

# Ein einfaches Rezept für raffinierte Cocktails: organokatalysierte Eintopf-Reaktionen – Konzept, Nomenklatur und Ausblick

Lukasz Albrecht, Hao Jiang und Karl Anker Jørgensen\*

Asymmetrische Synthesen · Klassifizierung ·  
Nomenklatur · Organokatalyse

**D**ie asymmetrische Organokatalyse konnte erfolgreich in vielen mehrstufigen Eintopf-Sequenzen eingebunden werden und stellt so einen einfachen, hoch stereoselektiven Zugang zu strukturell komplexen Zielmolekülen dar. Der Schlüssel zu diesem Erfolg liegt in der Eigenschaft organokatalysierter Reaktionen, auch in Gegenwart großer Mengen unbeteiligter Reagentien effizient zu verlaufen. Da der Organokatalysator in substöchiometrischen Mengen vorliegt und es sich um ein organisches Molekül handelt, kann man erwarten, dass er sich in nachfolgenden Reaktionen ebenfalls als passiver Zuschauer verhält. In diesem Kurzaufsatz wird ein einfach anzuwendendes Klassifizierungs- und Nomenklatursystem vorgestellt, das die systematische und aussagekräftige Beschreibung von Eintopf-Reaktionen ermöglicht, und ausgewählte Beiträge aus dem Feld der organokatalysierten Eintopf-Reaktionen werden gemäß diesem System besprochen. Zum Schluss wird ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gegeben.

## 1. Einleitung

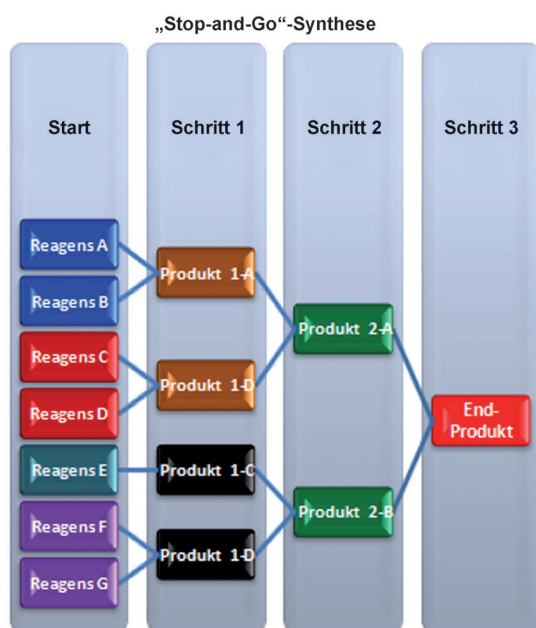
Aufreinigungsprozesse stellen unzweifelhaft die zeitaufwendigsten, kostenintensivsten und am meisten abfallerzeugenden Arbeitsabläufe in der modernen organischen Synthese dar. Bedingt durch verschiedene Kompatibilitätsprobleme und um sicherzustellen, dass nachfolgende Reaktionen reibungslos verlaufen, werden zwischenzeitliche Aufreinigungsschritte dennoch im Verlauf von Syntheserouten als zwingend erforderlich angesehen (Abbildung 1, oben). In Konkurrenz zu diesen klassischen „Stop-and-Go“-<sup>[1]</sup>-Syntheseansätzen mit ihren offensichtlichen Nachteilen steht die „Eintopf-Strategie“,<sup>[2]</sup> bei der mehrere chemische Transformationen nacheinander in einem einzigen Reaktionsgefäß und ohne zwischenzeitliche Aufreinigungsschritte durchgeführt werden (Abbildung 1, unten). Während sich der Ein-

topf-Ansatz seit langem in industriellen Prozessen als Methode zur Kosten- und Zeiteinsparung und zur Minimierung von Abfall etabliert hat, scheint bei Synthesen im kleineren Labormaßstab die „Stop-and-Go“-Taktik zu überwiegen. Besonders in der asymmetrischen Synthese, bei der Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der

Ausbeute und Stereoselektivität die Schlüsselfragen darstellen, schreckt man wegen der Unsicherheiten bezüglich Kompatibilität und Ergebnis oftmals vor dem Einsatz eines Eintopf-Ansatzes zurück. Der ökonomischen Nutzen durch die Verminderung der Aufreinigungsschritte kompensiert zwar den für industrielle Prozesse im Rahmen von Optimierung und Feinabstimmung entstehenden Zeit- und Arbeitsaufwand, jedoch sind ähnliche Vorteile für Synthesen im Labormaßstab weit weniger ausgeprägt.<sup>[3]</sup> Um es einfacher und attraktiver zu machen, die klassischen reinigungsabhängigen, stufenweisen Synthese gegen die wesentlich stufen- und atomökonomischeren Eintopf-Strategien auch in kleinem Maßstab zu tauschen, müssen zwei entscheidende Fragen geklärt werden: die Frage nach der Kompatibilität und der Verlässlichkeit.

