

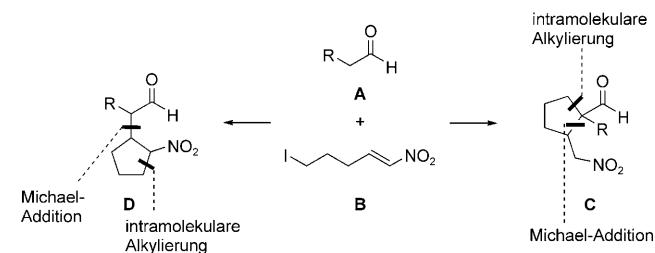
Organokatalytische asymmetrische Dominoreaktionen: eine Kaskade aus Michael-Addition und Aldehyd- α -Alkylierung**

Dieter Enders,* Chuan Wang und Jan W. Bats

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren wurde intensiv an der Entwicklung asymmetrischer Reaktionen gearbeitet, in denen als Katalysatoren kleine organische Moleküle Verwendung finden, die oft ungiftig, umweltfreundlich und unter aeroben sowie wässrigen Reaktionsbedingungen stabil sind.^[1] Dominoreaktionen liefern effizient komplexe Moleküle in einem einzigen Prozess, wobei manuelle Eingriffe und chemischer Abfall minimiert und die Reinigung vereinfacht werden.^[2] Diese Vorteile können in organokatalytischen Dominoreaktionen kombiniert werden, für die in den letzten Jahren viele interessante Beispiele entwickelt worden sind.^[3,4]

Die von sekundären Aminen katalysierte asymmetrische Michael-Addition von Aldehyden und Ketonen an Nitroalkenen liefert direkt γ -Nitroaldehyde und -ketone^[5,6] und wurde von unserer Gruppe in organokatalytischen Tripelkaskadenreaktionen angewendet.^[4d,h,w] 2004 veröffentlichten List und Vignola die erste katalytische asymmetrische intramolekulare α -Alkylierung von Aldehyden.^[7] Vor kurzem wurden asymmetrische organokatalytische Dominoreaktionen aus Michael-Addition und Alkylierung zur Bildung enantiomerenangereicherter und hoch substituierter Cyclopropan- und Cyclopentanderivate entwickelt.^[4r-t] Diese Reaktionen erfolgen unter Iminium-Enamin-Aktivierung unter Verwendung von α,β -ungesättigten Aldehyden und Brommalonaten oder Brom- β -ketoestern. Wir sahen Aldehyde **A** und das ω -Iodnitroalken **B** als mögliche Substrate für eine Dominoreaktion aus Michael-Addition und intramolekularer Alkylierung vor, die entweder zu den Cyclopentancarbaldehyden **C** oder den Produkten **D** einer klassischen Michael-initiierten Ringschlussreaktion (MIRC) führen kann (Schema 1). Die MIRC-Verbindungen **D** wurden nicht beobachtet, wohl aber die cyclischen γ -Nitroaldehyde **C**, nützliche Verbindungen, die in cyclische γ -Aminosäuren mit einem präparativ anspruchsvollen, quartären all-Kohlenstoffstereozentrum umgewandelt werden können.^[8,9]



Schema 1. Dominoreaktion, bestehend aus einer durch ein sekundäres Amin katalysierten Michael-Addition und einer intramolekularen Alkylierung, über Tandem-Enamin-Enamin-Aktivierung.

vollen, quartären all-Kohlenstoffstereozentrum umgewandelt werden können.^[8,9]

γ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein wichtiger inhibierender Neurotransmitter im zentralen Nervensystem von Säugetieren.^[10] Viele ihrer Derivate zeigen biologische Aktivität,^[11] z. B. werden Gabapentin,^[12] Pregabalin^[13] und Vigabatrin^[14] als Medikamente gegen neurologische Krankheiten eingesetzt. Eine effiziente stereoselektive Synthese von γ -Aminosäuren ist daher von großem Interesse, weshalb bereits vielzählige Methoden unter Verwendung von asymmetrischen Auxiliaren und Metallkatalysatoren entwickelt wurden;^[15] kürzlich wurden auch organokatalytische asymmetrische Synthesen acyclischer γ -Aminosäuren veröffentlicht.^[6j,k,16]

Wir berichten hier nun über eine organokatalytische Michael-Addition/Alkylierungs-Dominoreaktion von aliphatischen Aldehyden mit (*E*)-5-Iod-1-nitropent-1-en (**B**) unter Enamin-Enamin-Aktivierung.^[17] Dieser hoch stereoselektive Prozess führt zu den γ -Nitroaldehyden **C** mit einem quartären all-Kohlenstoffstereozentrum. Ausgehend vom Dominoproduct wurde zudem in zwei Stufen eine neue cyclische γ -Aminosäure synthetisiert.

