiv nucleophile Additionen an Imine katalysieren, sodass es nahe lag, davon abgeleitete Anionen als chirale Gegenionen einzusetzen.^[5a-d]

Später wurde mit dem ACDC-Ansatz eine asymmetrische Wasserstoffübertragung auf α,β -ungesättigte Ketone vorgenommen.^[138b] Um die Reaktivität und die asymmetrische Induktion bei diesem Prozess hoch zu halten, wurde das Salz **XXXII** eines chiralen primärenamins mit einem chiralen Anion als Katalysator eingesetzt. Eine effiziente Aktivierung ist deshalb möglich, weil die primären Amine mit Ketonen stark befrachtete Iminium-Zwischenstufen bilden. Diese Fähigkeit wurde mit den Vorteilen der ACDC kombiniert.



Schema 48. Der ACDC-Ansatz.

Das Potenzial des neuen Konzepts ist bei weitem noch nicht ausgeschöpft.^[138c] Ein beeindruckendes Beispiel ist die von Zhou und List präsentierte organokatalytische Reaktionskaskade unter ACDC- und Brønsted-Säure-Aktivierung, die pharmazeutisch relevante substituierte Cyclohexylamine **37** liefert (Schema 49).^[140] Ausgehend von den 2,6-Diketonen



Schema 49. Die Verknüpfung von Aminokatalyse und ACDC.

35 und dem Hantzsch-Ester **13** vermittelte die Kombination eines achiralen primärenamins **36** wie *p*-Alkoxyanilin mit katalytischen Mengen an TRIP (**XXX**) eine Aldolisierung-Dehydratisierung (**S**) unter Aktivierung als Enamin. Darauf folgte eine asymmetrische konjugierte Reduktion mit ACDC (**T**), und eine reduktive Aminierung mit einer Brønsted-Säure (**U**) als Katalysator führte zum Produkt.^[141] Interessanterweise waren sowohl das Amin als auch das Phosphorsäurederivat für die ersten beiden Reaktionsschritte unbedingt notwendig, und aus einer Reihe von getesteten chiralen Säuren erreichte nur TRIP die beobachtete *cis*-Selektivität im abschließenden Reduktionsschritt.

Unklar ist, warum die Rolle des Anions in der Iminiumkatalyse so lange unterschätzt wurde, vor allem wenn man bedenkt, dass frühere Untersuchungen über die aminokatalytische Aktivierung schon auf starke Effekte der Gegenionen auf die Reaktivität und Selektivität hingewiesen hatten. Die Einführung der ACDC illustriert, wie Kreativität und Ideenaustausch zwischen verschiedenen Teilgebieten der Chemie den „Goldrausch der Aminokatalyse“ beflügelt haben. Beispiele sind die Katalyse durch chirale Wasserstoffbrücken-Donoren^[5] und die Phasentransferkatalyse.^[6,139] Die ACDC-Strategie wurde kürzlich auch auf metallorganische Systeme übertragen.^[142] Diese Berichte illustrieren, wie Konzepte der Organokatalyse auch etablierte Syntheseverfahren positiv zu beeinflussen beginnen.

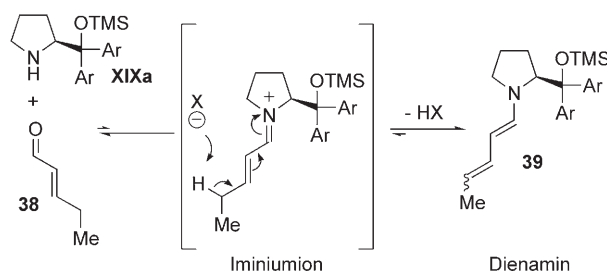
7.3. Neue Aktivierungsmodi

Durch asymmetrische Aminokatalyse unter Aktivierung als Enamin und Iminiumion können mittlerweile zahlreiche hoch chemo- und stereoselektive α - und β -Funktionalisierungen an Carbonylverbindungen mit Elektrophilen bzw. Nucleophilen ausgeführt werden. Nun müssen organokatalytische Aktivierungsmodi für Umsetzungen entwickelt

werden, die bislang nicht zu realisieren waren. In dieser Richtung wurden kürzlich zwei neue Aktivierungskonzepte mit chiralen sekundären Aminen vorgestellt, welche die γ -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden und die knifflige α -Alkylierung von Aldehyden ermöglichen.

7.3.1. Die Dienamin-Katalyse zur γ -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden

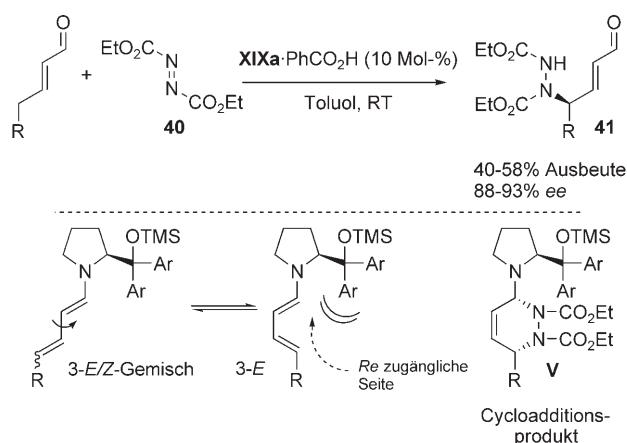
Die Zugabe von Nucleophilen zu α,β -ungesättigten Aldehyden ist eine Schlüsselstrategie der Organokatalyse. Als entscheidendes Intermediat tritt bei diesem Katalyseverfahren ein hoch elektrophiles Iminiumion auf. Demgegenüber berichteten Jørgensen und Mitarbeiter,^[12] dass die Konzentration des Iminiumions bei der Reaktion zwischen dem Katalysator **XIXa** und (*E*)-Pent-2-enal (**38**) unter den Bedingungen einer 1,4-Addition so gering ist, dass dieses Ion ¹H-NMR-spektroskopisch nicht detektiert werden konnte. Weil nämlich das γ -Proton des Iminiumions leicht durch das Gegenion X^- abgespalten wird, liegt statt dessen hauptsächlich das elektronenreiche Dienamin **39** in der Lösung vor (Schema 50).



Schema 50. Die HOMO-Aktivierung von α,β -ungesättigten Aldehyden unter Bildung von Dienaminen.

Dienamine sind gut bekannte Verbindungen. Die Bildung dieser Zwischenstufen wurde als wichtiger Schritt in organokatalytischen Dominoreaktionen mit α,β -ungesättigten Ketonen angesehen (Abschnitt 6). Das Gleichgewicht zwischen Iminiumion und Dienamin galt auch als Grund dafür, dass die enantioselektive aminokatalysierte Wasserstoffübertragung (Abschnitt 4.2) enantiokonvergent verläuft. Erstaunlicherweise wurde bislang nicht versucht, aus diesen reaktiven Zwischenstufen einen Vorteil für die γ -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu ziehen.