Die asymmetrische Organokatalyse<sup>[4]</sup> als eines der „heißen“ Themen des vergangenen Jahrzehnts in der organischen Chemie hat eine Reihe von neuen Betrachtungsweisen bezüglich des Designs und der Anwendung von Eintopf-Prozessen in enantioselektiven Reaktionen hervorgebracht.<sup>[5]</sup> Die Organokatalyse ist, bedingt durch ihre Robustheit, wahrscheinlich die bezüglich der Reaktionsbedingungen to-

[\*] Dr. Ł. Albrecht, H. Jiang, Prof. Dr. K. A. Jørgensen  
Center for Catalysis, Department of Chemistry  
Aarhus University  
Langelandsgade 140, DK-8000 Aarhus C (Dänemark)  
E-Mail: kaj@chem.au.dk



– mehr Aufreinigungsschritte  
– immer verlässlicher



– keine zwischenzeitlichen Aufreinigungsschritte  
– Berücksichtigung von Kompatibilitätsproblemen

Abbildung 1. Vergleich von „Stop-and-Go“- und „Eintopf“-Synthese.

leranteste Methode der asymmetrischen Katalyse.<sup>[6]</sup> Die Tatsache, dass die Organokatalyse unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit sowie Metall- und organischen Verunreinigungen ist, lässt vermuten, dass ein höheres Maß an Kompatibilität und Verlässlichkeit erreicht wird und so das notwendige Fundament für erfolgreiche und einfache enantioselektive Eintopf-Synthesen bereitgestellt wird. Eine Stichwortsuche im SciFinder zeigt ein eindeutiges Bild über die historische Entwicklung von Eintopf-Reaktionen.<sup>[7]</sup> Die Zahl der wissenschaftlichen Arbeiten, die das Stichwort „one-



Łukasz Albrecht wurde im polnischen Łódź geboren und erhielt 2004 seinen MSc in Chemie von der Technischen Universität Łódź. Im Jahr 2008 verbrachte er vier Monate in der Arbeitsgruppe von Prof. Karl Anker Jørgensen. 2008 promovierte er unter Anleitung von Professor Henryk Krawczyk an der Technischen Universität Łódź. Zurzeit arbeitet er als Postdoktorand am Center for Catalysis der Universität Aarhus (Dänemark) unter der Anleitung von Prof. Karl Anker Jørgensen und untersucht neue Anwendungsmöglichkeiten der asymmetrischen Organokatalyse.



Hao Jiang wurde 1984 in Shanghai (V.R. China) geboren. Er studierte Chemie an der Universität Aarhus und erhielt seinen MSc im Jahr 2009. Zurzeit arbeitet er unter der Anleitung von Prof. Karl Anker Jørgensen am Center for Catalysis der Universität Aarhus an seiner Doktorarbeit. Er beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Methoden in der asymmetrischen Organokatalyse.



Karl Anker Jørgensen promovierte 1984 an der Universität Aarhus. Anschließend arbeitete er 1985 als Postdoktorand mit Prof. Roald Hoffmann an der Cornell University. Im selben Jahr wurde er Assistenzprofessor an der Universität Aarhus, wo er 1992 zum ordentlichen Professor ernannt wurde. Seine Forschungsinteressen beinhalten die Entwicklung, das Verständnis und die Anwendung asymmetrischer Katalyseverfahren.

pot reaction“ beinhalten, ist im Zeitraum von 1980 bis 2010 signifikant gestiegen (Abbildung 2). In der Zeit vor 1980 erschienen fast gar keine Publikationen zu diesem Thema. Auch wenn die Zahl der Artikel, die das Konzept der Eintopf-Reaktionen beinhalten, von 1980 bis zur Jahrtausendwende stetig anstieg, erreichten Eintopf-Reaktionen erst im letzten