Der Diphenylprolinolsylether **1**^[18] zeigt gute katalytische Aktivität und liefert exzellente asymmetrische Induktionen bei der Michael-Addition von Aldehyden an Nitroalkenen.^[6f] Daher untersuchten wir zunächst die Verwendung von **1** als Katalysator der Reaktion von Propanal (**4a**) mit Nitroalkenen mit verschiedenen ω -Abgangsgruppen (OMs, Br, I; Ms = Mesyl). Im Fall des Brom- oder Mesylderivates verlief die Michael-Addition in guter Ausbeute (70–80 %), das erwünschte Cyclopentanprodukt **6a** wurde jedoch nicht gebildet. Beim Einsatz des ω -Iodnitroalkens **5** lief die Dominoreaktion hingegen ab und lieferte das Cyclopentanderivat **6a** in niedriger Ausbeute von 20 % (Nr. 1, Tabelle 1). Die Diastereoselektivität war nur moderat (d.r. 70:30), der Enantio-

[*] Prof. Dr. D. Enders, C. Wang

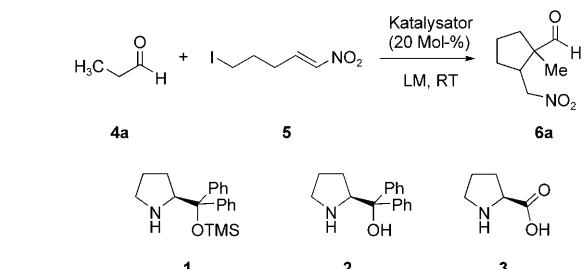
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-Mail: enders@rwth-aachen.de
Homepage: <http://www.oc.rwth-aachen.de>

Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Universität Frankfurt, Frankfurt am Main (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802532> zu finden.

Tabelle 1: Katalysator- und Lösungsmitteltest für die enantioselektive Dominoreaktion.^[a]



Nr.	Kat.	LM	<i>t</i> [d]	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c] <i>trans/cis</i>	<i>ee</i> [%] ^[d] <i>trans, cis</i>
1	1	MeCN	1	20	70:30	94, 95
2	1	THF	1	Spuren ^[c]	71:29	n.b. ^[e]
3	1	CH ₂ Cl ₂	1	0	—	—
4	1	DMF	1	27	74:26	93, 93
5	1	DMSO	5	55	67:33	88, 95
6	2	DMSO	1	Spuren ^[c]	—	—
7	3	DMSO	1	59	70:30	55, —11

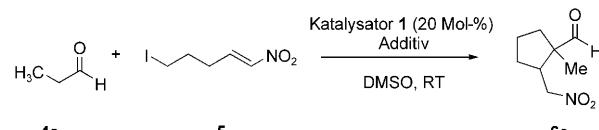
[a] Reaktionsbedingungen: 2 mmol **5**, 5 Äquiv. Propanal (**4a**) und 20 Mol-% Katalysator **1** (TMS=Trimethylsilyl), **2** oder **3** bei Raumtemperatur in 4.0 mL Lösungsmittel (LM). [b] Gesamtausbeute an den trennbaren Diastereomeren nach Flash-Chromatographie. [c] Durch GC-Analyse bestimmt. [d] Durch HPLC-Analyse auf einer chiralen stationären Phase bestimmt. [e] Nicht bestimmt.

merenüberschuss jedoch exzellent (*trans*: 94% *ee*, *cis*: 95% *ee*). Ermutigt durch dieses Ergebnis wurde eine ausführliche Optimierungsstudie in Angriff genommen.