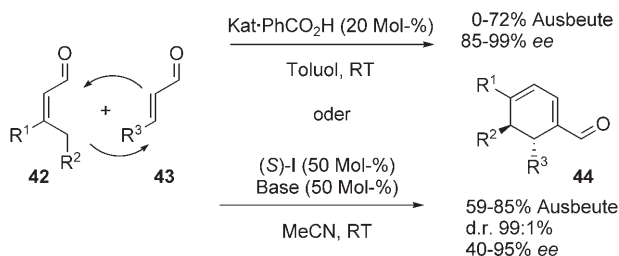
Ausgehend von den Ergebnissen eines einfachen spektroskopischen Experiments entwickelten Jørgensen et al. die erste γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden (Schema 51).^[12] Hierbei katalysiert das chirale Amin **XIXa** die nucleophile Addition zahlreicher α,β -ungesättigter Aldehyde mit aliphatischen Substituenten in β -Stellung an Diethylazodicarboxylat (DEAD, **40**). Die Produkte **41** werden in mäßigen Ausbeuten erhalten und weisen durchweg hohe Enantiomerenüberschüsse auf (88–93% *ee*), die mit einer direkten Funktionalisierung am γ -Kohlenstoffatom kaum vereinbar scheinen, weil das Dienamin als *Z/E*-Mischung vorliegt. Wenn die beiden Isomere ähnlich reaktiv



Schema 51. Dienamin-Katalyse der γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.

wären, müsste ein racemisches Produkt entstehen. Auf der Grundlage von Experimenten und Rechnungen folgerten die Autoren, dass die γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Aldehyden das Ergebnis einer [4+2]-Cycloaddition des (*E*,*s-cis*,*E*)-Dienamins mit **40** als Dienophil sein müsste. Die Hydrolyse der cyclischen Aminoal-Zwischenstufe **V** setzt den Katalysator und das optisch aktive Produkt **41** frei.

Die Forschungsgruppe um Hong übertrug die Dienamin-Katalyse auf eine hoch enantioselektive Robinson-Anellierung von α,β -ungesättigten Aldehyden.^[143,144] Laut den Autoren entstanden die Produkte **44** in diesem Fall jedoch durch eine Dominoreaktion von konjugierter Addition und Aldolreaktion-Eliminierung und nicht durch eine [4+2]-Cycloaddition (Schema 52).^[143] Die nucleophile Addition des Dienamins, das durch die Reaktion der Enale **42** mit einem chiralen Amin (**XIXc**, **XIXd** oder **I**) gebildet wurde, an den Michael-Akzeptor **43** lief hoch enantioselektiv, aber nur mit mäßigen bis guten Ausbeuten ab. Wahrscheinlich ist der Katalysator nicht nur für die Dienamin-Bildung notwendig, sondern auch für die Aktivierung des Michael-Akzeptors **43** als Iminiumion und/oder für die Cyclisierung. Bemerkenswerterweise ergeben in diesem Fall der von L-Prolin abgeleitete Katalysator **XIXc** und L-Prolin selbst die Produkte mit der gleichen absoluten Konfiguration,^[145] sodass der Mechanismus der Reaktion und der chiralen Induktion nicht in beiden katalytischen Systemen und für alle Substrate identisch sein muss. Wenn beide α,β -ungesättigten Aldehyde als

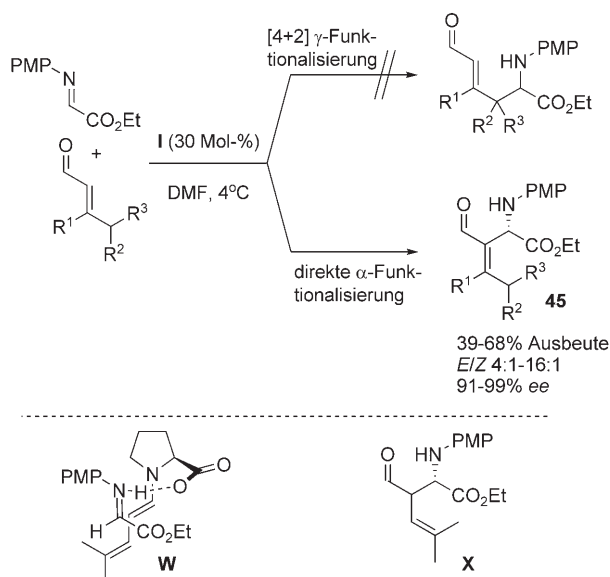


Schema 52. Durch Dienaminbildung ausgelöste asymmetrische Robinson-Anellierung von α,β -ungesättigten Aldehyden. R¹ = Alkyl, H; Kat. = (S)-**XIXc** (oder (R)-**XIXd**); Base = Et₃N oder (–)-Sparteine.

Nucleophil fungieren können (R³ = CH₂R), stimmt die beobachtete Chemo- und Stereoselektivität mit der bevorzugten Bildung des am stärksten substituierten Dienamins überein. Im Allgemeinen vermitteln die Diarylprolinole hoch enantioselektive Reaktionen (bis 99% ee). Allerdings können nur bei den β -disubstituierten Pronucleophilen (R¹ = Alkyl) die Katalysatoren **XIXc,d** verwendet werden; Prolin selbst ist dagegen ein guter Katalysator für einen weiteren Bereich an Reagentienkombinationen. So gelang die Dimerisierung von (*E*)-4-Oxobut-2-enylacetat (R¹ = H, R² = OAc, R³ = CH₂OAc) nur in Gegenwart von Prolin (**I**); das mit 95% ee erhaltene Produkt diente dann als Ausgangspunkt für die Synthese von (+)-Palitantin.

Die oben genannten Beispiele unterstreichen, wie das Dienamin-Gleichgewicht bei neuen γ -Funktionalisierungen von Carbonylverbindungen genutzt werden kann. Kürzlich zeigten Barbas und Mitarbeiter dagegen auf, dass die Reaktivität des konjugierten Enamins auch gesteuert werden kann.^[146] Prolin (**I**) katalysiert mehr die direkte α -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit N-PMP-geschütztem α -Iminoethylglyoxylat und weniger die Addition an das γ -Kohlenstoffatom (Schema 53). Dabei werden die Produkte **45** der Aza-Morita-Baylis-Hillman (MBH)-Reaktion mit mäßiger Ausbeute (39–68%), aber mit ausgezeichneter Enantioselektivität erhalten (bis 99% ee). Wahrscheinlich kompensiert im Übergangszustand **W** die Aktivierung des Imins, die simultan durch die Säurefunktion von Prolin erfolgt, die höhere Energie, die zur Bildung der nicht durch Konjugation stabilisierten Zwischenstufe **X** benötigt wird. Die zum Produkt **45** führende Doppelbondisomerisierung kann spontan auftreten oder wird durch Prolin selbst und durch Additive wie Imidazol katalysiert.