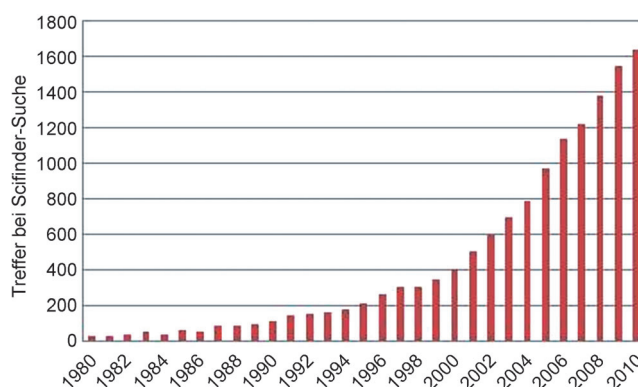


Abbildung 2. Zahl von Veröffentlichungen mit dem Stichwort „one-pot reaction“ zwischen 1980 und 2010. Die Daten wurden durch eine Stichwortsuche mit SciFinder erhalten.

Jahrzehnt (2000–2010) ihre derzeitige Popularität. Bezeichnenderweise wurden 2010 mehr Artikel veröffentlicht als in der gesamten Zeit vor dem Jahr 2000.

Die Renaissance der Organokatalyse um das Jahr 2000 herum, die in den nachfolgenden Jahren so viele Organiker in ihren Bann zog, steht nicht notwendigerweise in direkter Verbindung mit dem zunehmenden Einsatz von Eintopf-Reaktionen im gleichen Zeitraum. Betrachtet man jedoch die heutige enorme Popularität von organokatalysierten Eintopf-Reaktionen, kann man durchaus von einer gegenseitigen Beeinflussung dieser beiden Forschungsfelder sprechen.

Die Vereinbarkeit der Organokatalyse mit einer Vielzahl anderer katalytischer Systeme, die auf Bio-, Metall- und Photoredox-Katalysatoren beruhen, sowie einer großen Zahl von Namensreaktionen, gewährleistet einen einfachen Zugang zu komplexen und strukturell diversen chiralen Verbindungen unter minimalem Arbeitsaufwand.<sup>[8]</sup> Zu verwandten Themen existieren mehrere exzellente und sehr detaillierte Übersichtsartikel (beispielsweise zur Vereinigung von Organo- und Metallkatalyse).<sup>[9]</sup> Eine erschöpfende Übersicht über das enorm schnell expandierende Feld der organokatalysierten Eintopf-Reaktionen liegt außerhalb des Rahmens dieses Kurzaufsatzes. Statt dessen sollen hier Erfolgskriterien und ein Ausblick behandelt werden. Zusätzlich soll eine neue Methode zur systematischen Klassifizierung und Benennung von Eintopf-Reaktionen vorgestellt werden.

## 2. Klassifizierung und Nomenklatur von Eintopf-Reaktionen: Typ, Reihenfolge, „Fingerprint“

Die Differenzierung von asymmetrischen organokatalysierten Eintopf-Reaktionen erfolgte üblicherweise entsprechend ihrer Aktivierungsmodi (z. B. Aminokatalyse) und ihrer Reaktivität (z. B. wenn der erste Reaktionsschritt über ein Enamin- oder Iminiumion-Intermediat verläuft). Wenngleich diese Herangehensweise sehr logisch ist, beinhaltet sie jedoch gelegentlich den Nachteil, dass die Klassifizierung einer Reaktion subjektiv durch den jeweiligen Autor vorgenommen wird. In den meisten Fällen existiert eine allgemeine Einigkeit hierüber. Nichtsdestotrotz können sich, gerade wenn eine spezielle Reaktionssequenz betrachtet wird, „Grauzonen“ ergeben. Ein weiterer Nachteil (der manchmal auch ein Vorteil sein kann) besteht darin, dass eine Einteilung auf der Grundlage der Reaktivität zu speziell sein kann, sodass jedes Mal, wenn ein neuer Aktivierungs- oder Reaktivitätsmodus entwickelt wird, eine neue Untergruppe eingeführt werden muss. Diese Bedenken haben uns veranlasst, auf der Grundlage einiger allgemeiner Regeln ein einfaches und gleichzeitig aussagefähiges, komplementäres Instrument für die systematische Klassifizierung und Beschreibung organokatalysierter Eintopf-Reaktion zu entwickeln. Das vorgeschlagene System fußt auf drei Parametern: Typ, Reihenfolge und