Verschiedene Lösungsmittel wurden getestet, wobei sich eine signifikante Auswirkung der Lösungsmittelpolarität auf das Ergebnis der Reaktion ergab. In den weniger polaren Lösungsmitteln Dichlormethan und Tetrahydrofuran wurde ausschließlich das Michael-Addukt erhalten (Nr. 2 und 3, Tabelle 1). In polaren Lösungsmitteln konnte die Ausbeute an Dominoprodukt **6a** erhöht werden: In DMF ergab sich eine bessere Ausbeute (27%) mit einer ähnlichen Diastereoselektivität (74:26) und Enantioselektivität (*trans*: 93% *ee*, *cis*: 93% *ee*); im Fall von DMSO erhöhte sich die Ausbeute auf ein präparativ verwertbares Niveau (55%). Wichtig ist, dass die Enantioselektivität dieses Prozesses bei ähnlicher Diastereoselektivität (67:33) hoch blieb ($\geq 88\% ee$) (Nr. 4 und 5, Tabelle 1). Anschließend wurden zwei zusätzliche enantiomerenreine sekundäre Amine in dieser Dominoreaktion geprüft: (*S*)-Diphenylprolinol (**2**) lieferte nur das Michael-Additionsprodukt (Nr. 6, Tabelle 1). (*S*)-Prolin (**3**) war hoch aktiv und lieferte in einer ähnlichen Ausbeute (59%) und Diastereoselektivität (70:30) das Cyclopentanderivat **6a**; die Enantioselektivität dieser Reaktion war jedoch niedrig (55, -11% *ee*) (Nr. 7, Tabelle 1).

Zur Verkürzung der Reaktionszeit wurden verschiedene Additive getestet. Die Reaktion war bei Verwendung basischer Additive innerhalb von 12 Stunden beendet, allerdings führten diese zu niedrigeren Ausbeuten oder Enantioselektivitäten (Nr. 1–3, Tabelle 2). Mit Benzoesäure als Additiv wurde eine höhere Ausbeute und Enantioselektivität erhalten. (Nr. 4 und 5, Tabelle 2). Erfolgte die Reaktion bei 40°C, konnte die Reaktionszeit auf einen Tag mit verbesserter

Tabelle 2: Test von Additiven für die enantioselektive Dominoreaktion.^[a]



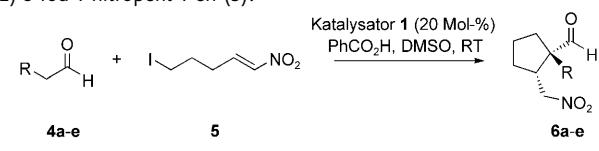
4a		5		6a			
Nr.	Additiv	Mol-%	t [d]	Ausb. ^[b] [%]	d.r. ^[c] trans/cis	ee [%] ^[d] trans, cis	
1	K ₂ CO ₃	20	0.5	25	n.b. ^[e]	87, n.b.	
2	NEt ₃	20	0.5	40	61:39	89, 66	
3	NaOAc	20	0.5	35	62:38	89, 92	
4	PhCO ₂ H	20	4	59	66:34	92, 95	
5	PhCO ₂ H	100	2	62	66:34	94, 96	
6 ^[f]	PhCO ₂ H	100	1	65	63:37	91, 92	

[a] Reaktionsbedingungen: 2 mmol **5**, 5 Äquiv. Propanal (**4a**), 20 Mol-% Katalysator **1** und das entsprechende Additiv (20 oder 100 Mol-%) bei Raumtemperatur in 4.0 mL DMSO. [b] Gesamtausbeute an trennbaren Diastereomeren nach Flash-Chromatographie. [c] Durch GC-Analyse bestimmt. [d] Durch HPLC-Analyse auf einer chiralen stationären Phase bestimmt. [e] Nicht bestimmt. [f] Bei 40°C durchgeführt.

Ausbeute, jedoch niedrigerer Stereoselektivität verkürzt werden (Nr. 6, Tabelle 2).