Die Dienamin-Katalyse bietet eine Fülle von neuen Möglichkeiten.^[147] Eine sorgfältige Auswahl von Katalysator,



Schema 53. Die γ -Funktionalisierung unter Dienamin-Katalyse im Vergleich mit der direkten α -Funktionalisierung. Mannich-Reaktion zur Herstellung von Aza-Morita-Baylis-Hillmann-Produkten. Struktur **W** zeigt die difunktionelle Prolinkatalyse, Struktur **X** ein nichtkonjugiertes Intermediat.

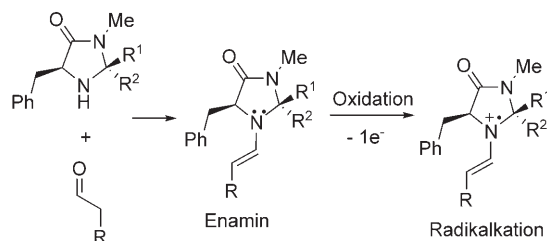
Reagentien und Bedingungen führt zur hohen Reaktivität dieser konjugierten Enamine. Die wenigen bisher veröffentlichten Beispiele sprechen dafür, dass die hohe Enantioselectivität bei der γ -Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen durch eine [4+2]-Cycloaddition erreicht wird oder das Ergebnis einer direkten nucleophilen γ -Addition ist. Außerdem ist die Dienamin-Katalyse auch geeignet, um hoch funktionalisierte MBH-Produkte herzustellen, die auf anderem Weg nicht leicht zugänglich sind.

7.3.2. Die radikalische Aminokatalyse

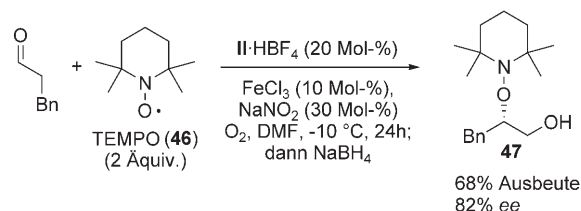
Kürzlich stellten die Forschungsgruppen um MacMillan^[13a-b] und Sibi^[13c] beinahe gleichzeitig ein neues aminokatalytisches Aktivierungskonzept vor. Ihre Katalyse durch einfach besetzte Molekülorbitale („singly occupied molecular orbital catalysis“, SOMO-Katalyse)^[148] beruht auf radikalischen Zwischenstufen und führt die scheinbar weit voneinander entfernten Forschungsbereiche der Organokatalyse und der Radikalchemie zusammen. Der Sprung von Prozessen mit geladenen Zwischenstufen zur radikalischen Katalyse wurde möglich. Diese Arbeiten gehen entsprechend weit über das etablierte Reaktivitätsschema hinaus und vergrößern das Feld der asymmetrischen Aminokatalyse deutlich.

Die SOMO-Katalyse nutzt die Tatsache, dass durch die Kondensation eines Aldehyds mit einem chiralen Amin ein Enamin entsteht, das in Gegenwart anderer Reaktionskomponenten selektiv oxidiert werden kann. Das aus dem Enamin erzeugte Radikalkation mit drei π -Elektronen und einem einfach besetzten Molekülorbital ist für einen anschließenden chemischen Angriff stärker aktiviert als die ursprünglich eingesetzten Aldehyde (Schema 54).

Sibi et al. führten eine stereoselektive α -Oxygenierung von Aldehyden unter aminokatalytischer SOMO-Aktivierung durch. Als Katalysator diente ihnen das MacMillan-Imidazolidinon **II**, und um das aktive radikalische Intermediat aus dem Enamin zu bilden, kombinierten sie substöchiometrische Mengen an FeCl_3 zur Einelektronenübertragung (SET) mit NaNO_2/O_2 als Oxidationsmittel (Schema 55).^[13c] Das stabile Radikal TEMPO (**46**) wurde eingesetzt, um die Radikalkationen abzufangen, und die gewünschten oxygenierten Addukte **47** wurden mit mäßiger bis hoher Enantioselectivität erhalten. Obwohl die gleichen Produkte auch durch eine hoch stereoselektive prolinkatalysierte Addition von Aldehyden an Nitrosobenzol und molekularen Sauerstoff zugänglich sind (Abschnitt 3.4.3), beweist diese Studie doch eindeutig die Gültigkeit des Konzepts der SOMO-Katalyse.

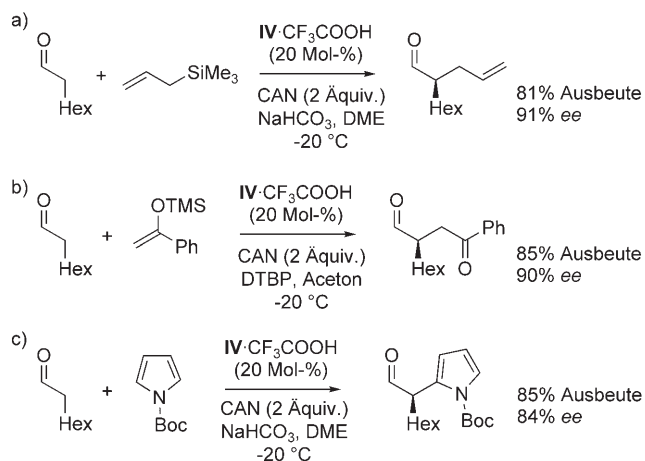


Schema 54. Das Prinzip der SOMO-Katalyse.



Schema 55. Die SOMO-Katalyse für die α -Oxygenierung von Aldehyden.

Mit der Anwendung der SOMO-Katalyse für die hoch enantioselective α -Alkylierung von Aldehyden, eine für die asymmetrische Synthese und Organokatalyse fundamentale C-C-Verknüpfungsmethode, demonstrierten MacMillan und Kollegen den wahren Wert dieser neuartigen Aktivierungsstrategie^[13a,b] (siehe Abschnitt 3.4.4 für eine intramolekulare organokatalytische Variante). Die intermediären Radikalkationen wurden durch Oxidation des Enamins mit Cerammoniumnitrat (CAN) erzeugt, das zuvor wurde durch Kondensation eines Aldehyds mit dem Imidazolidon-Katalysator **IV** gebildet worden war (Schema 56). Zunächst reagierte die



Schema 56. Asymmetrische α -Alkylierung (a), α -Enolierung (b) und α -Arylierung (c) von Aldehyden durch SOMO-Katalyse. DTBP = 2,6-Di-tert-butylpyridin.

radikalische Zwischenstufe mit den π -elektronenreichen silylierten Reagentien (den eigentlichen Alkylierungsmitteln), dann führte eine zweite Oxidation durch CAN mit anschließender Abspaltung der Silylgruppe zu den α -funktionalisierten Aldehyden, die hoch enantiomerenrein erhalten wurden. Interessanterweise bedurfte die Seitenselektivität beim SOMO-aktivierten Intermediat der gleichen Strukturmerkmale des Katalysators **IV**, die auch die sterische Abschirmung in Enamin- und Iminium-Intermediaten bewirken.