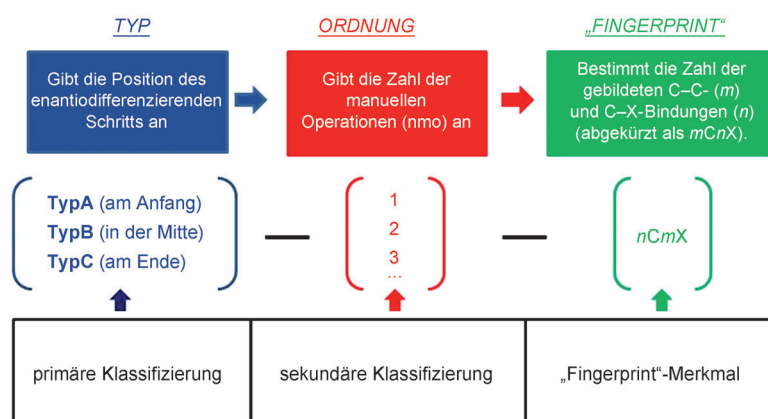


Abbildung 3. Allgemeine Nomenklatur für Eintopf-Reaktionskaskaden.

Charakteristikum („Fingerprint“; Abbildung 3). Der Grund für diese Einteilung wird im Folgenden diskutiert.

Das höchste Ziel von Eintopf-Reaktionen besteht in der Zeitersparnis und verminderter Abfallproduktion; somit existiert eine klare Verbindung zu industriellen Prozessen, bei denen aus ökonomischer und ökologischer Profitabilität dies die zentralen Fragestellungen sind.<sup>[3c]</sup> Aus diesem Grund schlagen wir vor, dass – anstelle den Fokus auf den Aktivierungsmodus zu richten – eine passendere Klassifizierung durch „manuelle Operationen“ (Anzahl und Position) erreicht werden kann. Die Summe der manuellen Operationen in einer Eintopf-Sequenz lässt sich leicht bestimmen und kann so ein Indiz für die Komplexität der Gesamtreaktion und den benötigten Arbeitsaufwand sein. Bezüglich der asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen, die Gegenstand dieses Kurzaufsatzes sein sollen, ist es wichtig, dass die Reaktionsfolge durch die Eigenschaften des Zielmoleküls sowie die Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen bestimmt wird. Andererseits bedingen die Unterschiede im Reaktionsdesign, dass auch deutlich unterschiedliche Kriterien angewendet werden müssen, um den Erfolg für jeden spezifischen Reaktionstyp einer Eintopf-Sequenz zu messen. Ein gutes Unterscheidungsmerkmal für die verschiedenen Reaktionstypen von Eintopf-Reaktionen ist die Position des enantiodifferenzierenden Schritts in der Reaktionssequenz. Diese Operation kann entweder am Anfang, am Ende oder in der Mitte der gesamten Sequenz erfolgen. Durch die Kombination des „Typs“ und der „Ordnung“ (Summe der manuellen Operationen) der Reaktion lässt sich jede organokatalysierte Eintopf-Sequenz auf eine einfache und übersichtliche Art und Weise kategorisieren. Die zwei vorgeschlagenen Indikatoren (Typ und Ordnung) beinhalten wichtige Informationen bezüglich des Aufbaus, des Zwecks, der Komplexität und des Erfolgskriteriums der gesamten Transformation und sind deshalb sehr aussagekräftig.

Zusätzlich zu den beiden vorgeschlagenen Klassifizierungsmerkmalen (1: Position der enantiodifferenzierenden Operation; 2: Summe der manuellen Operationen) ist es wünschenswert, eine spezifische Reaktionssequenz mit einem „Fingerprint“-Parameter (vergleichbar mit der Summenformel einer bestimmten Struktur) auszustatten. Solch ein „Fingerprint“ sollte zwei Hauptmerkmale haben. Erstens