Die Anwendungsbreite der Reaktion wurde nun unter den optimierten Bedingungen evaluiert (Tabelle 3). Bei Variation der Aldehyde wurde in allen Fällen das Hauptdiaste-

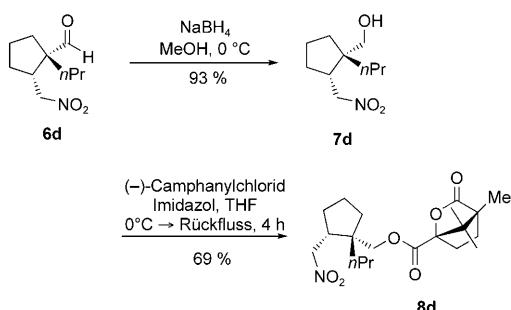
Tabelle 3: Organokatalytische Dominoreaktion der Aldehyde **4a–e** mit (E)-5-Iod-1-nitropent-1-en (**5**).^[a]



6	R	<i>t</i> [d]	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c] <i>trans/cis</i>	<i>ee</i> [%] ^[d] <i>trans, cis</i>
a	Me	2	62	66:34	94, 96
b	Et	4	59	13:87	60, 97
c	<i>i</i> Pr	7	40	1:99	–, 93
d	<i>n</i> Pr	4	45	10:90	53, 97
e	<i>n</i> Bu	4	41 ^[e]	11:89	–, 97 ^[f]

[a] Reaktionsbedingungen: 2 mmol **5**, 5 Äquiv. Aldehyd **4**, 20 Mol-% Katalysator **1** und 100 Mol-% PhCO₂H bei Raumtemperatur in 4.0 mL DMSO. [b] Gesamtausbeute an trennbaren Diastereomeren. [c] Durch GC-Analyse bestimmt. [d] Durch HPLC-Analyse auf einer chiralen stationären Phase auf der Seite der entsprechenden Aldehyde **6** außer **6e** bestimmt. [e] Ausbeute nach Reduktion des Aldehyds zum Alkohol (NaBH₄, MeOH, 0°C). [f] Durch HPLC-Analyse von Alkohol **6e** auf einer chiralen stationären Phase bestimmt.

reomer in exzellentem Enantiomerenüberschuss gebildet (93–97% *ee*). Die Diastereoselektivität reichte dabei von moderat bis exzellent (d.r. 66:34–99:1), und die beiden Diastereomere konnten leicht durch Flash-Chromatographie voneinander getrennt werden. Durch chemoselektive Reduktion mit Natriumborhydrid wurde der primäre Nitroalkohol **7** erhalten, dessen Reaktion mit Camphanylchlorid den kristallinen Ester **8** ergab (Beispiel in Schema 2). Anhand der Röntgenstrukturanalyse des Camphanylderivates **8d** wurde



Schema 2. Synthese des Alkohols und eines kristallinen Camphanylde-
rivates.

die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers **6d** zu *S,R* bestimmt (Abbildung 1).

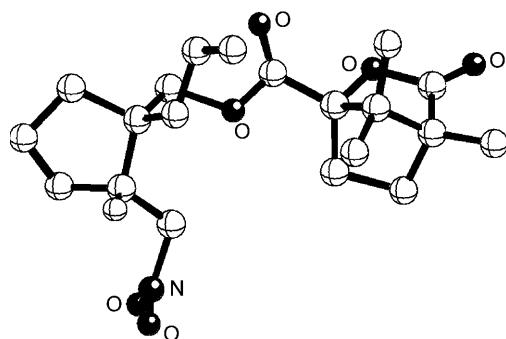
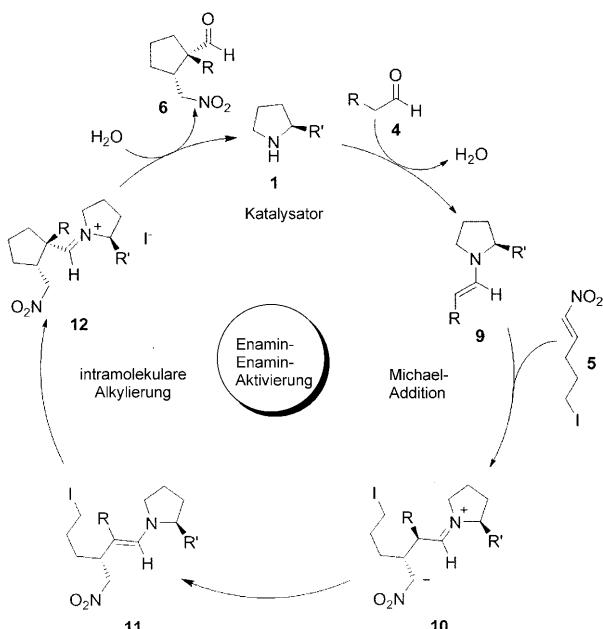