Angewendet wurde die SOMO-Katalyse bisher in der asymmetrischen α -Alkylierung^[13a] und α -Enolierung^[13b] von Aldehyden und – mit einem N-Boc-geschützten Pyrrol als Somophil – auch in der α -Arylierung^[13a] (Schema 56). Bemerkenswert ist bei diesen Umsetzungen, dass das α -Kohlenstoffatom des Aldehyds mit den nucleophilen Reagentien reagiert. Formal wird bei diesem Aktivierungsmodus die

normale Polarisierung der Enamin-Zwischenstufen umgedreht (Umpolung). Dadurch werden Reaktionen möglich, die mit etablierten Katalysekonzepten nicht realisiert werden können.

Sicherlich wird die SOMO-Katalyse in naher Zukunft einen erheblichen Beitrag zur asymmetrischen Aminokatalyse leisten.^[149] Zu neuen Möglichkeiten kann es kommen, wenn die SOMO-Aktivierung auf weitere Aldehyde und Ketone sowie auf andere, für die Radikalchemie typische Reagentienklassen ausgedehnt wird.

8. Zusammenfassung und Ausblick

„Gold! Gold! Gold from the American River!“

So lautet das berühmteste Zitat aus dem Kalifornischen Goldrausch.^[150a] Nachdem der Händler S. Brannan diese Worte 1848 durch die Straßen von San Francisco gerufen hatte, stieg die Einwohnerzahl der Stadt explosionsartig von ungefähr 1000 im Jahr 1848 auf 25000 im Jahr 1850 an.^[150b] Eine ähnliche Faszination übten die bahnbrechenden Arbeiten von List, Lerner und Barbas^[2] sowie MacMillan und Mitarbeitern^[3] über die Katalyse mit sekundären Aminen auf die Organiker aus. Die Wiederentdeckung der Enaminchemie und ihre Anwendung für katalytische enantioselektive Reaktionen hatten größere Konsequenzen als erwartet. Nach den ersten Erfolgen einiger weniger Gruppen wuchs das Gebiet der Organokatalyse rasch, und sein Anwendungsbe- reich geht nun weit über die ursprünglichen aminokatalysierten Reaktionen hinaus. Dessen ungeachtet spielen in diesem unaufhaltbaren Entdeckungsfluss die chiralen Aminokatalysatoren die Schlüsselrolle, und die gemeinsamen Anstrengungen vieler Forschergruppen haben die asymmetrische Aminokatalyse zu einer bestens etablierten und zuverlässigen Synthesestrategie gemacht. Weil Organokatalysatoren im Allgemeinen leicht zugänglich, sehr robust und weniger toxisch als metallorganische Komplexe sind, hat dieser Ansatz ein großes Potenzial. Besonders die leichte Ausführbarkeit soll betont werden: Organokatalytische Reaktionen laufen üblicherweise unter sehr milden Bedingungen ab, und es ist kaum Spezialausrüstung erforderlich. Die Reaktionen benötigen keine Inertatmosphäre und können in umweltverträglichen Lösungsmitteln oder ganz ohne Lösungsmittelzusatz ausgeführt werden. Mehrere Beispiele haben außerdem gezeigt, wie aminokatalysierte Reaktionen leicht auf den größeren Maßstab übertragen werden können, ohne dass die Ausbeute oder der Enantiomerenüberschuss leiden.

Wie in jedem fortgeschrittenen Gebiet konzentrieren sich die Neuentwicklungen in der Organokatalyse nun auf ambitioniertere Ziele, sodass die Standards in Innovation und Anwendbarkeit weiter steigen werden. Die komplexen Mechanismen der vielstufigen aminokatalytischen Prozesse sind bereits gut verstanden. Dieses Wissen bildet eine Grundlage, um Katalysatoren und neue Reaktionen zu entwerfen. Nun gelingt es, spezifische Katalysatoren herzustellen, die wesentliche Probleme bei der Synthese von herausfordernden und zuvor nicht zugänglichen Verbindungen gezielt in Angriff nehmen. Die asymmetrische Aminokatalyse wird zu einem

unschätzbaren Verfahren für die direkte Synthese enantiomerenreiner komplexer Verbindungen durch Domino- und Mehrkomponentenreaktionen. Solche katalytischen Kaskaden, die typisch für biologische Systeme sind, vermeiden zeitaufwändige und teure Schritte wie die Isolierung oder Reinigung von Zwischenstufen. In diesem Sinne könnte der Aminokatalyse bei der Entwicklung von nachhaltigen Syntheseprozessen für Wirkstoffe und biologisch aktive Verbindungen eine Schlüsselrolle zufallen.^[151]

Für eine Expansion auf bisher unbekannte Umsetzungen wird es schließlich notwendig sein, die Aminokatalyse um neue Aktivierungskonzepte zu bereichern. Kürzlich veranschaulichte die Einführung der ACDC- und der SOMO-Katalyse, wie wichtig es ist, Ideen aus verschiedenen Bereichen der Chemie zu verknüpfen. Dieser Überblick beleuchtete einige der phantastischen Ergebnisse, die bereits erzielt wurden – mit Sicherheit können wir aber sagen, dass der „Goldrausch der asymmetrischen Aminokatalyse“ nicht verfliegen ist.^[152]

Wir danken Stefano Barbaresco für die Zeichnung des Planwagens im Vortitelbild. P.M. dankt Amleto Piazzi für wertvolle Ratschläge.

Eingegangen am 3. Dezember 2007

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Krefeld

- [1] Eine allgemeine Übersicht zur asymmetrischen Organokatalyse: a) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. C. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; c) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584–1586; d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; e) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. Zu besonderen Themen der asymmetrischen Organokatalyse: g) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1007–1249 (Hrsg.: B. List, C. Bolm); h) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487–631 (Hrsg.: K. N. Houk, B. List). Eine neuere Übersicht zu immobilisierten organischen Katalysatoren: i) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367–1390.
- [2] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [3] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [4] Aktuelle Übersichten zur asymmetrischen Aminokatalyse: a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; b) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; c) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84–96; d) W. Notz; B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591; e) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; f) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686. Ein Essay zur historischen Entwicklung der Enamin/ Iminium-Organokatalyse: g) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.
- [5] Übersichten zur asymmetrischen Katalyse durch chirale Wasserstoffbrückendonoren: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv.*

- Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; d) S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013–4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909–3912; e) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1788–1793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758–1763; f) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306; g) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2110–2113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062–2064; h) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.
- [6] Übersichten zur asymmetrischen Phasentransferkatalyse: a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300–4345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266; b) M. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; c) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525; d) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028.
- [7] Übersichten zu Umsetzungen, die durch chirale Basen katalysiert werden: a) T. Marcelli, T. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658–7666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504; b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; c) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Letcka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
- [8] Zitat aus dem kalifornischen Goldrausch: *Wikipedia, the free encyclopedia*. Stand: 19. September 2007. http://en.wikipedia.org/wiki/California_Gold_Rush#_note-BancroftGoldGold-Gold.
- [9] Die Definitionen der Enaminkatalyse und der Iminiumkatalyse wurden von List in Lit. [4f] gegeben: „There are two aminocatalytic pathways. Iminium catalysis directly utilizes the higher reactivity of the iminium ion in comparison to the carbonyl species and facilitates Knoevenagel-type condensations, cyclo- and nucleophilic additions, and cleavage of α -bonds adjacent to the α -carbon. Enamine catalysis on the other hand involves catalytically generated enamine intermediates that are formed via deprotonation of an iminium ion, and react with various electrophiles or undergo pericyclic reactions.“
- [10] Übersichten zur asymmetrischen Enaminkatalyse: a) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; siehe auch Lit. [4].
- [11] Übersichten zur asymmetrischen Iminiumkatalyse: a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5570. Aktuelle allgemeine Übersichten zu organokatalytischen asymmetrischen konjugierten Additionen: c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; d) D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; e) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [12] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [13] 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; c) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125. Neueste Highlights: d) S. Mukherjee, B. List, *Nature* **2007**, *447*, 152–153; e) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7500–7503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356–7359.
- [14] Leonardo da Vinci, „*Trattato della Natura*“, 1500. Sinngemäß: „... diejenigen, die ihre Inspiration woanders als aus der Natur, dem Meister aller Meister bezogen, strengten sich vergeblich an ...“
- [15] a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; b) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532.
- [16] M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.
- [17] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Deutsches Patent DE 2102623, 29. Juli, 1971; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Deutsches Patent DE 2014757, 7. Oktober, 1971; c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [18] Ein Enamin-Mechanismus wurde bereits in den 1970er Jahren vorgeschlagen: K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108–3135; siehe auch Lit. [22b,c].
- [19] a) J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797–1800; b) C. F. Barbas III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Björnstedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, E. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, *278*, 2085–2092; c) G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3957–3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3738–3741.
- [20] A. Heine, G. DeSantis, J. G. Luz, M. Mitchell, C.-H. Wong, *Science* **2001**, *294*, 369–374, zit. Lit.
- [21] a) 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; b) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131–8132.
- [22] a) B. List, P. Pojarliev, C. Costello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–576; 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.
- [23] Die Idee einer intramolekularen Carbonsäurekatalyse (Brønsted-Cokatalysator), die von List, Lerner und Barbas in Lit. [2] postuliert wurde, kann zurückverfolgt werden auf eine Übersicht aus dem Jahr 1976: M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3–31.
- [24] B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839–5842. Für Studien, die eine lineare Beziehung zwischen den *ee*-Werten von L-Prolin und dem Aldolprodukts demonstrieren, siehe Lit. [4f] und [22c].
- [25] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283; b) K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155–5159; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; d) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [26] a) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100–15101. Ältere Untersuchungen über den Effekt von Wasser: b) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.
- [27] Eine Übersicht zu ihren Arbeiten: C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *3*, 499–507.
- [28] C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357.
- [29] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.
- [30] a) M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621–623; siehe auch: b) Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4709–4713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593–4597.
- [31] a) S. Pizzarello, A. L. Weber, *Science* **2004**, *303*, 1151; b) R. Breslow, M. S. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12979–12980; c) S. Pizzarello, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 680–693.
- [32] M. Klussmann, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8157–8160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7989–7992.

- [33] a) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890–5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766–5768; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922–9923.
- [34] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; ähnliche Studien: c) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [35] Eine neuere Übersicht zur asymmetrischen organokatalytischen Mannich-Reaktion: A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815.
- [36] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249–1251.
- [37] B. List, P. Pojarliev, J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425.
- [38] In Lit. [22c] wurde eine prolinalkatalysierte Michael-Addition an Nitrostyrol beschrieben, bei der racemische Produkte entstanden. Für eine ähnliche bahnbrechende Arbeit über die Michael-Addition unter Enaminkatalyse siehe: J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.
- [39] Ein verbessertes Protokoll mit Prolin: a) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26–28; siehe auch Lit. [40b]. Ausgewählte Beispiele mit sekundären Aminen als Katalysatoren: b) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147–1168, zit. Lit.; c) T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558–9559; d) S. V. Pansare, K. Pandya, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624–9625; e) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6130–6133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987, zit. Lit.
- [40] a) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301–303. Die erste asymmetrische Michael-Addition von Aldehyden an Nitroalkene mit sekundären Aminen auf Prolinbasis als Katalysatoren: b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740; ähnliche Studien: c) H. Hagiwara, T. Okabe, T. Hakoda, T. Hoshi, H. Ono, V. P. Kamat, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2705–2707.
- [41] Ein bahnbrechender Beitrag: a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; siehe auch: b) *The Chemistry of Enamines* (Hrsg.: Z. Rappaport), Wiley, New York, **1994**.
- [42] a) A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867; eine ähnliche Mannich-Strategie mit Ketonen als Donoren: b) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; für diese Reaktion wurde ein interessanter autokatalytischer Mechanismus beschrieben, bei dem offenbar das chirale Produkt seine eigene Bildung katalysiert: c) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S. Wei, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 397–400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 393–396.
- [43] a) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; b) A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997.
- [44] a) J. W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 615–617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609–611; siehe auch: b) J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 421–425. Die erste prolinalkatalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion zwischen einem Keton und *N*-Boc-Iminen (zwei Beispiele): c) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 3597–3604; siehe auch: d) D. Enders, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 2155–2158.
- [45] A. Bøgevig, K. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620–621.
- [46] a) O. Tokuda, T. Kano, W.-G. Gao, T. Ikemoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103–5105; b) P. Dambruoso, A. Massi, A. Dondoni, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4657–4660; c) S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442–7443.
- [47] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799. Eine intramolekulare Variante: b) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891–2894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785–2788. Ein Highlight über gekreuzte Aldolreaktionen: c) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 884–886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 858–860.
- [48] 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.
- [49] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755.
- [50] a) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212; b) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1367–1369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343–1345.
- [51] a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657; die prolinalkatalysierte α -Aminierung von Ketonen: c) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255. Übersicht: d) R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1005–1008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975–978.
- [52] a) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448–2449; b) J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885–3888.
- [53] Blackmond et al. berichteten über nichtlineare Effekte bei der prolinalkatalysierten α -Aminierung und α -Aminoxylisierung von Propanal: a) S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3379–3383; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317–3321; b) H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770–11771; diese Effekte sind wahrscheinlich nicht auf den katalytischen Reaktionsmechanismus zurückzuführen, wie zuvor vorgeschlagen wurde, sondern sie spiegeln eher das Dreiphasenverhalten von Prolin im Lösungsmittel wider (siehe Lit. [30a,b] und [32]).
- [54] Quantenmechanische Rechnungen: a) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912–13913; b) A. Córdova, H. Sundén, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3673–3684.
- [55] a) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379–4382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293–8296.
- [56] Analoge prolinalkatalysierte α -Aminoxylisierungen von Ketonen: a) A. Bøgevig, H. Sundén, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129–1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109–1112; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112–1115. Übersicht: c) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292–4300.
- [57] a) A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914–8915; siehe auch: b) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4659–4663; eine ähnliche Reaktion mit Ketonen: c) H. Sundén, M. Engqvist, J. Casas, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6694–6697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532–6535.
- [58] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451.
- [59] Die Iminium-Aktivierungsstrategie ist in etablierten Synthesemethoden verwurzelt. Dazu gehören die reduktive Aminierung oder die Diels-Alder-Untersuchungen von Jung und

