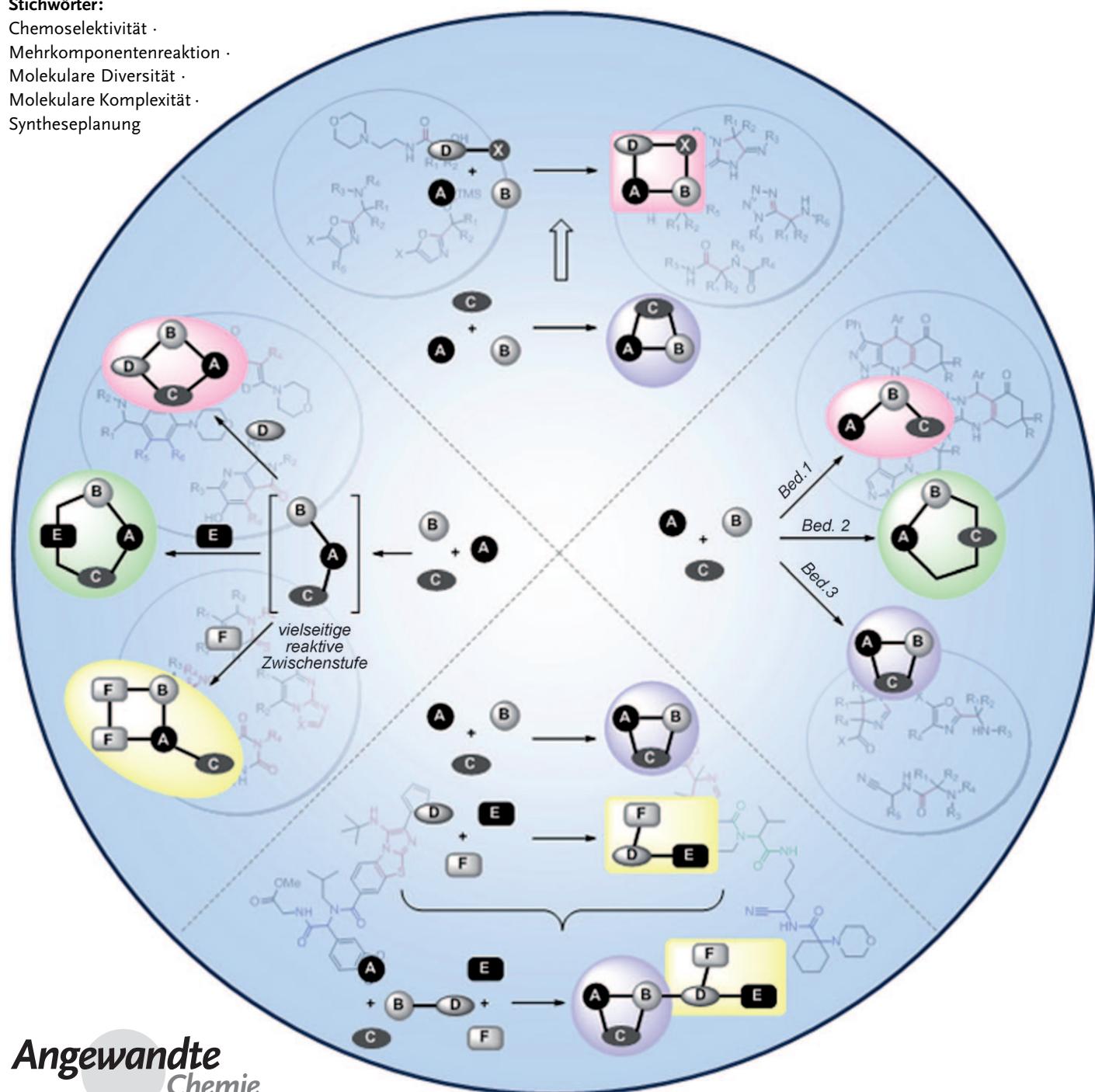


Mehrkomponentenreaktionen als Weg zu molekularer Komplexität und Diversität

Eelco Ruijter, Rachel Scheffelaar und Romano V. A. Orru*

Stichwörter:

Chemoselективität ·
Mehrkomponentenreaktion ·
Molekulare Diversität ·
Molekulare Komplexität ·
Syntheseplanung



**Angewandte
Chemie**

Mehrkomponentenreaktionen haben sich zu sehr populären Hilfsmitteln für die schnelle Erzeugung von Bibliotheken niedermolekularer organischer Verbindungen entwickelt. Um dabei auch genügend molekulare Diversität und Komplexität sicherzustellen, gibt es einen kontinuierlichen Bedarf an neuen Reaktionen. Auch wenn der Zufall immer eine wichtige Rolle in der Entdeckung neuer (Mehrkomponenten-)Reaktionen gespielt hat, so ist die Bedeutung gezielter Entwicklungsstrategien im letzten Jahrzehnt beständig gestiegen. Hier präsentieren wir einen allgemeinen Überblick zu Strategien bei der Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen. Dabei werden Herausforderungen und Chancen für die Zukunft diskutiert.

1. Einleitung

Die Bedeutung niedermolekularer organischer Verbindungen („Kleinmoleküle“) in der aktuellen chemischen Biologie und medizinischen Forschung ist unbestritten. Das Studium der Wechselwirkung solcher Verbindungen mit biologischen Systemen und der durch sie verursachten Störung eines bestimmten biologischen Grundzustands ist für das Verstehen aller fundamentalen physiologischen Prozesse von großer Bedeutung. Die organische Synthesechemie öffnet den Zugang zu strukturell komplexen und verschieden funktionalisierten Substanzreihen und bildet damit die Grundlage für die fortgeschrittene Forschung in der chemischen Biologie. Die Aufgabe ist die Identifizierung von wirksamen und selektiven molekularen Modulatoren für alle zellulären Prozesse, einschließlich der wachsenden Zahl an nichtklassischen biologischen Zielen, die derzeit als „undruggable“ – also nicht durch Medikamente adressierbar – betrachtet werden.^[1]

Allerdings ist es eine beschwerliche Aufgabe, auch nur einen einzigen dieser Modulatoren in der Weite des chemischen Raums zu finden. Der chemische Raum kann als eine Repräsentation aller (Klein-)Moleküle in einem mehrdimensionalen Raum beschrieben werden, in dem die Deskriptoren jede Eigenschaft über die Molekülstruktur hinaus sein können,^[2] z.B. Molekulargewicht, Polarität, Löslichkeit, Membranpermeabilität, Bindungskonstanten, Wasserstoffbrückenbildung usw.. Die molekulare Diversität innerhalb einer Reihe von Substanzen zeigt sich folglich in ihrer Verteilung im chemischen Raum. Abschätzungen der Gesamtzahl von kleinen Molekülen ($MW < 500$), die theoretisch aus den Elementen C, H, N, O und S hergestellt werden können, reichen von 10^{60} bis 10^{200} – Zahlen, die unser Vorstellungsvormögen deutlich übersteigen.^[3] Glücklicherweise sind Substanzen, die biologische Aktivität zeigen, nicht gleichmäßig im chemischen Raum verteilt, sondern konzentrieren sich eher in einem begrenzten Ausschnitt („Raum der biologischen Aktivität“).^[4] Trotzdem gleicht die Suche nach Verbindungen mit neuartiger biologischer Aktivität in diesem weiten Raum der Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Um die Chancen zu erhöhen, sollte die molekulare Diversität innerhalb einer Substanzbibliothek in den Grenzen des Raums der biologischen Aktivität so groß wie möglich sein.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6359
2. Rationale Entwicklung von MCRs	6362
3. Ansätze für stereoselektive MCRs	6368
4. Zusammenfassung und Ausblick	6369

Zur Analyse des komplexen Begriffs der molekularen Diversität kann man drei wesentliche Ebenen der Diversität unterscheiden: a) Substitutionsdiversität („appendage diversity“, kombinatorische Chemie), b) stereochemische Diversität und c) Gerüstdiversität (Abbildung 1).

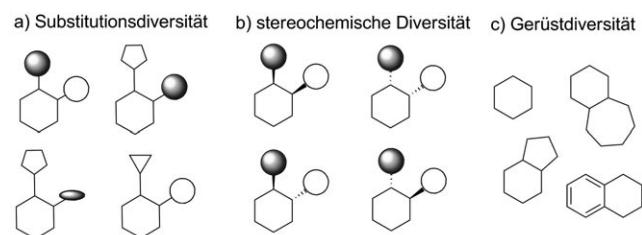


Abbildung 1. Die drei Ebenen der molekularen Diversität: Substitutions-, stereochemische und Gerüstdiversität.

Die Substitutionsdiversität (Abbildung 1 a) beschreibt die Einführung von verschiedenen Resten an ein bekanntes Molekülgerüst. Da alle diese Verbindungen das gleiche Grundgerüst haben, weisen sie auch sehr ähnliche Molekülformen auf. Sie zeigen die relevante chemische Information in einem begrenzten Bereich des 3D-Raumes (gleiche Molekülform), was zu einer limitierten Gesamtdiversität führt. Stereochemische Diversität (Abbildung 1 b) beinhaltet die selektive Erzeugung von so vielen Stereoisomeren eines Moleküls wie möglich. Dafür sind stereospezifische Reaktionen nötig. Verschiedene Stereoisomere sind zum Beispiel durch die Änderung der Konfiguration des Katalysators und/oder chiraler Startmaterialien selektiv zugänglich. Die Gerüstdiversität (Abbildung 1 c) ist schließlich das vermutlich wichtigste Diversitätselement; sie erfordert die Erzeugung einer Reihe von Verbindungen mit verschiedenen Molekülgerüsten. Dies kann durch Änderung der zugegebenen Rea-

[*] Dr. E. Ruijter, Dr. R. Scheffelaar, Prof. Dr. R. V. A. Orru
Department of Chemistry & Pharmaceutical Sciences and
Amsterdam Institute for Molecules, Medicines and Systems
Vrije Universiteit Amsterdam
De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam (Niederlande)
Fax: (+31) 20-598-7488
E-Mail: r.v.a.orru@vu.nl

gentien zu einem bekannten Substrat (reagensbasierter Ansatz) oder durch Umsetzung von Verbindungen mit passenden, vorkodierten Gerüstinformationen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (substratbasierter Ansatz) erreicht werden.

Im Unterschied zur molekularen Diversität, die, beruhend auf strukturellen und physikalisch-chemischen Eigenschaften, leicht quantifiziert werden kann, ist die molekulare Komplexität eine weniger greifbare Eigenschaft, die schwer zu quantifizieren ist. Sie beinhaltet die Zahl und Art der Atome eines Moleküls, aber offenbar auch ihre Konnektivität. Ein bedeutender Faktor der molekularen Komplexität ist die stereochemische (3D) Strukturinformation. Die klassischen Produkte der kombinatorischen Chemie sind flache, aromatische heterocyclische Verbindungen, die keine 3D-Strukturinformationen enthalten. Viele Naturstoffe weisen dagegen makrocyclische und verschiedenartige polycyclische Ringsysteme sowie eine Fülle von 3D-Strukturinformationen auf. Interessanterweise führt ein Anstieg der molekularen Komplexität in einer Reihe von Verbindungen von Natur aus zu einer höheren Diversität. Diese Beobachtung inspirierte zwei Konzepte, die die Bedeutung von molekularer Komplexität hervorheben: DOS und BIOS.