Abbildung 1. Struktur von **8d** im Kristall.^[19]

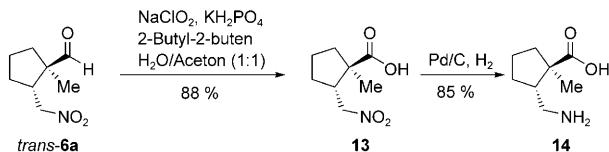
Ein plausibler Katalysezyklus verläuft wie folgt (Schema 3): Die Reaktion startet mit einer Enaminaktivie-



Schema 3. Vorgeschlagener Katalysezyklus der Dominoreaktion; R' = C(OTMS)Ph₂.

zung des Aldehyds durch das chirale Amin. Die sperrige Diphenylsiloxyethylgruppe des Katalysators **1** schirmt wahrscheinlich die *Ca-Re*-Seite des Enaminintermediates **9** ab, weshalb die Michael-Addition an dessen weniger gehinderter *Si*-Seite in einem acyclischen synclinalen Übergangszustand stattfindet, was zum Michael-Addukt **10** führt.^[20] Anschließend wird durch Umprotonierung das zweite Enaminintermediat **11** gebildet, wodurch die Chiralitätsinformation am α -Kohlenstoffatom temporär verloren geht. Im nächsten Schritt kommt es durch eine intramolekulare nucleophile Substitution zum Ringschluss.^[7] Die intramolekulare Alkylierung erfolgt wahrscheinlich von der *Ca-Si*-Seite des Enamins **11**, was die *cis*-selektive Bildung der *S,R*-Cyclopentanprodukte erklärt. Schließlich wird das Produkt **6** nach der Hydrolyse des Intermediats **12** freigesetzt und der Katalysator regeneriert. Im Falle von Cyclopentan **6a** war die Reaktion *trans*-selektiv; vermutlich erfolgt die intramolekulare Alkylierung in diesem Fall von der diastereotopen *Ca-Re*-Seite.

Um die Nützlichkeit dieser Methode zu demonstrieren, wurde das Dominoprodukt *trans*-**6a** in eine neue Fünfring- γ -Aminosäure umgewandelt. Hierzu wurde das diastereomerenreine Cyclopentanderivat **6a** in einer Pinnick-Oxidation umgesetzt und ergab so die γ -Nitrosäure **13**, die durch Reduktion mit Pd/C, H₂ in einer guten Gesamtausbeute von 75% in die γ -Aminosäure **14** überführt wurde (Schema 4).



Schema 4. Synthese der cyclischen γ -Aminosäure **14** ausgehend vom Dominoprodukt *trans*-**6a** in zwei Stufen.

Zusammenfassend haben wir eine diastereo- und enantioselektive organokatalytische Dominoreaktion von aliphatischen Aldehyden mit (*E*)-5-Iod-1-nitropent-1-en unter Verwendung von Diphenylprolinolsilsylether als Katalysator nach einem Enamin-Enamin-Mechanismus entwickelt. Die Methode eröffnet einen Zugang zu cyclischen γ -Nitroaldehyden vom Cyclopentantyp mit einem quartären all-Kohlenstoffstereozentrum. Weiterhin wurde ausgehend vom Dominoprodukt in zwei Stufen eine neue cyclische γ -Aminosäure synthetisiert, die interessant als Wirkstoff sein könnte.

Experimentelles

Zu einer Lösung von Benzoësäure (244 mg, 2 mmol), Propanal (**4a**) (0.75 mL, 10 mmol) und (*E*)-5-Iod-1-nitropent-1-en (**5**) (482 mg, 2 mmol) in DMSO (4 mL) wurde bei Raumtemperatur Katalysator **1** (130 mg, 0.4 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Tage gerührt, anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (5 mL) versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt

durch präparative Dünnschichtchromatographie (Pentan/Ether 12:1) gereinigt. Das Produkt (212 mg, 62 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

Eingegangen am 30. Mai 2008
Online veröffentlicht am 27. August 2008

Stichwörter: Alkylierungen · Aminosäuren · Dominoreaktionen · Organokatalyse · Quartäre Stereozentren

