

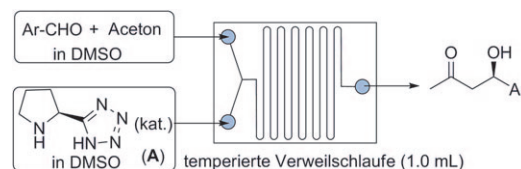
# 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazol-katalysierte Aldol- und Mannich-Reaktionen: schnellere Reaktionen und niedrigere Katalysatorbeladung in einem Durchflussreaktor\*\*

Arjan Odedra und Peter H. Seeberger\*

Transformationen unter der Verwendung chiraler Katalysatoren sind vielversprechend wegen ihrer Atomökonomie und -effizienz.<sup>[1]</sup> Besonders die Organokatalyse<sup>[2,3]</sup> findet als Alternative zur Metallkomplekxkatalyse immer breitere Verwendung.<sup>[4]</sup> Besonders Prolin und einige seiner Derivate katalysieren Aldolreaktionen mit Selektivitäten, wie man sie normalerweise nur von Enzymen kennt.<sup>[5,6]</sup> Allerdings müssen bei prolinkatalysierten asymmetrischen Aldolreaktionen und anderen aminkatalysierten Umsetzungen lange Reaktionszeiten (manchmal mehrere Tage) und hohe Katalysatorbeladungen (normalerweise 20–30 Mol-%) in Kauf genommen werden. Eine Beschleunigung organokatalytischer Reaktionen, einhergehend mit niedrigeren Katalysatorbeladungen, ist daher sehr erstrebenswert.

Die kontinuierliche Prozessführung in Mikroreaktoren hat sich als nützlich erwiesen, um zahlreiche Reaktionen zu beschleunigen und die Maßstabsvergrößerung zu vereinfachen. Kontinuierlich betriebene Durchflussreaktoren mit mikrostrukturierten Kanälen und Mikroreaktoren auf Chipbasis bieten sich daher als Alternativen zu traditionellen Syntheseverfahren in Rundkolben an.<sup>[7]</sup> Mikroreaktoren wurden für viele Standardreaktionen der klassischen organischen Synthese verwendet,<sup>[8,9]</sup> allerdings wurden bisher nur wenige Beispiele für eine enantioselektive Reaktionsführung veröffentlicht.<sup>[10]</sup> Reaktionen werden in Mikroreaktoren gewöhnlich bei höheren Temperaturen als im Rundkolben durchgeführt, um die Reaktionszeit zu verkürzen; dagegen erfordern die meisten asymmetrischen Reaktionen niedrige Temperaturen, um die gewünschte Enantioselektivität zu gewährleisten.

Hier stellen wir die erste Anwendung eines Durchfluss-Mikrofluidreaktors für die organokatalytische asymmetrische Aldolreaktion in Gegenwart von 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazol (**A**) als Katalysator vor, die sich durch drastisch verringerte Reaktionszeiten und Katalysatorbeladungen auszeichnet (Abbildung 1). Das leicht erhältliche Tetrazol **A**<sup>[11]</sup> wurde als Katalysator gewählt, da es in DMSO besser löslich ist als Prolin. Laut Arvidsson,<sup>[11a]</sup> Ley,<sup>[11b]</sup> Yamamoto et al.<sup>[11c]</sup> ist **A**



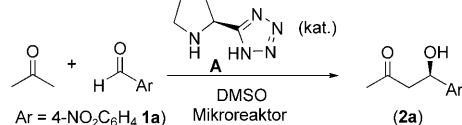
**Abbildung 1.** Experimenteller Aufbau für die Aldol- und Mannich-Reaktion.