Im Jahr 2000 führte Schreiber das Konzept der diversitätsorientierten Synthese (diversity-oriented synthesis, DOS) ein.^[5] Dieses Grundkonzept verwendet kurze Reaktionssequenzen (3–5 Schritte), die mit einer vorausplanenden Strategie (statt einer retrosynthetischen Analyse) kombiniert sind. In der DOS bezieht sich die Naturstoffähnlichkeit eher auf die molekulare Komplexität, z.B. die Zahl und Art der Ringe und der Stereozentren, als auf die tatsächliche Ähnlichkeit zu natürlichen Verbindungen. Tatsächlich, so argumentiert Schreiber, sollten Verbindungen, die auf so genannte „undrugable“ Ziele wirken sollen, den Naturstoffen nicht zu sehr ähneln, da die meisten von ihnen dann auch auf die gleichen „klassischen“ biologischen Ziele wirken.^[1] Mehrere Jahre später stellte Waldmann das Konzept der Biologie-orientierten Synthese (biology-oriented synthesis, BIOS) vor.^[6] Das Grundprinzip hinter der BIOS ist, dass typische Naturstoff-Fragmente mit hoher Wahrscheinlichkeit an Proteindomänen binden. Da Proteine unter Verwendung einer begrenzten Zahl an Domänen und Faltungstypen modular aufgebaut sind, kann man erwarten, dass ähnliche kleine (Naturstoff-)Moleküle an evolutionär (aber nicht funktionell) verwandte Proteine binden.^[7]



Elco Ruijter studierte Chemie an der Vrije Universität (VU) Amsterdam (Niederlande). Er promovierte in der Gruppe von L. A. Wessjohann an der VU Amsterdam und dem Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Deutschland). Im Jahr 2004 schloss er sich der Gruppe von R. M. J. Liskamp an der Universität Utrecht als Postdoktorand an, wo er an chemischer Proteomik arbeitete. 2006 erhielt er in der Gruppe von R. V. A. Orru an der VU Amsterdam eine Assistenzprofessur. Er erforscht den effizienten Aufbau komplexer und verschiedenartiger naturstoffähnlicher Verbindungen.

Beide Konzepte haben sich als nützliche Strategien für die Entdeckung neuartiger biologischer Aktivitäten erwiesen. Ihr zukünftiger Erfolg wird zu großen Teilen von der Verfügbarkeit von Synthesemethoden abhängen, die eine unkomplizierte Verwirklichung der DOS- und BIOS-Konzepte ermöglichen, indem auf alle fundamentalen Ebenen der molekularen Diversität eingegangen wird. Um die Anforderung von Wirksamkeit und Selektivität zu erfüllen, wird eine ausreichend große Sammlung von Verbindungen mit beträchtlicher molekularer Diversität und Komplexität benötigt. Damit DOS und BIOS Erfolg haben können, ist die Zahl der Syntheseschritte aus praktischen Gründen begrenzt, und es sind sehr effiziente Synthesemethoden mit starker Fokussierung auf Bindungsbildung und auf die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen erforderlich. Besonders nützliche Reaktionen, z.B. Tandem- und Mehrkomponentenreaktionen, resultieren in der Bildung mehrerer Bindungen. In diesem Aufsatz werden wir Strategien für die gezielte Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen^[8–13] als leistungsfähige Hilfsmittel für die Verwirklichung von DOS und BIOS diskutieren.

Eine Mehrkomponentenreaktion (oder MCR) wird als eine Reaktion definiert, in der drei oder mehr Startmaterialien in einem einzigen Schritt zu einem einzigen Produkt reagieren, das im Wesentlichen alle Atome der Startmaterialien enthält (mit Ausnahme von Abspaltungsprodukten bei Kondensationsschritten wie H_2O , HCl oder MeOH). Da der Zusammenstoß von drei oder mehr voneinander unabhängigen Molekülen sehr unwahrscheinlich ist, umfassen MCRs typischerweise eine Reihe von Zwischenreaktionen. In vielen Fällen handelt es sich bei den Zwischenstufen um Gleichgewichtsreaktionen, und nur der abschließende Schritt ist ein irreversibler Prozess, z.B. eine C-C-Bindungsbildung oder eine Umlagerung. Die älteste Mehrkomponentenreaktion ist, gemessen an heutigen Standards, die Strecker-Reaktion von Aminen, Aldehyden und Cyanid zu α -Aminonitrilen.^[14] Andere MCRs, die vor langer Zeit entdeckt wurden, wie die Biginelli-^[15,16] und Ugi-Reaktion,^[17–19] haben durch den Aufschwung der kombinatorischen Chemie eine wahre Renaissance erlebt. Seitdem wurde verstärkt festgestellt, dass solche Anwendungen von MCRs in die klassischen Falle der kombinatorischen Chemie tappen: die Konzentration auf die Substitutionsdiversität. Infolgedessen ist die Entwicklung und Entdeckung von neuen MCRs unerlässlich, um Verbindungsbibliotheken mit diversen Molekülgerüsten zu erhalten.



Rachel Scheffelaar erhielt ihren MSc-Abschluss 2005 von der Universität Amsterdam unter der Leitung von Prof. H. Hiemstra. Im Jahr 2010 promovierte sie mit einer Arbeit über die Mehrkomponentensynthese von Iso-cyandihydropyridon-Derivaten und deren Anwendung als Schleifen-Mimetika unter Leitung von Prof. R. V. A. Orru.

Derzeit sind die Hauptstreitpunkte der Verwendung von MCRs als Hilfsmittel in der chemischen Biologie die folgenden: 1) begrenzte Gerüstdiversität und 2) geringe Stereo-kontrolle. Ersteres wird durch die kontinuierliche Entdeckung neuer MCRs adressiert. Während der Zufall immer eine wichtige Rolle in der Entdeckung von neuen MCRs gespielt hat, etablierte sich in den letzten Jahren ein gezielterer Entwicklungsansatz. Dieser zeigt sich in der Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die sich in den vergangenen zwanzig Jahren mit der Entwicklung von MCRs beschäftigt haben (Abbildung 2). Eine sehr effektive Strate-

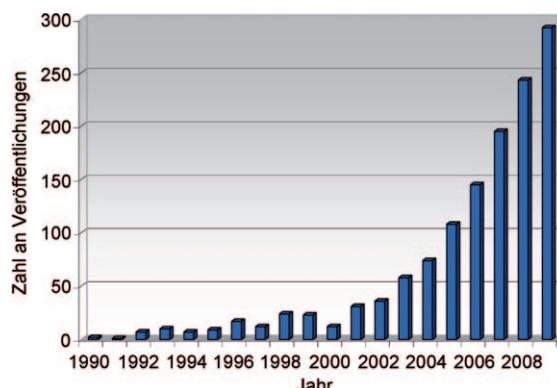


Abbildung 2. Die Zahl an Publikationen, die im Zeitraum von 1990 bis 2009 zu MCRs erschienen sind (Ergebnis einer Web-of-Knowledge-Abfrage nach „component reaction“).

gie zur Erhöhung von Gerüstdiversität ohne die Entwicklung neuer MCRs ist die Kombination existierender MCRs mit Reaktionen, die Komplexität erzeugen (im Besonderen mit Cyclisierungen).^[20] Um eine deutliche Variation der resultierenden Gerüste zu erhalten, wurde die Aufbau/Kupplung/Paarungs-Strategie (Abbildung 3) verwendet.^[21]

Die Effizienz dieses Ansatzes zeigt Schema 1 am Beispiel der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR).^[17-19] Diese erzeugt in der Kupplungsphase die Verbindungen **1-6**, worauf eine Vielzahl von Cyclisierungen (einschließlich Cycloadditionen und Pd-katalysierte Kreuzkupplungen) in der Paarungsphase verwendet werden können, um eine beeindruckende Auswahl an Stickstoffheterocyclen (**7-14**) zu erzeugen.



Romano V. A. Orru studierte Molekülwissenschaften an der Universität Wageningen (Niederlande), wo er 1994 promovierte. Von 1996 bis 2000 arbeitete er in der Gruppe von K. Faber an der Technischen Universität und der Karl-Franzens-Universität Graz (Österreich). Im Jahr 2000 wurde er zum Assistenprofessor und später als außerordentlicher Professor an die VU Amsterdam berufen. Seit 2007 ist er Professor für synthetische und bioorganische Chemie. Seine aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung diversitätsorientierter Methoden für die Synthese von Wirk- und Naturstoffen.

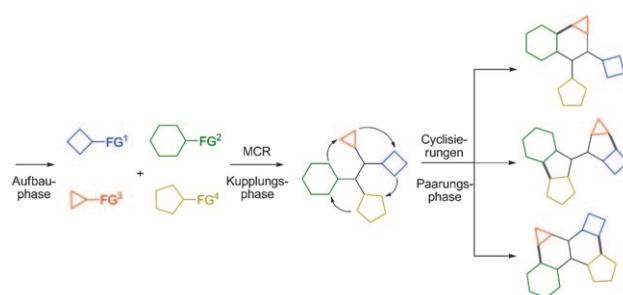
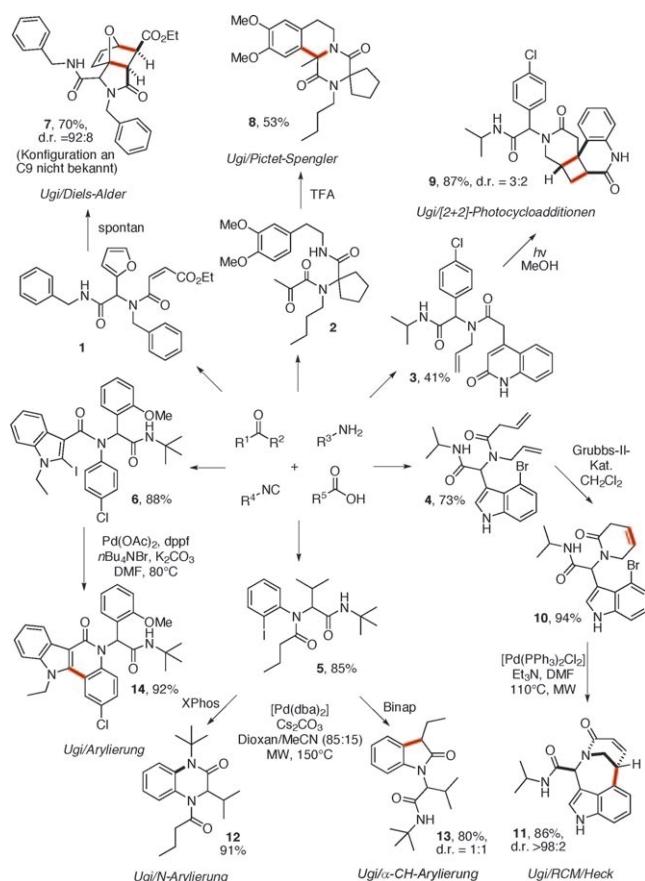


Abbildung 3. Die Erzeugung von Gerüstdiversität durch die Kombination von MCRs mit Cyclisierungen entsprechend der Aufbau/Kupplung/Paarungs-Strategie.^[20,21]



Schema 1. Die Einführung von Gerüstdiversität durch die Ugi-4CR (Kupplung) und anschließende Cyclisierungen (Paarung). Neu gebildete Bindungen in den Paarungsreaktionen sind rot hervorgehoben.