- Kollegen, die zeigten, dass Iminiumionen reaktiver sind als die entsprechenden ungesättigten Aldehyde: M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1893–1896. Für eine persönliche Betrachtung über das Grundprinzip hinter diesem neuen organokatalytischen Konzept siehe Lit. [1a], Kap. 3, S. 95–120.
- [60] a) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874–9875; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370–4371.
- [61] a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172–1173. Kürzlich hat die Forschungsgruppe um MacMillan die organokatalytische und enantioselektive Vinylierung und Friedel-Crafts-Alkylierung mit Trifluoroboraten entwickelt. Diese ermöglicht es, π -elektronenneutrale oder π -elektronenarme Substrate als Nucleophile in der Iminiumkatalyse mit Enalen einzusetzen: b) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15438–15439.
- [62] Eine theoretische Untersuchung der asymmetrischen Pyrrol- und Indol-Alkylierungen mit Imidazolidinonen als Organokatalysator: R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175–1185.
- [63] Ausgewählte Beispiele: konjugierte Addition von elektronenreichen Benzolderivaten: a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894–7895; Mukaiyama-Michael-Addition: b) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192–1194; Addition von Aminen: c) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328–9329. Cycloaddition [4+3]: d) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058–2059; intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA): e) R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616–11617; f) S. A. Selkälä, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620–1624.
- [64] a) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32–33; b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108–110. Ein nichtasymmetrischer organokatalytischer Ansatz mitsamt einem enantioselektiven Beispiel: c) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6829–6832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6660–6662.
- [65] a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458–2460; zur Verwendung von **VI** bei der asymmetrischen Wasserstoffübertragung auf cyclische Enone: b) J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12662–12663. Theoretische Studien zur Diels-Alder-Reaktion mit ungesättigten Aldehyden und Ketonen unter Iminiumkatalyse: c) R. Gordillo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3543–3553.
- [66] Vorhergehende Studien zur Addition von Kohlenstoffnucleophilen an cyclische Enone mit Prolin und Prolinderivaten als Katalysatoren: a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520–3530, zit. Lit.; b) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975–2978.
- [67] a) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331–8338; b) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 685–689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 661–665; c) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1272–1277; d) J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1077–1080; e) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5105–5107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4955–4957. Siehe auch: f) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5239–5242.
- [68] Leonardo da Vinci, *Disegni Anatomici* in der Royal Library of Windsor. Englische Übersetzung: *The Literary Works of Leonardo da Vinci*, zusammengestellt und editiert aus den Originalmanuskripten von J.-P. Richter, Kommentar von C. Pedretti, Phaidon, Oxford, **1977**, S. 102. Sinngemäß: „...wo die Natur die Herstellung ihrer Spezies abgeschlossen hat, dort beginnt der Mensch und erschafft mit den natürlichen Dingen, mit der Hilfe ebendieser Natur, eine unendliche Anzahl von Spezies ...“.
- [69] Ausgewählte Beispiele mit dem Katalysator **IX**: a) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1831–1834; b) H. Torii, M. Nakada, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1983–1986; c) A. J. A. Cobb, D. A. D. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808–1809; siehe auch Lit. [4c]. Katalysator **X**: d) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2474–2477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2420–2423; e) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527–2530; f) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734–735; g) N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4966–4967; siehe auch Lit. [39d, 40b]. Katalysator **XI**: h) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123–3135, zit. Lit.; siehe auch Lit. [39b]. Katalysator **XII**: i) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262–5263; j) Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9285–9289. Katalysator **XIII**: siehe Lit. [39c]. Katalysator **XIV**: k) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958–961. Katalysator **XV**: l) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1393–1395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369–1371; m) W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5077–5079, zit. Lit. Katalysator **XVI**: n) A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1141–1146.
- [70] Siehe Lit. [4d] und zit. Lit. Ausgewählte Beispiele: a) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611–3614; b) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1536–1539; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1498–1501; c) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4151–4157.
- [71] a) N. De Kimpe, R. Verhé, *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes, and α -Haloimines*, Wiley, New York, **1990**. Eine neuere Anwendung der organokatalysierten α -Chlorierung von Aldehyden in der Naturstoffsynthese: b) B. Kang, R. Britton, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5083–5086.
- [72] M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108–4109.
- [73] N. Halland, A. Braunton, S. Bechmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790–4791.
- [74] N. Halland, M. A. Lie, A. Kjærsgaard, M. Marigo, B. Schiøtt, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7083–7090.
- [75] C. A. Marquez, F. Fabbretti, J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7040–7042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6915–6917.
- [76] a) M. Marigo, S. Bechmann, N. Halland, A. Braunton, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5623–5626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5507–5510; b) S. Bertelsen, N. Halland, S. Bechmann, M. Marigo, A. Braunton, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 4821–4823.
- [77] Highlight zur asymmetrischen Fluorierung von Carbonylverbindungen: a) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 558–561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 544–547; die erste asymmetrische katalytische α -Fluorierung: b) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359–4362; zu den Vorteilen fluorierter Verbindungen in den Lebenswissenschaften: c) A. M. Thayer, *Chem. Eng.*