sollte er aussagekräftig und in der Lage sein, die Gesamttransformation der Reaktionssequenz zusammenzufassen. Zweitens sollte er universell für jede Reaktion anwendbar und so einfach wie möglich zu verwenden sein, sodass eine weitreichende Anwendung gewährleistet wird. Aus den möglichen „Fingerprint“-Parametern haben wir den Ausdruck „gebildete Bindungen“  $mCnX$  als letzten Indikator gewählt (wobei  $m$  die Zahl der gebildeten C-C-Bindungen und  $n$  die Zahl der gebildeten C-X-Bindungen ist). Durch das Verschmelzen der Klassifizierungsausdrücke (Position des enantiodifferenzierenden Schritts; Summe der manuellen Operationen) mit dem „Fingerprint“ konnten wir eine generelle Nomenklatur zur Klassifizierung und Beschreibung asymmetrischer Eintopf-Reaktionskaskaden aufstellen. Die drei Parameter und ihr Verwendungszweck sind in Abbildung 3 zusammengefasst. In diesem Abschnitt wird eine detaillierte Beschreibung der Parameter vorgestellt. Wir beschreiben den Zweck und das Erfolgskriterium für jeden einzelnen Reaktionstyp, definieren den Begriff „manuelle Operation“ und stellen eine Reihe von Regeln zur Bestimmung der Zahl der gebildeten Bindungen auf.

### 2.1. Typ (primäre Klassifizierung): Position des enantiodifferenzierenden Schrittes

Organokatalysierte Eintopf-Synthesestrategien können eine Vielzahl von Zwecken erfüllen und haben somit auch individuelle Erfolgskriterien. Wir schlagen vor, die Differenzierung der verschiedenen Typen von Eintopfreaktionen durch die relative Position des enantiodifferenzierenden Schrittes, der am Anfang (TypA), in der Mitte (TypB) oder am Ende (TypC) der gesamten Sequenz stehen kann, vorzunehmen, mit der Absicht, so eine größtmögliche Vereinfachung und Rationalität zu erreichen. Aus dem unterschiedlichen chemischen Zweck der verschiedenen Reaktionstypen, der auch Unterschiede in der Reaktionsfolge und der Positionierung des empfindlichen asymmetrischen katalytischen Schritts zur Folge hat, ergeben sich auch unterschiedliche Erfolgskriterien für die TypA/B/C-Reaktionen. Eine Übersicht zum Zweck und den Erfolgskriterien der drei Reaktionstypen von organokatalysierten Eintopf-Ansätzen ist in Tabelle 1 aufgeführt.

TypA-Reaktionen (asymmetrische Katalyse als erster Schritt) dienen dem Zweck eines schnellen Aufbaus von strukturell diversen chiralen Strukturen, die nach weiteren In-situ-Manipulationen zu hoch komplexen Zielmolekülen führen, die durch konventionelle Methoden oftmals nur schwer zu erhalten sind. Eine Katalysatordesaktivierung stellt in diesem Fall kein Problem dar, statt dessen müssen die Racemisierung und der Zerfall des erzeugten chiralen Gerüsts verhindert werden. Dagegen sind TypC-Reaktionen (asymmetrische Katalyse am Ende der Sequenz) besonders nützlich, wenn schwierig handhabbare Ausgangsstoffe eingesetzt werden. Die häufigen Probleme der Substratlabilität oder -flüchtigkeit sowie der Aufreinigung können durch die Eintopf-Strategie elegant vermieden werden. Infolge der späten Durchführung der asymmetrischen katalytischen Reaktion liegen jedoch relativ große Mengen an Verunreinigungen und nicht umgesetzten Chemikalien im Reaktionsmedium vor. Diese Verbindungen sind potenziell in der Lage, den Katalysator zu inhibieren und/oder die Stereoselektivität zu vermindern. Aus diesem Grund ist ein Erfolgskriterium für TypC-Sequenzen der Einsatz eines ungestörten katalytischen Systems, das unempfindlich gegenüber den Reaktionsbedingungen ist. TypB-Reaktionen verbinden die Vorteile der TypA- und TypC-Reaktionen und ermöglichen so eine Verkürzung der Synthese des Zielmoleküls und eine Minimierung des Arbeitsaufwands und der Abfallerzeugung. Allerdings ist auch das Erfolgskriterium der TypB-Reaktion die Summe aller vorher angesprochenen Fragestellungen und führt dazu, dass das Reaktionsdesign ein sehr mühsamer Prozess ist.

### 2.2. Ordnung (sekundäre Klassifizierung): Summe der manuellen Operationen

Eine zweite Stufe der Klassifizierung ergibt sich aus der Zahl aller manuellen Operationen (total number of manual operations, nmo). Anhand dieser Zahl lassen sich die Komplexität der Gesamtreaktion und der benötigte Arbeitsaufwand grob abschätzen, sie sollte jedoch nicht zur wertenden Einordnung verwendet werden. Aus Gründen der Vereinfachung ist die Zahl der manuellen Operationen (nmo) die Summe aller Operationen vor dem letzten Aufreinigungs-

**Tabelle 1:** Drei Haupttypen von Eintopf-Reaktionen, die durch die relative Position des enantiodifferenzierenden Schritts bestimmt sind.