Ein anderes elegantes Beispiel der Verwendung von MCRs in der Aufbau/Kupplung/Paarungs-Strategie stammt von Schreiber und Mitarbeitern, die die Petasis-3CR^[22] für den Aufbau einer einzigen Cyclisierungsvorstufe verwendeten.^[23] Diese Verbindung konnte (auf Zugabe bestimmter Reagenzien oder Katalysatoren hin) sieben deutlich verschiedene Cyclisierungen durchlaufen, nach denen durch eine Reihe weiterer Gerüstmodifizierungsreaktionen insgesamt 15 verschiedene Gerüste zugänglich waren. Interessanterweise lässt sich durch die diastereoselektive Petasis-3CR auch die absolute Konfiguration der Produkte vorgeben, sodass dieser

Ansatz für die Erzeugung stereochemischer Diversität genutzt werden kann.

2. Rationale Entwicklung von MCRs

Die oben angeführten Beispiele demonstrieren das Potenzial von Cyclisierungen im Anschluss an eine MCR zur Erhöhung der molekularen Diversität und Komplexität, doch der direkteste Ansatz, um das Problem der begrenzten Gerüstdiversität anzugehen, ist die gezielte Entwicklung von neuen (Mehrkomponenten-)Reaktionen. In Abbildung 4 sind

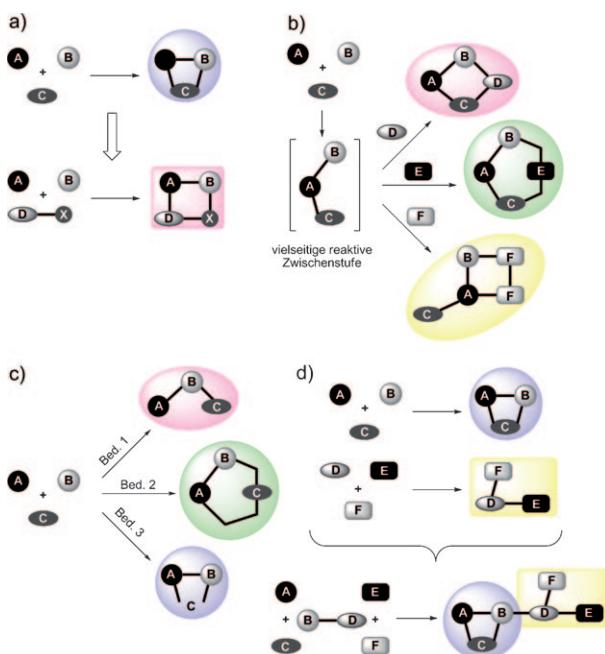


Abbildung 4. Strategien für die Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen. a) Austausch einzelner Reaktanten; b) modulare Reaktionssequenzen; c) Divergenz durch Änderung der Reaktionsbedingungen von MCRs; d) Vereinigung von MCRs.

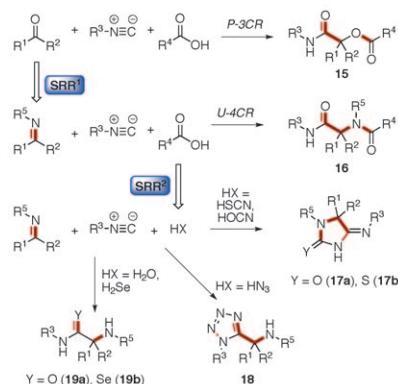
vier Strategien für die Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen dargestellt: a) der Austausch einzelner Reaktionspartner (single-reactant replacement, SRR); b) modulare Reaktionssequenzen (MRS); c) Divergenz durch Änderung der Reaktionsbedingungen (condition-based divergence, CBD), und d) die Vereinigung von MCRs (z. B. MCR²).

2.1. Der Austausch einzelner Reaktionspartner

Der erstmals von Ganem^[24] geprägte Begriff des Austauschs einzelner Reaktanten (SRR, Abbildung 4a) beschreibt die Entwicklung neuer MCRs durch systematische Bewertung der mechanistischen Rolle oder Funktion jeder Komponente in einer bekannten MCR. Dabei wird ein Reaktant (C) gegen einen anderen Reaktanten (D-X) ausgetauscht, der im Wesentlichen die gleiche Reaktivität aufweist, die für die Mehrkomponentenkondensation mit A und B notwendig ist. Durch die Einführung zusätzlicher Reaktivität

oder Funktionalität in D kann die resultierende MCR zu einem anderen Produktgerüst dirigiert werden.

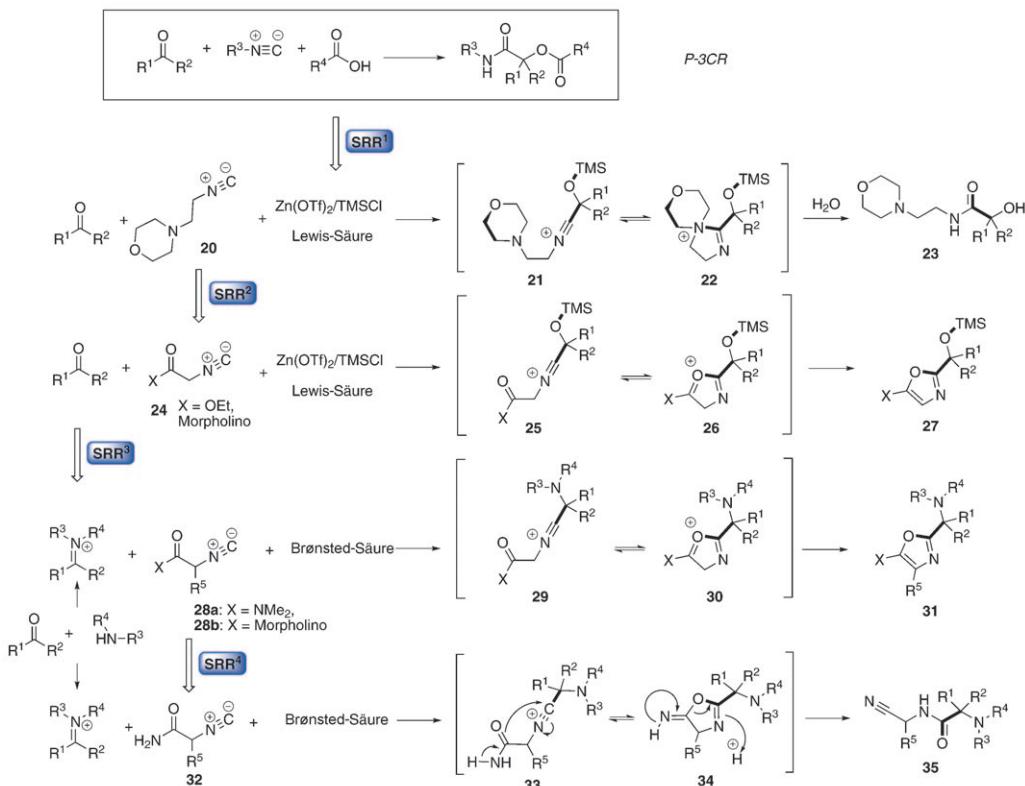
Eines der wahrscheinlich ersten Beispiele von SRR wurde von Ugi beschrieben, der die Carbonylkomponente der Passerini-3CR^[25,26] durch ein Imin ersetzte, wodurch die bekannte Ugi-Reaktion (Schema 2) gefunden wurde.^[17-19] Ugi



Schema 2. Sequenzielle SRR von der Passerini- zur Ugi-Reaktion (SRR¹) und von dort zu Ugi-Variationen (SRR²).

hat auch die Carbonsäure in der Ugi-Reaktion durch verschiedene acide Verbindungen ersetzt, um so variierende Molekülgerüste zu erhalten.^[18] Der Mechanismus der Ugi-Reaktion wird allgemein wie folgt angenommen: Auf die Protonierung des Imins durch eine schwache Säure (z. B. eine Carbonsäure) folgt die nucleophile Addition des Isocyanid an das Iminiumion. Das entstehende Nitriliumion wird dann von der konjugierten Base der schwachen Säure (z. B. einem Carboxylat) angegriffen, die nur sehr schwach nucleophil sein muss. Demzufolge kann die Carbonsäure der klassischen Ugi-Reaktion leicht durch eine Reihe von schwachen anorganischen Säuren ersetzt werden. Zum Beispiel konnten HOCl und HSCN zur Herstellung der (Thio)Hydantoinimide **17a** und **17b** verwendet werden. Diese werden aus den entsprechenden α -Addukten durch Cyclisierung der intermediately gebildeten β -Aminoiso(thio)cyanate gebildet. Der Einsatz von HN_3 führt durch spontane Cyclisierung des α -Addukts zur Bildung des Tetrazols **18**. Bei Verwendung von Wasser oder Selenwasserstoff liefert eine Tautomerisierung der entsprechenden α -Addukte die Amide **19a** bzw. die Selenamide **19b**.