- News* **2006**, 84(23), 15–24; d) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886.
- [78] D. Enders, M. R. M. Hüttl, *Synlett* **2005**, 991–993.
- [79] D. D. Steiner, N. Mase, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3772–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3706–3710.
- [80] T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826–8828.
- [81] M. Marigo, D. Fielenbach, A. Branton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3769–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3703–3706.
- [82] I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6890–6892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6722–6724.
- [83] a) M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4048–4050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3958–3960; b) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11598–11599.
- [84] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794–797. Eine frühere nichtasymmetrische Version: b) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8229–8231; c) A. Armstrong, L. Challinor, J. H. Moir, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5465–5468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5369–5372. Klassische asymmetrische Methoden: d) D. Enders, T. Schäfer, O. Piva, A. Zamponi, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3349–3362; e) D. Enders, T. Schäfer, W. Mies, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10239–10252.
- [85] a) J. Kapfhammer, A. Matthes, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1933**, 223, 43–52; b) D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 100, 1580–1581. Siehe zum Beispiel: c) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808–3809.
- [86] Für frühere Beobachtungen zur hohen Stereokontrolle, aber niedrigen Umsatzrate, die für den Katalysator Diphenylprolinol **XIXb** typisch ist, siehe Lit. [70b,c] und [73]. Asymmetrische Umsetzungen unter Iminium-Aktivierung, bei denen sich **XIXb** als der beste Organokatalysator herausgestellt hat: a) J.-W. Xie, L. Yue, D. Xue, X.-L. Ma, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Chem. Commun.* **2006**, 1563–1565; b) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5260–5262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5168–5170.
- [87] J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296–18304.
- [88] a) P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 122–127; b) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425–471.
- [89] Ein Highlight über den Einfluss von Diarylprolinolether auf die Aminokatalyse: C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7876–7880.
- [90] a) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215; zur Anwendung eines wiederverwertbaren fluorierten Diphenylprolinolsilylethers in dieser Reaktion: b) L. Zu, H. Li, J. Wang, X. Yu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5131–5134. Neueste Verbesserungen: c) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 545–548.
- [91] a) Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4253–4256; b) S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3749–3752. Nach Einreichen dieses Beitrags wurde über eine Sequenz aus organokatalytischer Desaromatisierung und intramolekularer konjugierter Addition berichtet: c) N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 404–405.
- [92] J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5616–5619; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5520–5523.
- [93] a) Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6804–6805; siehe auch: b) Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6050–6055; c) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 683–688.
- [94] a) C. Palomo, S. Vera, I. Velilla, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8200–8202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8054–8056. Zuvor wurde ein anderes sekundäres chirales Amin erfolgreich in der asymmetrischen α -Oxyaminierung von Aldehyden eingesetzt: b) T. Kano, M. Ueda, J. Takai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6046–6047.
- [95] a) M. Tiecco, A. Carlone, S. Sternativo, F. Marini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7006–7009; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6882–6885; siehe auch: b) H. Sundén, R. Rios, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7865–7869. Ältere nichtasymmetrische Versionen: c) W. Wang, J. Wang, H. Lao, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2817–2820; d) J. Wang, H. Li, Y. Mei, B. Lou, D. Xu, D. Xie, H. Guo, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5678–5687.
- [96] Ausgewählte konjugierte Additionen: a) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4411–4415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305–4309; b) H. Gotoh, R. Masui, H. Ogino, M. Shoji, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7007–7010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6853–6856; c) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5307–5309; d) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2660–2664; e) D. Enders, M. H. Bonten, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 885–888. Cycloadditionen: f) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2859–2862; g) R. Rios, I. Ibrahim, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5701–5705.
- [97] a) P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2029–2033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983–1987; b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 849–851; c) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Synthesis* **2008**, 1153–1157. Eine intramolekulare Reaktion: d) S. Fustero, D. Jimenez, J. Moscardo, S. Catalan, C. S. del Pozo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5283–5286.
- [98] a) S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1536–1537; für Tandemsequenzen aus Oxa-Michael- und Aldolreaktion siehe Lit. [124] und b) H. Li, J. Wang, T. E-Nunu, L. Zu, W. Jiang, S. Wei, W. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 507–509.
- [99] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15710–15711; für Tandemsequenzen aus Sulfa-Michael- und Aldolreaktionen siehe Lit. [122].
- [100] a) A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4588–4590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4504–4506; b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, P. Hammar, L. Eriksson, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4591–4594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4507–4510; c) E. Maerten, S. Cabrera, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8893–8903.
- [101] C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, Á. Puente, S. Vera, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8583–8587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8431–8435.
- [102] a) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16408–16409. Das axial-chirale Sulfonamid **XXI** als Organokatalysator in *syn*-selektiven und direkten gekreuzten Aldolreaktionen: b) T. Kano, Y. Yamaguchi, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1768–1770; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1738–1740.

- [103] a) S. Mitsumori, H. Zhang, P. Ha-Yeon Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041; b) nach Einreichen dieses Beitrags wurde eine detailliertere Studie veröffentlicht: H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H. Yeon Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875–886.
- [104] T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3115–3117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055–3057. Siehe auch Lit. [94b].
- [105] Beide Enantiomere der MacMillan-Imidazolidinone und Jørgensen-Katalysatoren können käuflich erworben oder leicht im Gramm-Maßstab hergestellt werden.
- [106] Eine Übersicht zu Kaskadenreaktionen in der Totalsynthese: a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. Eine Übersicht zu asymmetrischen Mehrkomponentenreaktionen: b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628–1661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
- [107] Übersichten zu organokatalytischen Dominoreaktionen: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; b) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 693–700.
- [108] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954.
- [109] a) D. B. Ramachari, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, *12*, 1910–1914; b) D. B. Ramachari, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237; c) D. B. Ramachari, K. Anebuselvj, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838–5849; d) B. Dhevalapally, D. B. Ramachari, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331.
- [110] a) Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962–5963. Ein ähnlicher Ansatz mit Iminen anstelle von Nitrosobenzol (formale Aza-Diels-Alder-Reaktion): b) H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksen, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4955–4958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877–4880.
- [111] J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487.
- [112] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240–3241.
- [113] M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- [114] J. Vesely, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 792–795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778–781.
- [115] J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037.
- [116] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- [117] Eine intermolekulare Domino-Aminierung-Aminierung: H. Jiang, J. B. Nielsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068–9075.
- [118] a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863. Siehe auch: b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467–469; c) D. Enders, M. R. M. Hüttl, G. Raabe, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 267–279.
- [119] Eine alternative Iminium-Iminium-Enamin-Dominoreaktion: A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101–1104.
- [120] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5475–5479.
- [121] Michael-Aldol-Sequenzen: a) A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928–4930; b) J. Wang, H. Li, H. Xie, L. Zu, X. Shen, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9208–9211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050–9053. Michael- α -Alkylierungs-Sequenzen: c) R. Rios, J. Vasely, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835–5839; d) R. Rios, H. Sundén, J. Vasely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028–1032; e) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886–10894. Eine doppelte Michael-Sequenz: f) L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3806–3808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732–3734. Eine Michael-Henry-Sequenz: g) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazeldard, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5010–5013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922–4925. Eine Nitro-Michael-Aldol-Sequenz: h) D. Enders, A. A. Narine, T. R. Benninghaus, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 1667–1670. Eine Nitro-Michael-Henry-Sequenz: i) E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9362–9365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202–9205. Eine Michael-MBH-Sequenz: j) S. Cabrera, J. Alemán, P. Bolze, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 127–131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121–125. Siehe auch: k) R. Rios, I. Ibrahim, J. Vesely, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8695–8699.
- [122] Tandemsequenzen aus Sulfa-Michael- und Aldolreaktionen: a) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354–10355; b) R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8547–8551; c) S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986–14991. Sulfa-Michael-Michael-Sequenz: d) H. Li, L. Zu, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1833–1835.
- [123] Eine Aza-Michael-Aldol-Sequenz: H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksen, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827–832.
- [124] Tandemsequenzen aus Oxa-Michael- und Aldolreaktionen: a) T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763–1767; b) H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574–581. Siehe auch Lit. [98b].
- [125] a) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412–417, zit. Lit.; b) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5282–5283.
- [126] a) R. A. Clark, D. C. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7257–7261; b) D. R. Boyd, W. B. Jennings, L. C. Waring, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 992–995; c) B. Capon, Z.-P. Wu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2317–2324, zit. Lit.
- [127] Beispiele: a) N. S. Chowdari, D. B. Ramachari, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591–9595; b) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [128] Ausgewählte Beispiele: a) A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7190–7194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028–7032; b) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812–816; c) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074–3075, zit. Lit.; d) A. V. Malkov, M. A. Kabeshov, M. Bella, O. Kysilka, D. A. Malyshev, K. Pluhackova, P. Kocovsky, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5473–5476.
- [129] a) Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418–424; b) Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 460–462, zit. Lit.
- [130] S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288–289.
- [131] M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6514–6518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366–6370.
- [132] Eine asymmetrische α -Fluorierung von α -verzweigten Aldehyden, die durch ein chirales primäres Amin mit Nicht-Biaryl-