bei zahlreichen organokatalytischen Reaktionen reaktiver als Prolin. Die durch **A** katalysierte Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Aceton wurde zur Reaktionsoptimierung ausgewählt. Für diese Studie wurde ein Glasmikroreaktor mit einem Innenvolumen von 1.0 mL und rechteckigen Kanalstrukturen in der Mischzone (Kanalbreite 161  $\mu\text{m}$ , Kanaltiefe 1240  $\mu\text{m}$ , Kanallänge 536  $\mu\text{m}$ ) und der Reaktionszone (Kanalbreite 391  $\mu\text{m}$ , Kanaltiefe 1240  $\mu\text{m}$ , Kanallänge 1844  $\mu\text{m}$ ) verwendet.<sup>[12]</sup> Die strömungstechnischen Anbindungen erfolgten mithilfe von Polytetrafluorethylen (PTFE)-Schläuchen (Innendurchmesser 0.5 mm; Abbildung 1). Die Reaktionstemperatur wurde mit einem Sensor in unmittelbarer Nähe des Reaktors überwacht und blieb während der Experimente konstant. Die Reaktanten wurden über zwei separate Reaktorzuführungen mithilfe einer Spritzenpumpe eingeleitet. Erste Tests der Reaktionsbedingungen zeigten, dass Reaktionen in Mikroreaktoren bei gleich bleibender Ausbeute und Selektivität bei höheren Temperaturen als in Rundkolben durchgeführt werden können (Tabelle 1), was wir auf das bessere Temperaturprofil chemischer Reaktionen im Mikroreaktor zurückführen. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 50 auf 60 °C verbesserte die Produktausbeute, ohne dabei die Enantioselektivität zu beeinflussen (Tabelle 1, Nr. 1, 2). Eine weitere Temperaturerhöhung resultierte hingegen in verminderter Enantioselektivität bei gleich bleibender Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 3). Höhere Konzentrationen der Startmaterialien verbesserten die Ausbeute an Aldolprodukt **2a** auf 79 % bei einem Enantiomerenüberschuss von 76 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 5). Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind vergleichbar mit denen, die unter Verwendung von 20 Mol-% Katalysator in einem Rundkolben erhalten wurden (81 % Ausbeute, 79 % *ee*).<sup>[13]</sup> Eine weitere Verminderung der Katalysatorbeladung im Mikroreaktor auf 5 Mol-% resultierte in einer vollständigen Umsetzung der Reaktanten bei verlängerter Reaktionszeit (20 min; Tabelle 1, Nr. 6), wobei die Ausbeute und Enantioselektivität des Reaktionsprodukts gleich blieben. Eine Reaktion im Rundkolben mit 5 Mol-% Katalysator bei Raumtemperatur erforderte hingegen eine Reaktionszeit von 2400 min!<sup>[13]</sup> Wir führten

[\*] Dr. A. Odedra, Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Laboratorium für Organische Chemie  
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 446-331-235  
E-Mail: seeberger@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.seeberger.ethz.ch>

[\*\*] Wir danken der ETH Zürich und Merck Sharp and Dohme für finanzielle Unterstützung.

**Tabelle 1:** Durch 5-(Pyrrolidin-2-yl)tetrazol (**A**) katalysierte Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd (**1a**) mit Aceton.<sup>[a]</sup>



Nr.	<b>A</b> [Mol-%]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> <sup>[b]</sup> [min]	Ausb. <b>2a</b> [%]	<i>ee</i> <sup>[c]</sup> [%]
1	10	50	10	54 <sup>[d]</sup>	76
2	10	60	10	73	77
3	10	70	10	72	70
4 <sup>[e]</sup>	10	60	10	76	75
5 <sup>[f]</sup>	10	60	10	79	76
6 <sup>[f]</sup>	5	60	20	79	75
7 <sup>[g]</sup>	5	RT	2400	77	74
8 <sup>[h]</sup>	5	60	20	68	65
9 <sup>[i]</sup>	5	50–60	20	72	70

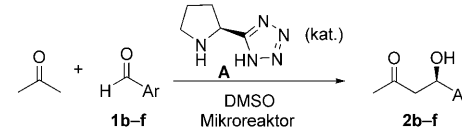
[a] Die Reaktionen wurden mit **1a** (1 mmol), **A** und 10 mL eines DMSO/Aceton-Gemisches (4:1, v/v) durchgeführt; effektive Konzentration [**1a**] = 0.1 M, Reaktionsumsatz > 95%, wenn nicht anders angegeben. [b] Verweilzeit. [c] Ermittelt mithilfe von HPLC an chiraler Phase (AS-H-Säule). [d] 10% **1a** wurden re-isoliert. [e] 5.0 mL DMSO/Aceton (3:1, v/v); effektive Konzentration [**1a**] = 0.2 M. [f] 2.0 mL DMSO/Aceton (1:1, v/v); effektive Konzentration [**1a**] = 0.5 M. [g] Literaturwerte der Reaktion im Rundkolben.<sup>[13]</sup> [h] Reaktion im Rundkolben. [i] Reaktion im Mikrowellenreaktor.

auch Reaktionen in einem Mikrowellenreaktor<sup>[14]</sup> und im Rundkolben durch; in beiden Fällen fand ein kompletter Reaktionsumsatz nach einer Reaktionszeit von 20 min bei 60 °C statt, allerdings verringerten sich Ausbeute und Enantioselektivität gegenüber denen im Mikrowellenreaktor (Tabelle 1, Nr. 8, 9). Diese ersten Ergebnisse zeigen klar das Potenzial von Mikrowellenreaktoren für die Organokatalyse auf.