In einem ähnlichen Ansatz haben Ganem und Mitarbeiter die Carbonsäure in der Passerini-Reaktion durch eine Lewis-Säure (TMSOTf) ersetzt, um die Carbonylkomponente zu aktivieren.^[27] Die Reaktion verschiedener Aldehyde und Ketone mit Morphilinoethylisocyanid (**20**) und $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{TMSCl}$ (das *in situ* TMSOTf bildet) führt zu den α -Hydroxyamiden **23** (Schema 3). Es wurde gezeigt, dass eine benachbarte stabilisierende Gruppe (wie der Morphilinring in diesem Beispiel) nötig ist, um das intermediately Nitriliumion **21** zu stabilisieren, da die Verwendung einfacher Isocyanide nicht zur Bildung der Produkte **23** führte.^[27] Die Beteiligung der cyclischen Zwischenstufen **22** lässt vermuten, dass diese entstehen, wenn ein Nucleophil (z. B. ein Carbonylsauerstoffatom) in der Isocyanidkomponente vorhanden ist. Tat-



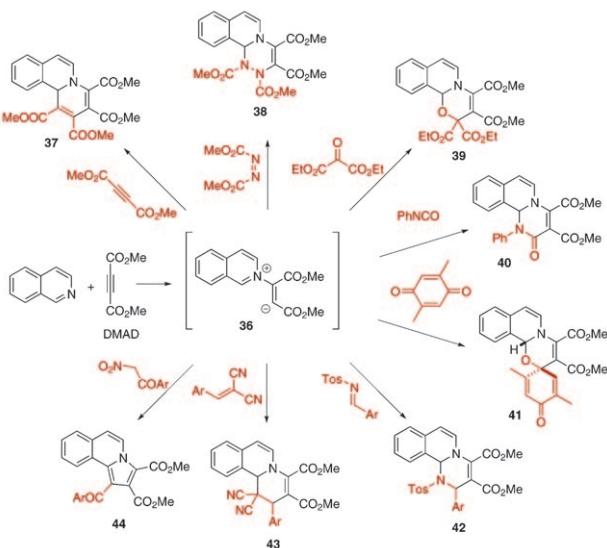
Schema 3. Vier aufeinanderfolgende Austausche einzelner Reaktanten führen zu vier neuen Gerüsten. Neu gebildete Bindungen in jeder Reaktion sind rot hervorgehoben. OTf = Trifluormethansulfonat, TMS = Trimethylsilyl.

sächlich führt die Verwendung von Isocyanestern oder -amiden (**24**) zur Bildung von Ethoxy- und Morpholinooxazolen **27**.^[27]

Ein weiterer SRR kann durch den Austausch des Aldehyds oder Ketons gegen ein Imin (vgl. Passerini-Ugi-Reaktion) erreicht werden, was in der Bildung von Diaminooxazolen **31** resultiert (unter Brønsted-Säure-Katalyse).^[27] Es sollte allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese Reaktion schon früher von Zhu und Mitarbeitern beschrieben wurde.^[28] Schließlich hat unsere Gruppe zufällig die Bildung von *N*-(Cyanmethyl)amid **35** entdeckt, das beim Einsatz von primären α -Isocyanamiden **32** erhalten wird (Schema 3, SRR⁴).^[29]

Ein weiteres Beispiel für SRR ist in Schema 4 dargestellt. Die Reaktion von Isochinolin mit zwei Äquivalenten Dimethylacetyldicarboxylat (DMAD) wurde im Jahr 1936 von Diels und Harm entwickelt. Diese Reaktion verläuft über das zwitterionische Intermediat **36**, das dann in einer Dominosequenz aus Michael-Addition und Mannich-Reaktion mit einem zweiten Äquivalent DMAD zu dem Benzochinolizin **37** reagiert.^[30] Es überrascht kaum, dass auch viele andere Dipolarophile mit dem Intermediat **36** auf ähnliche Weise reagieren. Im Jahr 1967 beschrieb Huisgen drei Mehrkomponentenvariationen dieser Reaktion, in denen das Intermediat **36** mit mehreren verschiedenen Dipolarophilen, z. B. Dimethylazodicarboxylat, Diethylmesoxalat und Phenylisocyanat, unter Bildung tricyclischer Gerüste (**38**, **39** bzw. **40**) abgefangen wurde.^[31] Über andere Beispiele wurde von Nair et al. berichtet, die 2,5-Dimethyl-1,4-benzochinon zur Her-

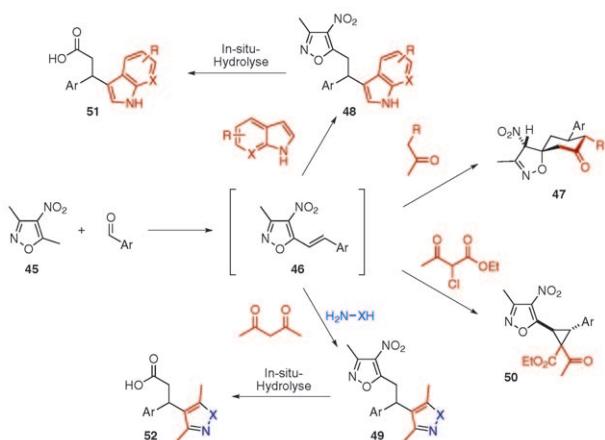
stellung von Spiro[1,3]oxazino[2,3-*a*]isochinolin-Derivat **41**, *N*-Tosylimine zur Synthese von 2*H*-Pyrimido[2,1-*a*]isochinolinen **42** und Arylidinmalononitrile zur Erzeugung von Tetrahydrobenzochinolizin-Derivaten **43** verwendeten.^[32–34] Erst kürzlich beschrieben Yavari et al. eine neue 3CR, in der



Schema 4. Der Austausch von DMAD in der Originalreaktion zur Herstellung von **37** durch verschiedene Drittkomponenten ergibt mehrere Isochinolin-MCRs. Die differenzierende Komponente in jeder Reaktion ist rot gekennzeichnet.

das Intermediat **36** mit Aroylnitromethan abgefangen wurde, um Benzoindolizine **44** zu erhalten.^[35]

Auch Adamo und Mitarbeiter haben den SRR-Ansatz zur Entwicklung einer Reihe von MCRs verwendet, die von 3,5-Dimethyl-4-nitroisoxazol (**45**) ausgehen. Dieser Heterocyclus reagiert bereitwillig mit aromatischen Aldehyden zu den Kondensationsprodukten **46** (Schema 5), die dann mit dop-



Schema 5. Auf der Kondensation von 3,5-Dimethyl-4-Nitroisoxazol (**45**) und aromatischen Aldehyden basierende MCRs, die durch SRR des C-Nucleophils entwickelt wurden. Die differenzierende Komponente in jeder Reaktion ist rot gekennzeichnet.

pelt enolisierbaren Ketonen in einer doppelten Michael-Addition zu den Spiroisoxazolinen **47** reagieren können.^[36] Die dritte Komponente kann durch zahlreiche andere Kohlenstoffnucleophile, z.B. durch (Aza)Indole (reagieren zu **48**), ersetzt werden.^[37] Wenn die Reaktion mit Acetylaceton als Nucleophil in Gegenwart von Hydroxylamin oder Hydrazin durchgeführt wird, erhält man die Diheterocyclen **49** als Produkte.^[38] Auch Ethyl-2-chloracetoacetat kann als Nucleophil in einer Dominosequenz aus konjugierter Addition und S_N2-Reaktion zur Synthese von Cyclopropanen **50** verwendet werden.^[39] Interessanterweise konnten Adamo et al. zeigen, dass es für **48** und **49** möglich ist, das Nitroisoxazol während der Aufarbeitung zu den entsprechenden Carbonsäuren **51** bzw. **52** zu hydrolysieren. In diesen Fällen kann die Reaktivität von **45** als die eines Acetatdianion-Äquivalents betrachtet werden.^[37,38]

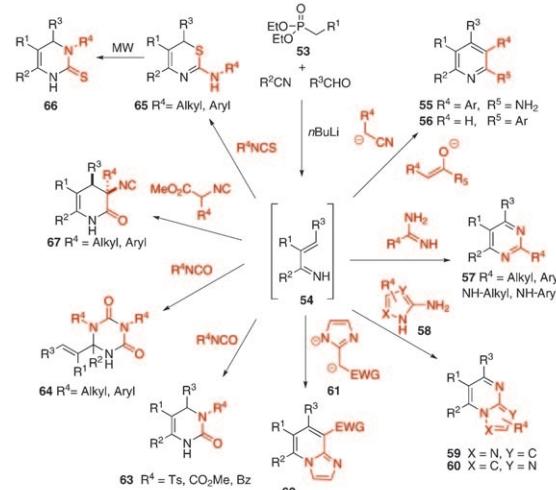
Zusammenfassend hat sich die SRR-Strategie bereits als ein verlässlicher Ansatz für die gezielte Entwicklung neuer MCRs bewährt.^[40,41]

2.2. Modular Reaktionssequenzen

Eine zweite Strategie für die Entdeckung neuer MCRs beinhaltet die Verwendung modularer Reaktionssequenzen (MRS, Abbildung 4b). Diese Herangehensweise hat sich aus dem Substratdesign-Ansatz von Zhu entwickelt und ist der SRR verwandt, beruht aber auf einer vielseitigen reaktiven Zwischenstufe, die zuvor aus den Substraten A, B und C durch eine MCR erzeugt wird.^[12] Die reaktive Zwischenstufe

reagiert dann *in situ* mit verschiedenen Differenzierungs-komponenten (D, E und F) zu einer Reihe von Molekülgerüsten.

Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Verwendung von 1-Azadien **54** als Zwischenstufe zur Erzeugung von Gerüstdiversität.^[42] Das 1-Azadien wird *in situ* aus einem Phosphonat, einem Nitril und einem Aldehyd in einer 3CR erzeugt, die eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion beinhaltet (Schema 6).^[43,44] Im Jahr 1995 hat Kiselyov die



Schema 6. Modular Reaktionssequenz mit der 1-Azadien-3CR als Anfangs-MCR, zu der mehrere Viertkomponenten zugegeben wurden. Die differenzierende Komponente in jeder Reaktion ist rot hervorgehoben.

erste MCR mit einem 1-Azadien beschrieben, das durch Reaktion mit Natrium- oder Kaliumsalzen von α -Arylacetonitrilen in 2-Aminopyridine **55** umgewandelt wurde (3 Beispiele, 61–72% Ausbeute; $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Ar$).^[45] Das 1-Azadien kann auch mit den Natriumenolaten von Methylarylketonen zu 2,4,6-substituierten Pyridinen **56** umgesetzt werden (3 Beispiele, 63–67% Ausbeute; $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Ar$).^[45] Zehn Jahre später hat Kiselyov eine Erweiterung dieser Arbeit beschrieben, in der ein 1-Azadien **54** mit Amidinen ($R^4 = \text{Alkyl, Aryl}$) und Guanidinen ($R^4 = \text{NHR}$) zu mehrfach substituierten Pyrimidinen **57** reagiert (22–73% Ausbeute). Es konnte gezeigt werden, dass diese MCR ein breiteres Spektrum an Substraten toleriert, da alle Komponenten in einem gewissen Ausmaß variiert werden konnten (19 Beispiele; $R^1 = H$, Alkyl, Ph; $R^2 = R^3 = Ar$).^[46] Zusätzlich ergab die Eintopfreaktion von **54** mit 5-Aminopyrazol (**58**, $X = N$, $Y = C$) und 2-Aminoimidazol (**58**, $X = C$, $Y = N$) die bicyclischen Verbindungen **59** und **60** (12 Beispiele, 52–77%; $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = Ar$).^[47] In einem anderen Eintopfverfahren konnte Kiselyov **54** mit den Dianionen der Methylimidazolylacetate **61** zu Imidazo[1,2-*a*]pyridinen **62** (12 Beispiele; 54–75%; $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = Ar$) umsetzen.^[48]