- Atropisomerie katalysiert wird: S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039–6052. Für asymmetrische Funktionalisierungen von α -verzweigten Aldehyden, die durch sekundäre chirale Amine katalysiert werden, siehe Lit. [52] und [69d,e,lm].
- [133] a) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451–1453; b) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170–7171.
- [134] Ein difunktioneller Katalysator mit sekundärer Amino- und Thioharnstoffgruppe: Y.-J. Cao, H.-H. Lu, Y.-Y. Lai, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Synthesis* **2006**, 3795–3800, zit. Lit.
- [135] K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504–10505.
- [136] Asymmetrische Addition von Kohlenstoffnucleophilen: a) J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 393–396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392; b) J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415; c) W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816–821; d) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405; e) W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7811–7814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667–7670. Sauerstoffnucleophile: f) A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, F. Pesciaoli, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492–5495. Schwefelnucleophile: g) P. Ricci, A. Carlone, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49–53. Siehe auch Lit. [67f].
- [137] a) S. H. McCoey, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599–602; b) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Y. Zhang, K. Jiang, W. Du, Z.-Q. He, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3671–3674; c) B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913–2915.
- [138] a) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299–4301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; b) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368–13369. Für eine asymmetrische Wasserstoffübertragung auf cyclische Enone durch Salze von chiralen sekundären Aminen, siehe Lit. [65b]. Für die Aktivierung von α,β -ungesättigten Ketonen als Iminiumionen mit einem Salz eines primären Amins als Katalysator, bei dem sowohl Kation als auch Anion chiral sind, siehe auch Lit. [136d–g]; c) nach Einreichung dieses Beitrags wurde die ACDC auf die asymmetrische Epoxidierung von Enalen angewendet: X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1135–1138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119–1122.
- [139] Die Verwendung von chiralen kationischen Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen mit achiralen anionischen Zwischenstufen liegt der Phasentransferkatalyse zugrunde; siehe Lit. [6].
- [140] J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498–7499.
- [141] Die ersten Arbeiten über die asymmetrische Reduktion zuvor gebildeter Imine mit chiralen Phosphorsäurederivaten als Katalysatoren: a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783. Durch Phosphorsäurederivate katalysierte asymmetrische reduktive Aminierungen: b) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86; eine ähnliche Studie mit einem Beispiel für die prototypische reduktive Aminierung: c) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
- [142] a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499; b) S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027–7030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903–6906.
- [143] B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, G.-F. Huang, C.-F. Su, J.-H. Liao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459–8471.
- [144] Erste Berichte mit mäßigen Selektivitäten: a) B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2217–2220; b) B. J. Bench, C. Liu, C. R. Evett, C. M. H. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459–8471.
- [145] Eine Diskussion zur Ursache der Stereoselektivität bei der Prolinkatalyse (elektronische Abschirmung) und bei der Diarylpinoether-Katalyse (sterische Abschirmung) geben die Abschnitte 3.3 bzw. 5.5.
- [146] a) N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1910–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878–1880. Eine spätere Anwendung des Protokolls auf N-Boc-geschützte Imine: b) J. Vesely, P. Dziedzic, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6900–6904.
- [147] Nach Einreichung dieses Beitrags wurde die Dienamin-Katalyse zur asymmetrischen Cyclisierung miteinander verbundener α,β -ungesättigten Carbonylgruppen angewendet: R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1472–1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450–1453. Dieser Bericht verdeutlicht besonders die Möglichkeiten der γ -Aktivierung, mehrere intramolekulare Umsetzungen zu vermitteln: Diels-Alder-Reaktionen (IMDA), konjugierte Additionen an Enone sowie Aldolreaktionen.
- [148] Zur nicht enantioselektiven SOMO-Aktivierung von Enaminen, die durch stöchiometrische Mengen an Amin erzeugt wurden: K. Narasaka, T. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakami, *Chem. Lett.* **1992**, 2099–2102.
- [149] Nach Einreichung dieses Beitrags wurde die SOMO-Katalyse für die erste asymmetrische katalytische α -Vinylisierung von Aldehyden eingesetzt. Als Kupplungsreagentien für die radikalischen Prozesse wurden Vinyltrifluorborate verwendet: H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398–399.
- [150] a) H. H. Bancroft, *History of California*, Vol. 23, 1848–1858; **1888**, S. 55–56; b) J. S. Holliday, *Rush for Riches; Gold Fever and the Making of California*, Oakland Museum of California und University of California Press, **1999**, S. 51.
- [151] R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600.
- [152] Seit Einreichung dieses Beitrags wurde der Anwendungsbereich der asymmetrischen Aminokatalyse durch einige Veröffentlichungen erweitert: Reaktionen unter Enaminkatalyse mit Acetaldehyd als Nucleophil: a) Mannich-Reaktion: J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453–455; b) Aldolreaktion: Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2112–2114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082–2084; c) Michael-Reaktion: P. García-García, A. Ladépêche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4797–4799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719–4721; d) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4800–4802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724; Highlight: e) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4710–4712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4632–4634. Ein neuer Ansatz zur Steuerung von relativer und absoluter Konfiguration in asymmetrischen Dominoreaktionen: f) Y. Chi, S. T. Scroggins, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322–6323. Eine neue Anwendung der Dienamin-Katalyse in Dominoreaktionen (Dienamin-Iminium) und der Naturstoffsynthese: g) K. Liu, A. Chougnet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **2008**, DOI: 10.1002/ange.200801765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200801765. Eine aktuelle Übersicht zur asymmetrischen Organokatalyse: h) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.