In weiteren Experimenten verwendeten wir einen Glasreaktor (Innenvolumen 250 µL) und einen PTFE-Rohrreaktor (Innenvolumen 4.0 mL), um den Einfluss der Kanalabmessungen auf die Reaktion zu untersuchen.<sup>[12,15]</sup> Ein Glasreaktor mit rechteckigen Kanalstrukturen in der Mischzone (Kanalbreite 300 µm, Kanaltiefe 250 µm, Kanallänge 532 µm) und in der Reaktionszone (Kanalbreite 400 µm, Kanaltiefe 250 µm, Kanallänge 2509 µm) lieferte ähnliche Ergebnisse wie der 1.0-mL-Glasreaktor (75 % Ausbeute, 76 % *ee*). Die Vergleichsreaktion in einem Rohrreaktor (Innenvolumen 4.0 mL, Innendurchmesser 1.0 mm) ergab das Reaktionsprodukt hingegen in verringerter Ausbeute und Enantioselektivität (71 % Ausbeute, 65 % *ee*).

Zur Untersuchung der Anwendungsbreite unserer Methode führten wir Aldolreaktionen mehrerer aromatischer Aldehyde mit Aceton durch (Tabelle 2). Aktivierter aromatischer Aldehyde wie 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd und 4-Cyanbenzaldehyd lieferten die gewünschten Zielverbindungen in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen innerhalb von 30 min in Gegenwart von 5 Mol-% **A** (68 bzw. 70 % *ee*; Tabelle 2, Nr. 2 bzw. 3). 2-Brombenzaldehyd ergab das Aldolprodukt in 78 % Ausbeute mit 75 % *ee* (Tabelle 2, Nr. 5). Mit Benzaldehyd wurde das Aldolprodukt wegen der konkurrierenden Dehydratisierung nur in geringen Ausbeuten isoliert (Tabelle 2, Nr. 6); eine Reaktionsführung im

**Tabelle 2:** Aldolreaktion von Aceton mit aromatischen Aldehyden.<sup>[a]</sup>

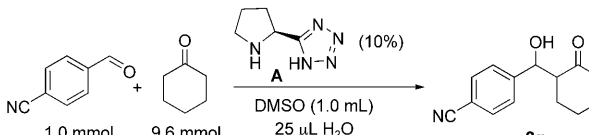


Nr.	Ar	<b>A</b> [Mol-%]	<i>t</i> <sup>[b]</sup> [min]	Produkt; Ausb. [%] <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup> [%]
1	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1b</b> )	10	20	<b>2b</b> ; 71	74
2	<b>1b</b>	5	30	<b>2b</b> ; 77	68
3	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1c</b> )	5	30	<b>2c</b> ; 77	70
4	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1d</b> )	10	20	<b>2d</b> ; 53	74
5	<b>1d</b>	5	30	<b>2d</b> ; 78	75
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>1e</b> )	15	30	<b>2e</b> ; 36 (25) <sup>[e]</sup>	62
7	<b>1e</b>	10	30	<b>2e</b> ; 38 (18) <sup>[e]</sup>	63
8	2-Naphthyl ( <b>1f</b> )	10	30	<b>2f</b> ; 44 (19) <sup>[e]</sup>	57

[a] Alle Reaktionen erfolgten unter den Bedingungen, die in Tabelle 1 für Nr. 5 beschrieben sind. [b] Reaktionszeit. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung. [d] Ermittelt mithilfe von HPLC an chiraler Phase (AS-H-Säule). [e] Ausbeute des entsprechenden Dehydratisierungsprodukts, ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Rundkolben führte hier zu ähnlichen Resultaten: 37 % Aldolprodukt und 25 % Dehydratisierungsprodukt bei Verwendung von 20 Mol-% Katalysator. Die Reaktion ist also empfindlich gegenüber der Katalysatorbeladung, denn größere Katalysatormengen führen verstärkt zu einer Nebenreaktion in Form einer Dehydratisierung (Tabelle 2, Nr. 1/2, Nr. 4/5, Nr. 6/7). Hier zeigt sich der Vorteil des Mikrowellenreaktors: Er erfordert niedrigere Katalysatorbeladungen und ermöglicht so die Synthese der Zielmoleküle in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.