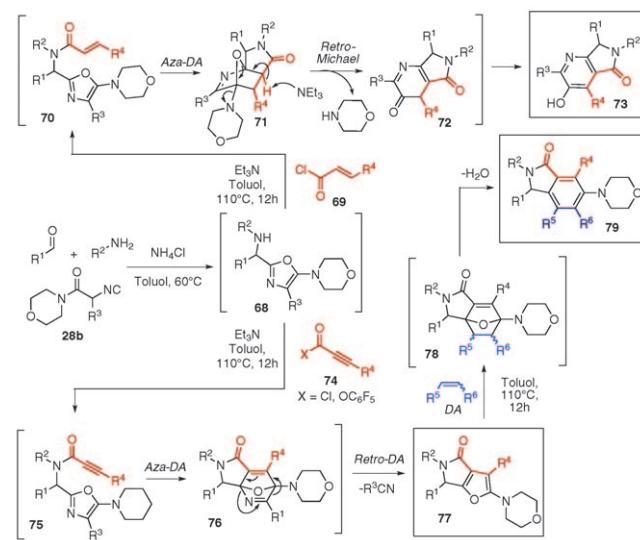
Auch unsere Gruppe hat zu 1-Azadien-MCRs beigetragen, indem **54** mit Isocyanaten selektiv (je nach Art des verwendeten Isocyanats) zu den funktionalisierten 3,4-Dihydropyrimidin-2-onen **63** (29 Beispiele; 15–90% Ausbeute)^[49,50] und Triazinandionen **64** (17 Beispiele; 25–91% Aus-

beute)^[51,52] umgesetzt wurde (Schema 6). Die Verwendung von Isocyanaten mit stark elektronenziehenden Gruppen ($R^4 = \text{Ts}$, $p\text{-NO}_2\text{Ph}$, CO_2Me , Bz) führt ausschließlich zu den Dihydropyrimidonen **63** und stellt dadurch eine vielseitige Alternative zur bekannten Biginelli-3CR dar.^[15,16] Andererseits führen Isocyanate mit weniger elektronenziehenden Gruppen ($R^4 = \text{Ph}$, $p\text{-Methoxyphenyl (PMP)}$) oder elektronenliefernden Substituenten ($R^4 = \text{Et}$, Bn) zur Bildung von Triazinandion **64**. Die Dihydropyrimidone **63** werden sehr wahrscheinlich durch den nucleophilen Angriff des 1-Azadien-Stickstoffatoms auf das Isocyanat (mit elektronenziehendem Substituenten) erhalten, der von einer Cyclisierung gefolgt wird. Wenn andererseits Isocyanate mit weniger elektronenziehenden oder sogar elektronenliefernden Substituenten verwendet werden, dann ist das anfängliche Kondensationsprodukt des 1-Azadiens mit dem Isocyanat nucleophil genug, um mit dem zweiten Äquivalent Isocyanat zu reagieren. Dieses sekundäre Kondensationsprodukt cyclisiert dann zum Triazinandion. Interessanterweise führt der Gebrauch von Isothiocyanaten als vierte Komponente zur Bildung von 2-Aminothiazinen **65**, deren Dimroth-Umlagerung unter Mikrowellenbestrahlung die Dihydropyrimidine-2-thione **66** ergibt.^[53] Die vielleicht faszinierendste Reaktion in dieser Gruppe ist die Umsetzung von Azadien **54** mit α -Isocyanestern zu Isocyan-substituierten Dihydropyridonen **67**.^[54,55] Die Isocyanidfunktion der Produkte ermöglicht die Kombination mit Isocyanid-MCRs zur weiteren Gerüstdifferenzierung.^[56–58]

Ein zweiter Ansatz zur Entdeckung von MCRs, der modulare Reaktionssequenzen nutzt, wurde von Zhu und Mitarbeitern beschrieben. Sie kombinierten eine MCR mit primären Aminen zur Bildung von Diaminooxazolen **68** (siehe auch Schema 3) mit einer nachfolgenden N-Acylierung mit α,β -ungesättigten Säurechloriden **69** (vierte Komponente) zur Herstellung von mehrfach substituierten Pyrrolopyridonen **73** (Schema 7).^[28,59] Nach Acylierung und Erhitzen kann die Bildung von **73** mit einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion erklärt werden, die das überbrückte tricyclische Intermediat **71** liefert. Die anschließende basenkatalysierte Retro-Michael-Cycloreversion unter Abspaltung von Morpholin und Aromatisierung führt dann zu **73**.

Eine Abwandlung dieser Reaktion mit demselben intermediären Oxazol-MCR-Produkt **68** verwendet aktivierte Alkinsäuren **74** als vierte Komponente.^[60] Die resultierenden Zwischenprodukte reagieren in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion, gefolgt von einer Retro-Diels-Alder-Reaktion mit Verlust des Nitrils zu Dihydrofuropyrrolonen **77**. Die Furaneinheit dieser Produkte ist ein Dien, das mit einer fünften Komponente (einem Dienophil) in einer zweiten Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von Wasser zu sechsfach substituierten Benzolen **79** reagieren kann. Da alle diese Schritte als Eintopfreaktion ablaufen, hat sich diese MCR durch Anwendung einer sehr eleganten modularen Reaktionssequenz von einer Drei- zu einer Fünfkomponentenreaktion entwickelt. Mit diesem Ansatz können nun drei verschiedene hochfunktionalisierte Gerüste aus Folgereaktionen einer einzigen 3CR erhalten werden.

Zusammenfassend haben sich modulare Reaktionssequenzen als äußerst nützlich für die schnelle Erzeugung von



Schema 7. Eine modulare Reaktionssequenz, die von Zhu und Mitarbeitern beschrieben wurde, beginnt mit einer MCR zur Bildung des Diaminooxazols. Die ersten differenzierenden Komponenten sind rot, die zweiten blau hervorgehoben.

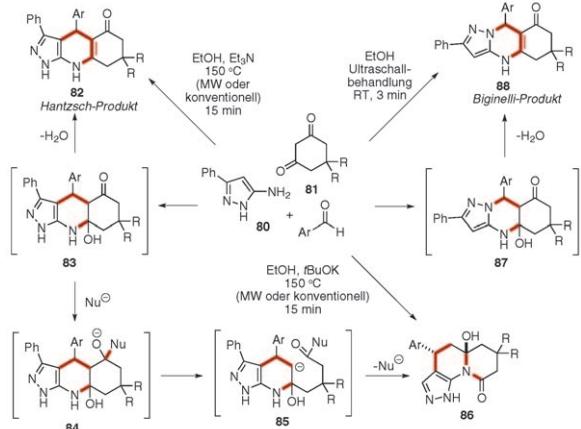
Gerüstdiversität erwiesen. Diese Strategie kann zwar als eine Unterart der SRR betrachtet werden, aber ein besonderes Merkmal der MRS ist die Beteiligung einer einzigen, vielseitigen reaktiven Zwischenstufe, die divergente Reaktivitätsformen aufweist. Da die Erzeugung der reaktiven Zwischenstufe eine Konstante ist, gelingen mehrere MCRs, die verschiedene Gerüststrukturen erzeugen, mit dem gleichen experimentellen Aufbau. In Hinblick auf die Parallelsynthese und die Erzeugung von Verbindungsbibliotheken ergibt das ein besonderen Vorteil dieser Strategie: Sorgfältig geplante, modulare Reaktionssequenzen ermöglichen die einfache Herstellung von Verbindungsbibliotheken mit verschiedenartigen Molekülgerüsten.

2.3. Divergenz durch Änderung der Reaktionsbedingungen

Der Ansatz der durch Reaktionsbedingungen verursachten Divergenz in MCRs (condition-based divergence, CBD, Abbildung 4c) erzeugt mehrere Molekülgerüste aus den gleichen Startmaterialien einfach durch Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen. Intuitiv ist es nicht besonders überraschend, dass bei Umsetzungen von drei oder mehr Komponenten mehrere verschiedene Reaktionswege möglich sind, die verschiedene Produkte liefern. Zum Beispiel kann die Verwendung bestimmter Katalysatoren, Lösungsmittel oder Zusätze den Reaktionsverlauf so beeinflussen, dass verschiedene Gerüste hergestellt werden können. Das ist sicherlich nicht für alle MCRs möglich. Folglich ist es nicht einfach, CBD zu optimieren, was sich in der begrenzten Zahl an Berichten widerspiegelt.

Im Jahr 2008 haben Chebanov et al. ein großartiges Beispiel der Divergenz durch Änderung der Reaktionsbedingungen (CBD) in der Mehrkomponentenreaktion des 5-Aminopyrazols **80** mit den cyclischen 1,3-Diketonen **81** und

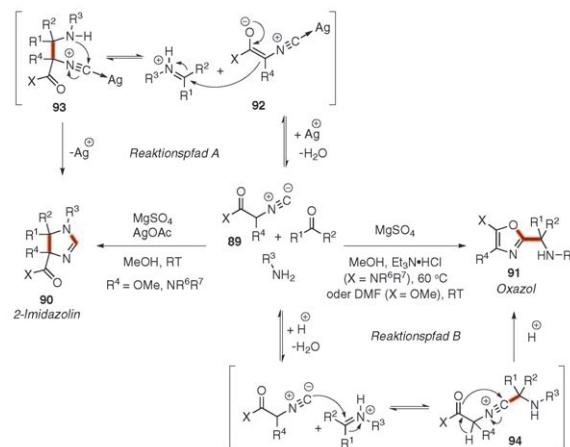
aromatischen Aldehyden beschrieben (Schema 8).^[61] Das 5-Aminopyrazol **80** hat wenigstens drei nichtäquivalente nucleophile Zentren (N1, C4, NH₂), aber die Autoren waren in der Lage, durch Änderung der Reaktionsbedingungen gezielt



Schema 8. Die Abstimmung einer 3CR zur Erzeugung von drei verschiedenen Gerüsten durch Anpassung der Reaktionsbedingungen.^[61] Neu gebildete Bindungen sind in jeder Reaktion rot gekennzeichnet.

je eines von drei verschiedenen Gerüsten (**82**, **86** und **88**) zu erzeugen. Unter klassischem Erhitzen zum Rückfluss in Ethanol wurde eine Mischung von **82** und **88** erhalten, aber das Erhitzen auf 150 °C in einem geschlossenen Gefäß (durch Mikrowellenbestrahlung oder klassisch) in Gegenwart von NEt₃ führte zur ausschließlichen Bildung des Hantzsch-Produkts^[62] **82** (8 Beispiele, 70–91 % Ausbeute). Demnach ist das Hantzsch-Produkt höchstwahrscheinlich das thermodynamisch bevorzugte Produkt dieser Umsetzung. Obwohl keine ausführliche mechanistische Studie durchgeführt wurde, ist es wahrscheinlich, dass die Reaktion über das Zwischenprodukt **83** verläuft, das unter Abspaltung von Wasser das Hantzsch-Produkt **82** bildet. Mit einer nucleophilen Base wie Natriumethoxid oder Kalium-*tert*-butoxid anstelle von NEt₃ wurde ein anderes Reaktionsprodukt erhalten (**86**; 9 Beispiele; 38–75 % Ausbeute). Die Bildung von **86** kann mit einem nucleophilen Angriff des Alkoxids auf das Zwischenprodukt **83** erklärt werden, der von einer Ringöffnung/Cyclisierung gefolgt wird. Unter neutralen Bedingungen und bei Raumtemperatur wurde durch eine kinetisch kontrollierte Reaktion schließlich das Biginelli-Produkt **88** erhalten (8 Beispiele, 51–70 % Ausbeute). Die Autoren zeigten, dass eine Ultraschallbehandlung zur Erzeugung dieses Produkts nötig war, da die gewünschte Reaktion bei einfaches Röhren der drei Komponenten bei Raumtemperatur nicht eintrat.