- [1] Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8), Sonderheft über Organokatalyse; d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; e) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584; f) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; g) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; h) *Chem. Rev.* **2007**, *107*(12), Sonderheft über Organokatalyse; i) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; k) H. Kotsuki, H. Ikushima, A. Okuyama, *Heterocycles* **2008**, *75*, 493; H. Kotsuki, H. Ikushima, A. Okuyama, *Heterocycles* **2008**, *75*, 757.
- [2] Übersichtsartikel zu Dominoreaktionen: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; b) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602; d) J. Zhu, H. Benaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; e) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; f) H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354; g) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619; h) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143; i) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134; j) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, *1*.
- [3] Übersichtsartikel zu organokatalytischen Dominoreaktionen: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037.
- [4] Ausgewählte Publikationen zu organokatalytischen Dominoreaktionen: a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272; b) J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036; c) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; d) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861; e) A. Carbone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928; f) M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5475; g) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354; h) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Rumsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467; i) D. Enders, A. A. Narine, T. R. Benninghaus, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 1667; j) A. Carbone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101; k) L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732; l) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5010; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922; m) J. L. Vicario, L. Reboreda, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168; n) J. Wang, H. Li, H. Xie, L. Zu, X. Shen, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050; o) E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202; p) S. Cabrera, J. Alemán, P. Bolze, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121; q) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; r) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886; s) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028; t) R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835; u) H. Li, L. Zu, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1833; v) D. Hazelard, H. Ishikawa, D. Hashizume, H. Koshino, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1445; w) D. Enders, M. R. M. Hüttl, G. Raabe, J. W. Barts, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 267; x) B.-C. Hong, R. Y. Nimje, A. A. Sadani, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2345; y) O. Penon, A. Carbone, A. Mazzanti, M. Locatelli, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4788.
- [5] Übersichtsartikel zu organokatalytischen 1,4-Additionen: a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; b) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123; c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065; d) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.
- [6] Ausgewählte Publikationen zur organokatalytischen Michael-Addition von Aldehyden und Ketonen an Nitroalkene: a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; c) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26; d) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527; e) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369; f) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; g) D. Enders, S. Chow, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4578; h) N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966; i) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871; j) Y. Chi, L. Guo, N. A. Kopf, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5608; k) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610; l) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722; m) P. García-García, A. Ladépêche, R. Hadler, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719.
- [7] N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.
- [8] Übersichtsartikel zu quartären Stereozentren: a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591; b) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473; c) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; d) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; e) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.
- [9] Unseres Wissens wurden bisher nur drei Fälle der Bildung eines quartären all-Kohlenstoffstereozentrums über chirale Amin-katalysierte Dominoreaktionen beschrieben: Lit. [4s,y] und B. Tan, P. J. Chua, Y. Li, G. Zhong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2437.
- [10] a) G. A. R. Johnston, *Pharmacol. Ther.* **1996**, *69*, 173; b) Z. Nie, P. Schweitzer, A. J. Roberts, S. G. Madamba, S. D. Moore, G. R. Siggins, *Science* **2004**, *303*, 1512.
- [11] a) R. B. Silverman, R. Andruszkiewicz, S. M. Nanavati, C. P. Taylor, M. G. Vartanian, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2295; b) J. S. Bryans, D. J. Wustrow, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 149.
- [12] a) G. L. Morris, *Epilepsia* **1999**, *40* (suppl. 5), 63; b) J. Mao, L. L. Chen, *Anesth. Analg.* **2000**, *91*, 680.
- [13] a) R. B. Silverman, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3500; b) E. Ben-Menachem, *Epilepsia* **2004**, *45* (suppl. 6), 13.

- [14] a) R. Sanka, A. T. Derdarian, *CNS Drug Rev.* **1998**, *4*, 260; b) J. A. French, *Epilepsia* **1999**, *40* (suppl. 5), 11.
- [15] Übersichtsartikel zur stereoselektiven Synthese von γ -Aminosäuren: M. Ordóñez, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.
- [16] H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307.
- [17] Ausgewählte Publikationen zu organokatalytischen Dominoreaktionen unter Enamin-Enamin-Aktivierung: a) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301; b) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591; c) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1685.
- [18] C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876.
- [19] CCDC 688699 (**8d**) und 688700 (**8c**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [20] D. Seebach, J. Golióski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413.