Anschließend untersuchten wir die Aldolreaktion aromatischer Aldehyde mit cyclischen Ketonen. Die Aldolreaktion mit 4-Cyanbenzaldehyd und Cyclohexanon (Überschuss, 9.6 Äquiv.) wurde im Mikrowellenreaktor in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator durchgeführt. Das Aldolprodukt wurde in einer Ausbeute von 86 % als 1:1-Diastereomerenmischung isoliert, wobei das *syn*- und das *anti*-Isomer in einem Enantiomerenüberschuss von 77 bzw. 81 % vorlagen (Schema 1). Um festzustellen, ob das beobachtete Diastereomerenverhältnis von der Reaktionstemperatur (60 °C) abhängt oder eine spezifische Eigenschaft der durch **A** katalysierten Reaktion ist, wurde dieselbe Reaktion in einem Rundkolben bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Aldolprodukt **2g** wurde in identischer Ausbeute (86 %) in Form eines 1.5:1-*syn/anti*-Diastereomerenmischungs isoliert, wobei

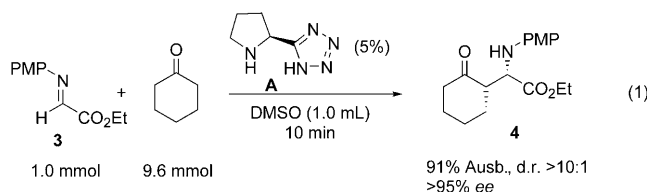


	<i>t</i> / min	<i>T</i> / °C	Ausb. / %	d.r. ( <i>syn/anti</i> )	<i>ee</i>
im Rundkolben	540	RT	86	60:40	78 ( <i>syn</i> )/59 ( <i>anti</i> )
im Mikrowellenreaktor	40	60	86	48:52	77 ( <i>syn</i> )/81 ( <i>anti</i> )

**Schema 1.** Aldolreaktion von Cyclohexanon mit 4-Cyanbenzaldehyd.

das *anti*-Isomer einen deutlich geringeren Enantiomerenüberschuss aufwies, als zuvor im Mikroreaktor beobachtet (59 gegenüber 81 % *ee*).

Darüber hinaus gelang im kontinuierlich betriebenen Mikroreaktor auch die organokatalytische Mannich-Reaktion<sup>[16]</sup> eines  $\alpha$ -Iminoacetats mit Cyclohexanon. Nach Optimierung wurde binnen 10 min bei 60 °C ein vollständiger Umsatz beider Reaktanten erreicht. In Gegenwart von 5 Mol-% **A** entstand das  $\beta$ -Aminoketon **4** in 91 % Ausbeute mit > 95 % *ee* [Gl. (1)].



Wir haben hier gezeigt, dass Aldol- und Mannich-Reaktionen in kontinuierlich betriebenen Mikroreaktoren schneller und mit niedrigeren Katalysatorbeladungen durchgeführt werden können als im Rundkolben. Die Enantioselektivitäten und Ausbeuten der Reaktionen werden dabei nicht beeinflusst; in manchen Fällen erhöht eine niedrigere Katalysatorbeladung die Ausbeute an isolierten Zielverbindungen sogar, weil dadurch das Ausmaß der konkurrierenden Dehydratisierung verringert wird. Die Maßstabsvergrößerung der Reaktionen wird durch die kontinuierliche Prozessführung vereinfacht, was dieses Verfahren vielversprechend für die Entwicklung asymmetrischer Reaktionen in der pharmazeutischen Industrie macht. Auf Grundlage der hier vorgestellten Ergebnisse werden derzeit weitere organokatalytische Reaktionen in Mikroreaktoren untersucht.

## Experimentelles

Die Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Aceton (Tabelle 1, Nr. 6) wurde in einem Glasreaktor mit zwei Zuführungen und einem Innenvolumen von 1.0 mL bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C durchgeführt. Die Reagentien wurden mithilfe einer Spritzenpumpe zugeführt. Über eine der beiden Zuführungen wurde eine Lösung des Aldehyds (1.0 mmol, 1.00 M) in Aceton, über die andere eine Lösung des Katalysators (0.05 M) in DMSO zugegeben (Flussgeschwindigkeit 25  $\mu\text{L min}^{-1}$ ). Die resultierende Gesamtdurchflussgeschwindigkeit betrug 50  $\mu\text{L min}^{-1}$ , was einer Reaktionszeit von 20 min entspricht. Die Reaktionsprodukte wurden über einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5 mL) gesammelt und mit Ethylacetat ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Kieselgel-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) lieferte das Aldolprodukt in 79 % Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC-Analyse (Diacel Chiralpak AS-H, *i*PrOH/Hexan 30:70, Messung der UV-Absorption bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$ , Flussgeschwindigkeit 0.5  $\text{mL min}^{-1}$ ) bestimmt. *R*-Isomer:  $t_r = 24.5$ , und *S*-Isomer:  $t_r = 32.0$ .