Kürzlich hat auch unsere Gruppe das CBD-Konzept für die Entwicklung von MCRs in DOS genutzt. Durch bewusste Wahl der Reaktionsbedingungen konnte die 3CR zwischen α -aciden Isocyaniden **89** (Isocyanamide oder -ester), Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen entweder zu den 2-Imidazolinen **90** oder zu den trisubstituierten Oxazolen **91** gelenkt werden (Schema 9).^[63] Mit 2 Mol-% AgOAc als Katalysator wurden die 2-Imidazoline **90** selektiv erhalten, während die Verwendung einer Brønsted-Säure (für X =



Schema 9. MCRs von α -aciden Isocyaniden, Carbonylverbindungen und primären Aminen können gezielt zu 2-Imidazolinen **90** oder dreifach substituierten Oxazolen **91** führen. Neu gebildete Bindungen sind in jeder Reaktion rot hervorgehoben.

NR₂) oder eines polaren aprotischen Lösungsmittels (für X = OR) selektiv die entsprechenden Oxazole **91** lieferte. Die Bildung der 2-Imidazoline **90** kann mechanistisch durch die Koordination des Isocyanid-Kohlenstoffatoms an Ag⁺ erklärt werden, die die α -Acidität des Isocyanids (Pfad A) erhöht und die Nucleophilie des Isocyanid-Kohlenstoffatoms senkt (verhindert Pfad B). Nach Verlust eines Protons geht das Isocyanid- α -Anion **92** eine Mannich-Addition an das Iminiumion ein, gefolgt von einer Cyclisierung zum 2-Imidazolin **90**. Dagegen senkt die Zugabe einer Brønsted-Säure (Pfad B) die Konzentration des Isocyanid- α -Anions **92**, wodurch Pfad A weniger begünstigt ist. Da das Imin durch die Brønsted-Säure aktiviert wird, kann das Isocyanidkohlenstoffatom von **89** das Iminium angreifen, was zu der Zwischenstufe **94** führt. Nach Abstraktion eines Protons und Cyclisierung erhält man das Oxazol **91**.

Ein ähnlicher CBD-Ansatz ist für die verwandte 3CR von primären α -Isocyanamiden, Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen zur Bildung von *N*-(Cyanmethyl)amiden **35** möglich (siehe Schema 3). Diese Reaktion folgt einem ähnlichen Ablauf wie die Bildung von Oxazolen (Schema 8). Folglich führt die Verwendung einer Brønsted-Säure zur selektiven Bildung von *N*-(Cyanmethyl)amiden **35**, während die Zugabe von 2 Mol-% AgOAc ausschließlich die Bildung der entsprechenden 2-Imidazoline zur Folge hat.^[29]

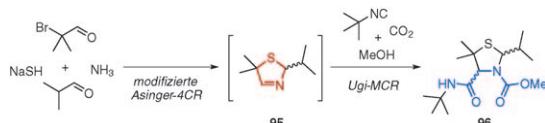
Viele Beispiele für CBD beruhen auf zufälligen Entdeckungen. Das enorme Potenzial der CBD zur Erzeugung unterschiedlicher Gerüste aus einer sehr kleinen Zahl an Ausgangsstoffen bekräftigt den Bedarf an experimenteller Forschung. Jedoch kann eine gründliche Prüfung der entscheidenden Faktoren von verschiedenen Reaktivitätsarten die rationale Entwicklung von CBD ermöglichen.

2.4. Die Kombination von MCRs

Die Kombination von MCRs (MCR², Abbildung 4d) ist eine vierte Strategie für die zielgerichtete Entwicklung von

neuen MCRs. Dabei werden zwei (oder mehr) verschiedenartige MCRs in einem Eintopfprozess zusammengefasst. Die Anwesenheit orthogonaler reaktiver Gruppen im Primärprodukt, das entweder während der Primär-MCR gebildet oder direkt eingesetzt wird, ermöglicht die Kombination mit einer Sekundär-MCR.^[13,64] Durch Variation der aufeinanderfolgenden MCRs (z. B. durch Zugabe von **E/F** oder **G/H**) können unterschiedliche komplexe Gerüste erhalten werden, weshalb diese Strategie für die DOS bestens geeignet ist.

Die Kombination von MCRs in einem Topf wurde von Dömling und Ugi eingeführt, die ausgehend von einer modifizierten Asinger-4CR^[65] und der Ugi-4-CR^[66] eine Siebenkomponentenreaktion (7CR) entwickelten. In dieser 7CR werden ein α - oder β -Halogenaldehyd, NaSH/NaOH, NH₃, ein weiterer Aldehyd, ein Isocyanid, CO₂ und ein primärer Alkohol (Lösungsmittel) kombiniert und komplexe Thiazolidine erhalten (z. B. **96**, Schema 10). Allerdings sind NaSH/NaOH, NH₃ und CO₂ unveränderliche Komponenten, was die Substitutionsdiversität und somit die Bandbreite der MCR erheblich begrenzt.

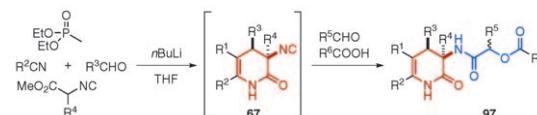


Schema 10. Kombination einer modifizierten Asinger-4CR und einer Ugi-MCR zum Aufbau von Thiazolidinen.

Ein anderes Beispiel wurde von Ugi und Mitarbeitern beschrieben: die Kombination einer 5-Zentren-4-Komponenten-Ugi-Reaktion (U-5C-4CR) mit einer Passerini-3CR.^[67] Diese Eintopfsynthese nutzt L-Asparaginsäure als Einzelkomponente mit 2 Zentren. Da das α -Addukt einer α -Aminosäure, ein Aldehyd und ein Isocyanid nicht in der Mumm-Umlagerung reagieren können, wirkt das Lösungsmittel MeOH als konkurrierendes Nucleophil, und das führt in einer U-5C-4CR zu einem Methyl- α -amidoester. Die δ -Carbonsäure kann nur an der (sehr viel langsameren) Passerini-3CR teilnehmen. In beiden MCRs werden der gleiche Aldehyd und das gleiche Isocyanid verwendet, was das Produktspektrum begrenzt.

Im Jahr 2003 haben Portlock et al. die Kombination der Petasis-3CR mit der Ugi-4CR beschrieben.^[67-70] Dabei ist zwischen den Reaktionen ein Lösungsmittelwechsel nötig, der die Praktikabilität dieses Ansatzes beschränkt. Wir konnten 2007 die 4CR zur Herstellung von Dihydropyridonen **67** (siehe Schema 6) in einem Reaktionsgefäß mit der Passerini-3CR kombinieren, um die Depsipeptide **97** zu erzeugen (Schema 11).^[56] Die Ausbeute der Eintopfreaktion ist mit der Ausbeute nach den entsprechenden Einzelreaktionen vergleichbar.

Unsere Gruppe konnte 2009 zeigen, dass mit der Kombination von MCRs sowohl Komplexität als auch Gerüstdiversität erreicht werden kann (Schema 12).^[71] Diese Strategie beruht auf den 3CRs von Isocyanestern oder -amiden, Aldehyden oder Ketonen mit Aminen zur Herstellung von 2-Imidazolinen^[72] oder *N*-(Cyanmethyl)amiden.^[29] Beide Re-



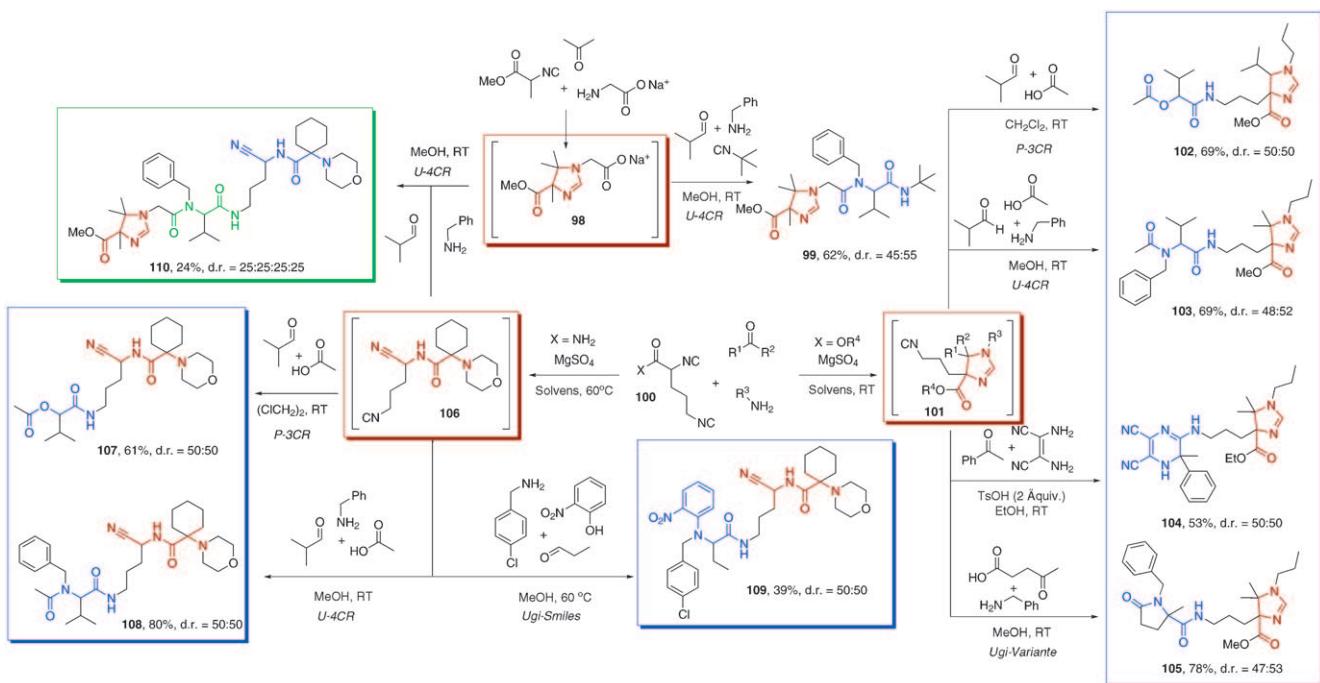
Schema 11. Kombination der 4CR für Isocyan-Dihydropyridone und der P-3CR. Das in der Primär-MCR aufgebaute Molekülgerüst ist rot, der in der Sekundär-MCR hinzugefügte Strukturteil blau hervorgehoben.

aktionen sind außerordentlich kompatibel mit verschiedenen funktionellen Gruppen und Lösungsmitteln. Durch den Einbau einer zweiten orthogonal reaktiven Gruppe in eines der Ausgangsmaterialien können diese MCRs mit verschiedenen Sekundär-MCRs kombiniert werden. Zum Beispiel kann Natriumglycinat in der 2-Imidazolin-3CR zur Herstellung der Carboxylat-Zwischenstufe **98** verwendet werden, die nach Protonierung in einer U-4CR zu **99** reagieren kann.