	Position des enantiodifferenzierenden Schritts	Zweck	Erfolgskriterium
TypA <sup>[a]</sup>	erste manuelle Operation	Aufbau chiraler Gerüste, die in situ weiter zu wertvolleren Verbindungen umgesetzt werden	Vermeidung von Racemisierung/Zersetzung des chiralen Gerüsts
TypB	in der Mitte der Sequenz	Aufbau labiler Startmaterialien mit nachfolgender Synthese chiraler Gerüste in situ; weitere Schritte überführen die Rohprodukte im gleichen Reaktionsgefäß in die Zielmoleküle	Vermeidung von Racemisierung/Zersetzung des chiralen Gerüsts sowie Katalysatorinhibierung
TypC	letzte manuelle Operation	Aufbau labiler Startmaterialien in situ und nachfolgende asymmetrische Katalyse	Vermeidung von Katalysatorinhibierung durch große Mengen im Reaktionsgemisch verbliebener Chemikalien

[a] „TypA-1“ beschreibt eine spezielle Klasse von Eintopf-Reaktionen, die auch als Domino/Tandemreaktionen bekannt sind. Das Erfolgskriterium dieser Reaktionen beinhaltet oftmals die Notwendigkeit der Sequenzspezifität der Reaktionen in der gesamten Kaskade



schritt (der nicht in den nmo-Faktor mit einbezogen wird). Eine manuelle Operation kann als jede Störung der Kaskade durch Zugabe von Reagentien oder dem Entfernen des Lösungsmittels definiert werden. Folgt dem Entfernen des Lösungsmittels unmittelbar die Zugabe eines Reagens, so wird dies als eine einzige manuelle Operation gezählt. Die erste manuelle Operation, die die Reaktionskaskade auslöst, trägt als eins zu diesem Parameter bei. Der Faktor nmo (sekundäre Klassifizierung) dient als ein Parameter zur Feinunterscheidung innerhalb einer Hauptgruppe (primäre Klassifizierung) einer Sequenz.

### 2.3. „Fingerprint“: Zahl gebildeter Bindungen ( $mCnX$ )

Zur Vervollständigung des Klassifizierungssystems wird jede Eintopf-Transformation mit einem „Fingerprint“-Parameter versehen, der die Zahl der gebildeten Bindungen angibt. Dieser Parameter fasst die Eintopf-Reaktionskaskaden zusammen indem er sie mit der Summe der gebildeten Bindungen im Verlauf der Kaskade in Relation setzt. Um diesen Parameter möglich informationsreich zu gestalten, haben wir eine Unterscheidung zwischen der Bildung von C-C-Bindungen und C-X-Bindungen vorgenommen. Der „Fingerprint“-Parameter wird durch den Ausdruck  $mCnX$  symbolisiert, wobei C die C-C-Bindungen und  $m$  die Zahl der gebildeten C-C-Bindungen ist. In Analogie hierzu stellt X die C-X-Bindungen (wobei X jedes Element außer Kohlenstoff ist) und  $n$  die Zahl der im Verlauf der Eintopf-Reaktionskaskade gebildeten C-X-Bindungen dar. Für die Berechnung der Zahl der Bindungen gelten folgende Regeln: I) Die Zahl der während der Reaktionskaskade gebildeten Bindungen ergibt sich aus dem Vergleich der Ausgangsverbindung mit dem Produkt; sie ist unabhängig von der Bindungsmultiplizität, sodass neu gebildete Einfach-, Doppel- und Dreifachbindungen jeweils als eine Bindung zur Summe aller gebildeten Bindungen beitragen. II) Die Bildung von X-X-Bindungen (in denen X jedes Element außer Kohlenstoff ist) wird zur Vereinfachung nicht berücksichtigt. III) Aus Gründen der Vereinfachung werden Bindungsbrüche und gebildete Bindungen, die zu einem späteren Zeitpunkt wieder gebrochen werden, nicht in Betracht gezogen. IV) In Oxidationen (oder formalen Oxidationen) bei denen aus einer bestehenden Einfach-/Doppelbindung eine Doppel-/Dreifachbindung erzeugt wird, wird die Bildung einer Bindung gezählt. V) Für die entsprechende Reduktion eines ungesättigten Systems (von einer Dreifach-/Doppelbindung zu einer Doppel-/Einfachbindung) wird die gleichzeitige Bildung einer C-X- oder C-C-Bindung während der Reduktion gezählt (z.B. Hydrid-

Addition, Grignard-Addition). Um dem Leser einen leichteren Überblick zu ermöglichen, werden in diesem Kurzaufsatz die gebildeten C-C-Bindungen **rot** und die C-X-Bindungen **blau** hervorgehoben.