Eingegangen am 6. September 2008  
Online veröffentlicht am 13. März 2009

**Stichwörter:** Aldolreaktionen · Asymmetrische Katalyse · Kontinuierliche Durchflussreaktoren · Mikroreaktoren · Organokatalyse

- [1] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259; b) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233.
- [2] Pionierarbeiten: a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336; b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; c) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386; siehe auch: d) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496; e) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [3] Übersichtsartikel über die Organokatalyse: a) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138; d) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79; e) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; f) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001; g) Y. Hayashi, Y. Kiso, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, 63, 464.
- [4] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**.
- [5] Übersichtsartikel über organokatalytische Aldolreaktionen: a) B. List in *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1 (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 161–200; b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573; c) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548; d) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; e) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570; f) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471; g) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- [6] Ausgewählte Berichte über organokatalytische Aldolreaktionen: a) C. L. Chandler, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6737; b) C. Isart, J. Burés, J. Vilarrosa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5414; c) S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. Li, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, 10, 653; d) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152; e) C. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron* **2006**, 62, 329; f) Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2082; g) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. Mossuto, M. Marculescu, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1397; h) C. Grondal, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 694.
- [7] Übersichtsartikel über Mikroreaktoren: a) *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis* (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Microreactors: New Technology for Modern Chemistry*, Wiley, Weinheim, **2000**; c) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 406; d) P. Watts, C. Wiles, *Chem. Commun.* **2007**, 443; e) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2300; f) B. Ahmed-Omer, J. C. Brandt, T. Wirth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 733; g) K. Geyer, J. D. C. Codée, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8434; h) T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu, *Synlett* **2008**, 151; i) C. Wiles, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655; j) J. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7450.
- [8] Ausgewählte Beispiele zur organischen Synthese in Mikroreaktoren: a) H. R. Sahoo, J. G. Kralj, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5704; b) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2413; c) T. Iwasaki, A. Nagaki, J. Yoshida, *Chem. Commun.* **2007**, 1263; d) E. R. Murphy, J. R. Martinelli, N. Zaborenko, S. L.

- Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1734; e) V. Hessel, C. Hofmann, P. Löb, J. Löhndorf, H. Löwe, A. Ziogas, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 479; f) T. Fukuyama, M. Kobayashi, M. T. Rahman, N. Kamata, I. Ryu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 533.
- [9] Beiträge zur organischen Synthese in Mikroreaktoren von unserer Arbeitsgruppe: a) O. Flögel, J. D. C. Codée, D. Seebach, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7000; b) F. R. Carrel, K. Geyer, J. D. C. Codée, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285; c) T. Gustafsson, F. Pontén, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 1100; d) T. Gustafsson, R. Gilmour, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 3022; e) A. Odedra, K. Geyer, T. Gustafsson, R. Gilmour, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 3025.
- [10] Beispiele zur asymmetrischen Synthese in Mikroreaktoren: a) C. de Bellefon, N. Pestre, T. Lamouille, P. Grenouillet, V. Hessel, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 190; b) C. Jönsson, S. Lundgren, S. J. Haswell, C. Moberg, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10515; c) A. J. Sandee, D. G. I. Petra, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Piet, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1202.
- [11] Erste Berichte über die Organokatalyse mit diesem Katalysator: a) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1831; b) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett* **2004**, 558; c) H. Torii, M. Nakadaï, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983.
- [12] Weitere Informationen: <http://www.syrris.com>.
- [13] A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
- [14] Thermischer Effekt von Mikrowellen auf organokatalytische Reaktionen: a) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3577; b) B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077; c) B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888; d) M. Hosseini, N. Stiasni, V. Barbieri, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1417.
- [15] Wir danken einem der Gutachter für die Anregung, die Auswirkungen der Kanalabmessungen auf die Reaktion zu untersuchen.
- [16] Ausgewählte Beispiele und Übersichten zu organokatalytischen Mannich-Reaktionen: a) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336; c) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827; d) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842; e) A. Córdova, S.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866; f) T. Ooi, M. Kameda, J.-i. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397; g) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079; h) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040; i) J. W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609; j) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 3597.