Ein vielseitigerer Ansatz beruht auf der Verwendung von Diisocyaniden **100**. Die beiden Isocyanidgruppen weisen deutlich verschiedene Reaktivität auf. Das α -Isocyanid ist α -acide und reaktiver, sodass chemoselektiv das 2-Imidazolin **101** und das *N*-(Cyanmethyl)amid **106** als Zwischenprodukte gebildet werden. Das δ -Isocyanid bietet dagegen die Möglichkeit nachfolgender Isocyanid-MCRs. Da die 2-Imidazolin-MCR eine große Auswahl an Lösungsmitteln toleriert, kann immer das Lösungsmittel verwendet werden, das für die sekundäre MCR optimal ist. Folglich kann das intermediaire Isocyanimidazolin **101** in einer Reihe von verschiedenen Sekundär-MCRs reagieren, einschließlich der Passerini-3CR zu **102**, der Ugi-4CR zu **103**, der intramolekularen Ugi-Variante^[73] mit Lävulinsäure zu **105** und einer kürzlich beschriebenen 3CR zu 1,6-Dihydropyrazin-2,3-dicarbonitril-Derivaten^[74] wie **104**. In ähnlicher Art und Weise kann auch das intermediaire Isocyan-*N*-(cyanmethyl)amid **106** in einer Passerini-3CR zu **107**, in einer Ugi-4CR zu **108** und/oder in einer Ugi-Smiles-4CR^[75,76] zu **109** reagieren. Es können sogar drei MCRs in einem Reaktionsgefäß kombiniert werden, wenn man die Zwischenprodukte **98** und **106** (erzeugt durch zwei sequenzielle orthogonale MCRs) mit einer Ugi-4CR verbindet, wodurch die einzigartige Achtkomponentenreaktion zu **110** erreicht wird.^[71]

Westermann und Mitarbeiter haben kürzlich über die Eintopfkombination der Ugi- und Ugi-Smiles-4CR unter Verwendung eines Reaktanten berichtet, der sowohl eine Carbonsäure als auch eine 2-Nitrophenol- oder 2-Hydroxypyridin-Einheit enthält.^[77] Obwohl gezeigt werden konnte, dass die Ugi-4CR im Vergleich zur Ugi-Smiles-Reaktion relativ schnell abläuft, wurden die gewünschten Produkte der Ugi/Ugi-Smiles-7CR-Sequenz (unter Verwendung verschiedener Kombinationen von Isocyanid, Aldehyd und Amin in der Ugi- und der Ugi-Smiles-Reaktion) nur in relativ niedrigen Ausbeuten erhalten (im Vergleich zu einem Pseudo-7CR-Ansatz, in dem jeweils das gleiche Isocyanid, Aldehyd und Amin für beide Reaktionen eingesetzt wurden).

Al-Tel et al. haben die Groebke-Bienaymé-Blackburn-3CR^[78-80] mit Ugi- oder Passerini-MCRs kombiniert, um eine Reihe von 5CRs und 6CRs mit sehr komplexen Produkten zu erhalten.^[81] Ein interessantes Merkmal der Groebke-Bien-



Schema 12. Kombination von MCRs, die 2-Imidazoline und *N*-(Cyanmethyl)amide aufbauen. Die Strukturteile, die in der Primär-, Sekundär- und Tertiär-MCR erhalten wurden, sind rot, blau bzw. grün gekennzeichnet. Die Zwischenprodukte nach der Primär-MCR, Sekundär-MCR (MCR²-Produkte) und Tertiär-MCR (MCR³-Produkt) sind durch rote, blaue bzw. grüne Kästchen umrandet.

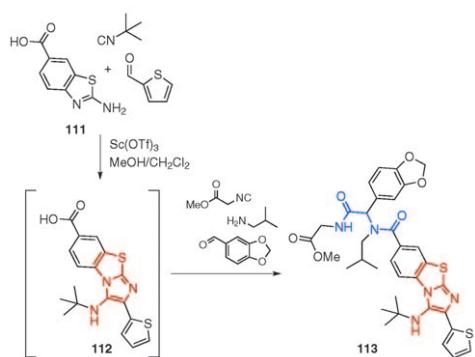
aymé-Blackburn-3CR von Aminoheteroarenen, Aldehyden und Isocyaniden ist, dass sie direkt pharmazeutisch relevante heterocyclische Produkte liefert (z. B. **105**, Schema 13).

3. Ansätze für stereoselektive MCRs

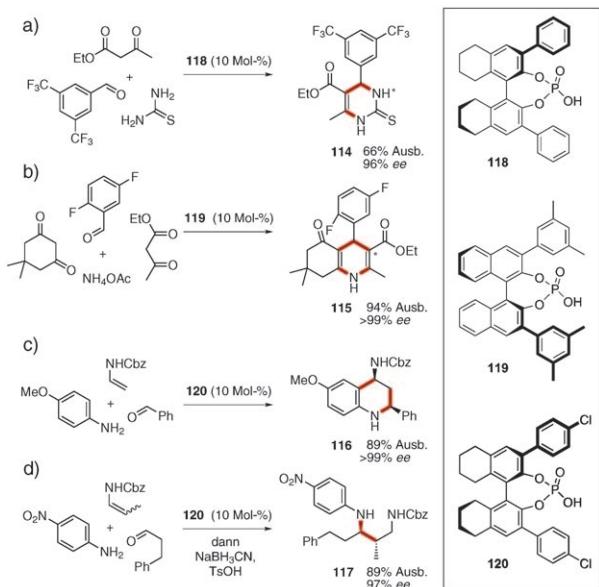
Eine der Haupteinschränkungen von MCRs ist der typische Mangel an Stereoselektivität. So wird eine allgemein anwendbare, katalytische asymmetrische Ugi-Reaktion als ein hohes Ziel in der MCR-Chemie angesehen. In der Praxis ist die Stereoselektivität vieler (Isocyanid-)MCRs jedoch bekanntermaßen dürftig. Es gibt einige Beispiele für katalytische asymmetrische Passerini-Dreikomponentenreaktionen

(P-3CR),^[82–86] doch die Enantioselektivitäten sind normalerweise mäßig und nur in Ausnahmefällen gut, wobei Aluminium-Salen-Komplexe die aussichtsreichsten Katalysatoren sind.^[86] Zhu und Mitarbeiter haben vor kurzem sehr vielversprechende Ergebnisse für ihre Isocyanid-MCRs zur Synthese von Oxazolen beschrieben.^[87,88] Das generelle Problem ist, dass viele MCRs, darunter auch die U-4CR, im Wesentlichen nichtkatalysiert ablaufen. Die Entdeckung eines Katalysators für eine bestimmte MCR ist der erste wichtige Schritt bei der Entwicklung einer (katalytischen) asymmetrischen Version.^[89] Beispielsweise haben klassische säurekatalysierte MCRs wie Hantzsch-,^[62] Biginelli-,^[15] Povarov-^[90] und Mannich-Reaktionen^[91] in hohem Maße von der aufstrebenden Katalyse mit chiralen Brønsted-Säuren profitiert (Schema 14).^[92–95] Neuere Ergebnisse in der Organokatalyse haben zur Entwicklung einer Reihe von sehr eleganten asymmetrischen Kaskadenprozessen geführt.^[96]

Auch andere Fortschritte in der asymmetrischen Organokatalyse wirkten sich auf mehrere klassische MCRs positiv aus.^[97] Barbas und Mitarbeiter haben beschrieben, dass die Auswahl von geeigneten Pyrrolidin-Organokatalysatoren eine vollständige Kontrolle über die stereochemische Diversität in der Mannich-Reaktion ermöglicht.^[98,99] Die Art des Organokatalysators bestimmt den stereochemischen Verlauf der Reaktion. Die Verwendung von L-Prolin als Katalysator führt zur Bildung der (2S,3S)-*syn*-Diastereomere, wohingegen (3R,5R)-5-Methyl-3-pyrrolidincarbonsäure als Katalysator das (2S,3R)-*anti*-Diastereomer erzeugt. In beiden Fällen werden hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten. Die unterschiedliche Stereoselektivität der beiden Reaktionen kann durch den Unterschied der bevorzugten Konformationen der intermediären Enamine erklärt werden. Die



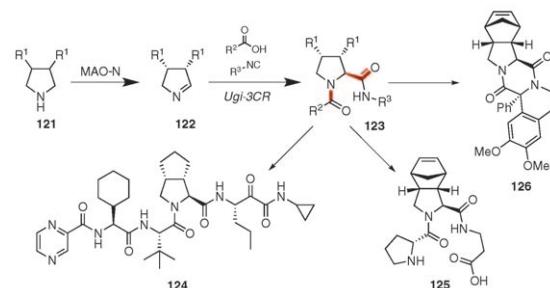
Schema 13. Kombination der Groebke-Bienaymé-Blackburn-3CR mit der Ugi-4CR. Das in der Primär-MCR aufgebaute Molekülgerüst ist rot, der in der Sekundär-MCR hinzugefügte Strukturteil blau hervorgehoben.^[81]



Schema 14. a) Organokatalytische asymmetrische Biginelli-3CR mit der chiralen Phosphorsäure 118.^[93] b) Organokatalytische asymmetrische Hantzsch-4CR unter Verwendung der chiralen Phosphorsäure 119.^[92] c) Organokatalytische asymmetrische Povarov-3CR mit der chiralen Phosphorsäure 120.^[94] d) Organokatalytische asymmetrische Mannich-3CR mit der chiralen Phosphorsäure 120.^[95] Neu gebildete Bindungen sind rot gekennzeichnet. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Seitenselektivität (die *re*-Seite des Enamins reagiert mit der *si*-Seite des Imins) wird durch die Carbonsäure gesteuert, die das Imin aktiviert. Offensichtlich sind durch Verwendung des anderen Enantiomers des Organokatalysators die enantiomeren Produkte zugänglich, sodass alle vier möglichen Stereoisomere erhalten werden können.