### 2.4. Fließschema zur Nomenklatur und Liste manueller Operationen

Um die Anwendung des vorgeschlagenen Klassifizierungs- und Nomenklaturesystems zu erleichtern, haben wir ein einfaches Fließschema erstellt (Abbildung 4). Alle wichtigen Informationen und notwendigen Anleitungen wurden darin aufgenommen. Weiterhin wurden, da manche Eintopf-Prozesse keinen enantiodifferenzierenden Schritt beinhalten (beispielsweise die diastereoselektive Synthese oder die Synthese von racemischen oder achiralen Verbindungen), drei weitere Typen (TypDia, TypRac und TypAch) zur primären Klassifizierung in dieses System aufgenommen.

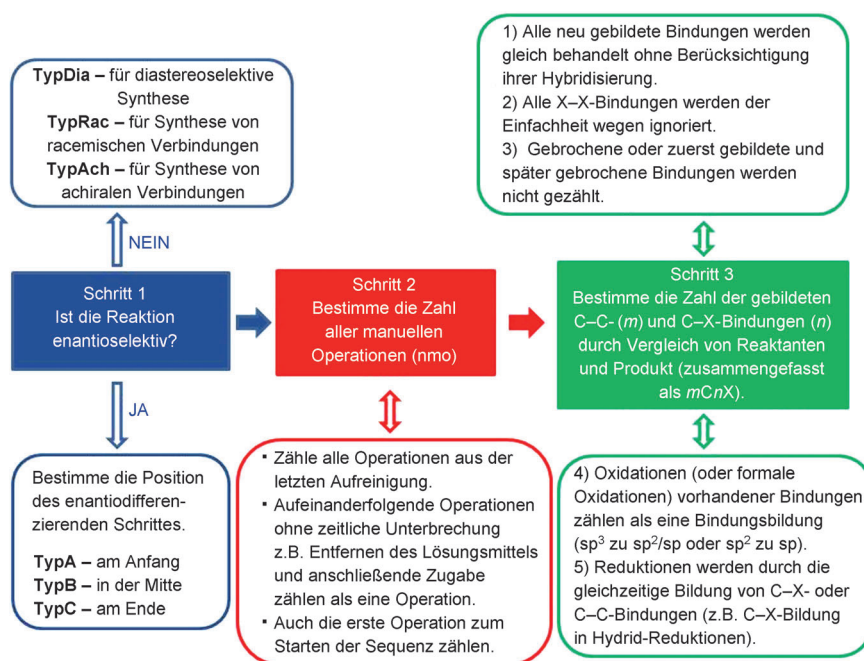


Abbildung 4. Fließschema zur Nomenklatur.

So wie dieses Fließschema die Nomenklatur vereinfacht, wäre es wünschenswert in ähnlicher Weise die einzelnen Schritte einer Eintopf-Sequenz graphisch darstellen zu können und hierdurch einen einfachen Überblick über die anderenfalls sehr komplexe Reaktionskaskade zu erhalten. Wir haben uns entschieden, jede manuelle Operation durch ein Zahnrad zu symbolisieren. Hierdurch kann jeder Eintopf-Prozess durch eine Kette von verbundenen Zahnrädern repräsentiert werden. Die am häufigsten auftretenden manuellen Operationen sind gemäß ihres Zwecks kategorisiert worden (Tabelle 2). Jede einzelne Eintopf-Reaktion kann somit schematisch auf der Grundlage der Zusammensetzung ihrer manuellen Operationen veranschaulicht werden. Diese Illustration wird im weiteren Verlauf dieses Kurzaufsatzes verwendet.