Die Ausnutzung der intrinsischen Diastereoselektivität bestimmter MCRs ist eine andere attraktive Strategie für die Entwicklung von stereoselektiven MCRs.^[11] Da nur eine begrenzte Zahl an Substanzen aus dem chiralen Pool verfügbar ist, sind unkomplizierte und verlässliche Methoden für die Erzeugung von optisch reinen MCR-Startmaterialien gefragt. Die Kombination solcher Methoden mit MCRs (auch als Eintopfprozesse) eröffnet interessante Möglichkeiten, um die stereochemische Diversität in der Entwicklung von DOS/ BIOS-Bibliotheken zu adressieren. In diesem Zusammenhang ist die Biokatalyse ein vielversprechendes, wenn auch kaum erforschtes Hilfsmittel. Kürzlich haben wir eine Monoaminoxidase zur Desymmetrisierung von *meso*-Pyrrolidinen zu den entsprechenden 1-Pyrrolinen verwendet, die dann in einer hoch diastereoselektiven Ugi-MCR reagieren (Schema 15).^[100] Darüber hinaus konnten wir diese Methode in kurzen und effizienten asymmetrischen Synthesen von Telaprevir (124), einem wichtigen Hepatitis C-Wirkstoffkandidaten (HCV-NS3-Proteaseinhibitor), sowie des Wennemers-Organokatalysators 125^[100,102] für asymmetrische Aza-Henry-Reaktionen und polycyclischer Alkaloide wie 126^[103] anwenden.



Schema 15. Oxidative Desymmetrisierung von *meso*-Pyrrolidinen durch die Monoaminoxidase N von *Aspergillus niger* und nachfolgende Ugi-MCR in der Synthese von Organokatalysatoren (125),^[100] Alkaloidgerüsten (126)^[103] und dem Hepatitis-C-Wirkstoffkandidaten Telaprevir (124).^[101] Neu gebildete Bindungen sind rot hervorgehoben. MAO-N = Monoaminoxidase N.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Viele klassische MCRs nutzen 1) die einzigartige Reaktivität von Isocyaniden^[8] (z.B. Passerini, Ugi) oder 2) die Kombination von β-Dicarbonylverbindungen, Aminen und Aldehyden (z.B. Hantzsch, Biginelli).^[104–106] Variationen dieser Leitmotive haben zur Entdeckung vieler interessanter MCRs geführt, allerdings sind die weiteren Entfaltungsmöglichkeiten dieses Repertoires begrenzt. Zukünftige Strategien für die Entwicklung neuer MCRs werden sich höchstwahrscheinlich auf die Eintopfkombination von sequenziellen orthogonalen Reaktionen konzentrieren. Zum Beispiel lassen sich (Mehrkomponenten-)Reaktionen mit hoher Kompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen und Lösungsmitteln leicht in Eintopfprozessen mit anderen Reaktionen zu äußert atom- und stufenökonomischen Sequenzen kombinieren. Zusätzlich ermöglichen modulare Reaktionssequenzen die schrittweise Erweiterung von Gerüstdiversität. MCR-Puristen mögen behaupten, dass solche Eintopfsequenzen keine reinen Mehrkomponentenreaktionen sind, da nicht alle Reagenzien gleichzeitig zugegeben werden können. Unserer Meinung nach ist es jedoch zweckmäßiger, das Ziel zu betrachten, das wir mit einer MCR erreichen wollen, d.h. eine praktische atomökonomische Eintopfreaktion, die komplexe Produkte mit einer hohen Variabilität liefert. Dafür muss eine echte MCR 1) eine richtige Eintopfprozedur ohne dazwischenliegende Aufarbeitung oder Lösungsmittelwechsel sein, 2) im Wesentlichen alle Atome der Reaktanten in das Produkt einbauen (mit Ausnahme von kleinen Abspaltungsprodukten bei Kondensationsreaktionen) und 3) nur Ausgangsstoffe verwenden, die unabhängig voneinander variiert werden können. Zusätzlich sollte die Variabilität aller Komponenten groß genug sein, um eine insgesamt hohe Substitutionsdiversität zu gewährleisten.

Die neuesten Fortschritte in der homogenen Katalyse (und besonders in der Organokatalyse) bieten eine glänzende Zukunft für die Entwicklung von neuen katalytischen (asymmetrischen) MCRs. Unser wachsendes Verständnis der fundamentalen (und konditionalen) Reaktivität funktioneller Gruppen wird in Zukunft zur Entwicklung von vielen chemo-, regio- und stereoselektiven MCRs führen. Trotzdem sollte angemerkt werden, dass dieses Wissen das Resultat von

jahrzehntelanger Forschung ist, die auch in Zukunft für die Weiterentwicklung der Synthesestrategien vonnöten ist. Darüber hinaus wird sie zu der zufälligen Entdeckung vieler neuer Reaktionen führen, denn egal wie viel wir auch wissen, die Chemie hat immer neue und faszinierende Überraschungen auf Lager.

Diese Arbeit wurde durch ein Vici-Stipendium der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) an R. V. A. Orru unterstützt.

Eingegangen am 17. Oktober 2010

Übersetzt von Dr. Juliane Keilitz, Toronto

- [1] S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153.
 [2] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824.
 [3] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3.
 [4] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855.
 [5] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964.
 [6] A. Nören-Müller, J. Ivan Reis-Corrêa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606.
 [7] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878.
 [8] A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
 [9] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
 [10] R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471.
 [11] D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
 [12] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1133.
 [13] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
 [14] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
 [15] P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
 [16] C. O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
 [17] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
 [18] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
 [19] S. Marcaccini, T. Torroba, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 632.
 [20] J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300.
 [21] T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48.
 [22] N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463.
 [23] N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635.
 [24] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
 [25] M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
 [26] L. Banfi, R. Riva, *Org. React.* **2005**, *65*, 1.
 [27] Q. Xia, B. Ganem, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1631.
 [28] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
 [29] N. Elders, E. Ruijter, F. J. J. De Kanter, E. Janssen, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6096.
 [30] O. Diels, J. Harms, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *525*, 73.
 [31] R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig, E. Brunn, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1094.
 [32] V. Nair, B. R. Devi, L. R. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5333.
 [33] V. Nair, A. R. Sreekanth, N. Abhilash, M. M. Bhadbhade, R. C. Gonnade, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3575.
 [34] V. Nair, A. R. Sreekanth, A. T. Biju, N. P. Rath, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 729.
 [35] I. Yavari, M. Piltan, L. Moradi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2067.
 [36] M. F. A. Adamo, D. Donati, E. F. Duffy, P. Sarti-Fantoni, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8395.
 [37] M. F. A. Adamo, V. R. Konda, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 303.
 [38] M. F. A. Adamo, E. F. Duffy, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5157.
 [39] M. F. A. Adamo, V. R. Konda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6224.
 [40] M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 423.
 [41] L. Weber in *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
 [42] B. Groenendaal, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Commun.* **2008**, 5474.
 [43] K. Lee, D. Y. Oh, *Synthesis* **1991**, 213.
 [44] W. S. Shin, K. Lee, D. Y. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 281.
 [45] A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9297.
 [46] A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1663.
 [47] A. S. Kiselyov, L. Smith II, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2611.
 [48] A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2941.
 [49] D. J. Vugts, H. Jansen, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, R. V. A. Orru, *Chem. Commun.* **2003**, 2594.
 [50] D. J. Vugts, M. M. Koningstein, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7178.
 [51] B. Groenendaal, E. Ruijter, F. J. J. De Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3158.
 [52] B. Groenendaal, D. J. Vugts, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, E. Ruijter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 719.
 [53] T. N. Glasnov, D. J. Vugts, M. M. Koningstein, B. Desai, W. M. F. Fabian, R. V. A. Orru, C. O. Kappe, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 509.
 [54] M. Paravidino, R. S. Bon, R. Scheffelaar, D. J. Vugts, A. Znabet, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5369.
 [55] R. Scheffelaar, M. Paravidino, A. Znabet, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, M. B. Groen, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1723.
 [56] M. Paravidino, R. Scheffelaar, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239.
 [57] R. Scheffelaar, R. A. Klein Nijenhuis, M. Paravidino, M. Lutz, A. L. Spek, A. W. Ehlers, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660.
 [58] R. Scheffelaar, M. Paravidino, D. Muilwijk, M. Lutz, A. L. Spek, F. J. J. de Kanter, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 125.
 [59] P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560.
 [60] P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4291.
 [61] V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, I. V. Knyazeva, U. Groth, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5110.
 [62] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
 [63] N. Elders, E. Ruijter, F. J. J. De Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961.
 [64] A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318.
 [65] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.
 [66] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563.
 [67] I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657.
 [68] D. Naskar, A. Roy, W. L. Seibel, L. West, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297.

- [69] D. E. Portlock, D. Naskar, L. West, R. Ostaszewski, J. J. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5121.
- [70] D. E. Portlock, R. Ostaszewski, D. Naskar, L. West, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 603.
- [71] N. Elders, D. Van der Born, L. J. D. Hendrickx, B. J. J. Timmer, A. Krause, E. Janssen, F. J. J. De Kanter, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5970; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856.
- [72] N. Elders, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, E. Ruijter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135.
- [73] G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.
- [74] A. Shaabani, A. Maleki, J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6309.
- [75] L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
- [76] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.
- [77] S. Brauch, L. Gabriel, B. Westermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3387.
- [78] H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.
- [79] C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635.
- [80] K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, 661.
- [81] T. H. Al-Tel, R. A. Al-Qawasmeh, W. Voelter, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5586.
- [82] P. R. Andreana, C. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
- [83] S. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825.
- [84] S. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667.
- [85] U. Kusebauch, B. Beck, K. Messer, E. Herdtweck, A. D mling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
- [86] S.-X. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 394; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388.
- [87] T. Yue, M.-X. Wang, D.-X. Wang, G. Masson, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8396.
- [88] T. Yue, M.-X. Wang, D.-X. Wang, G. Masson, J. Zhu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6717.
- [89] J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371.
- [90] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- [91] C. Mannich, I. Kr sche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
- [92] C. G. Evans, J. E. Gestwicki, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2957.
- [93] L.-Z. Gong, X.-H. Chen, X.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920.
- [94] H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- [95] G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546.
- [96] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
- [97] G. Guillena, D. J. Ram n, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693.
- [98] A. C rdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866.
- [99] S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040.
- [100] A. Znabet, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, M. Hellwell, N. J. Turner, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289.
- [101] A. Znabet, M. M. Polak, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, N. J. Turner, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918.
- [102] M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871.
- [103] A. Znabet, J. Zonneveld, F. J. J. de Kanter, M. Hellwell, N. J. Turner, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7706.
- [104] C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957.
- [105] F. Li y-Muller, C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432.
- [106] D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1085.