**Tabelle 2:** Liste manueller Operationen.

Manuelle Operation	Abkürzung	Symbol	Details
Asymmetrische Organokatalyse	AOC		Beschreibt alle asymmetrischen organokatalysierten Transformationen
Addition	ADN		Beschreibt verschiedene Additionen (z. B. 1,2- und 1,4-Additionen)
Eliminierung	ELN		Beschreibt E1-, E2- und E1cb-Reaktionen
Substitution	SBN		Beschreibt alle nukleophilen und elektrophilen Substitutionen
Umlagerung	REA		Beschreibt alle Umlagerungen
Metallkatalyse	MEC		Beschreibt alle metallkatalysierten Reaktionen
Redoxreaktion	ROX		Beschreibt alle Transformationen, die Redoxschritte umfassen
Schützen/Entschützen	PDN		Beschreibt alle Schützungen und Entschützungen
Kondensation	CDN		Beschreibt alle Kondensationen
Ringschluss	ANN		Beschreibt alle Ringschlüsse
Kettenverlängerung	CEN		Beschreibt alle Kettenverlängerungen, z. B. Wittig- und Corey-Fuchs-Reaktionen
Inaktivierung/Neutralisation/Isolierung	INI		Beschreibt alle manuellen Operationen, die zum neutralisieren oder deaktivieren von Verunreinigungen oder Reagentien aus dem vorangegangenen Schritt oder zur Isolierung des Produkts durch Kristallisation oder Ausfällung dienen
Isomerisierung	ISM		Beschreibt alle Isomerisierungen
Andere Reaktion	OTH		Beschreibt alle anderen Reaktionen

### 3. Methoden zur Quantifizierung

Es ist äußerst wünschenswert, neben dem Klassifizierungs- und Nomenklaturesystem auch ein Maß zur Quantifizierung der Effizienz einer Eintopf-Reaktionskaskade zu haben. Der klassische Ausdruck der Ausbeute ist in diesem Fall weder sonderlich informativ noch genau, da er nicht berücksichtigt, dass im Verlauf einer Eintopf-Reaktionskaskade mehrere Bindungen gebildet und eine Reihe von manuellen Operationen durchgeführt werden. Weiterhin profitieren Eintopf-Kaskaden vom Weglassen zwischenzeitlicher Aufreinigungs- und Isolierungsschritte. Statt dessen schlagen wir zur Erhöhung der Übersichtlichkeit bei Eintopf-Kaskaden die Verwendung der Ausdrücke „Ausbeute pro gebildeter Bindung“ (yield per bond formed,  $Y_{\text{PBF}}$ ), „Ausbeute pro manueller Operation“ (yield per manual operation,  $Y_{\text{PMO}}$ ) und „Reinigungsfaktor“ (purification factor,  $P_f$ ) vor.<sup>[10]</sup>

#### 3.1. Ausbeute pro gebildeter Bindung ( $Y_{\text{PBF}}$ )

Der Ausdruck  $Y_{\text{PBF}}$  setzt die Ausbeute einer Kaskade ins Verhältnis zur Zahl der gebildeten Bindungen ( $b$ ) und definiert so die Effizienz der Eintopf-Reaktion. Der  $b$ -Faktor wird durch einen einfachen Vergleich der Ausgangsverbindungen mit den Produkten bestimmt. In Analogie zum „Fingerprint“-Parameter werden nur gebildete Bindungen herangezogen, die auch im Produkt vorhanden sind. Abweichend werden jedoch in diesem Fall die C-C- und C-X-Bindungen gleich behandelt. Jede gebildete Mehrfachbindung trägt als eine Bindung zum  $b$ -Faktor bei. Der Term  $Y_{\text{PBF}}$  wird durch Gleichung (1) definiert.

$$Y_{\text{PBF}} = \sqrt[b]{\frac{Y}{100\%}} \times 100\% \quad (1)$$

Darin sind  $Y_{\text{PBF}}$  die Ausbeute pro gebildeter Bindung [%],  $Y$  die klassische Reaktionsausbeute einer Eintopf-Reaktionskaskade und  $b$  die Zahl der während dieser gebildeten Bindungen ( $b = m + n$ ; siehe auch Abbildung 3 und Abschnitt 2.3).

#### 3.2. Ausbeute pro manueller Operation ( $Y_{\text{PMO}}$ )

Im Gegensatz zur  $Y_{\text{PBF}}$  setzt die  $Y_{\text{PMO}}$  die Ausbeute einer Eintopf-Kaskade ins Verhältnis zu den manuellen Operationen. Aus diesem Grund ist die  $Y_{\text{PMO}}$  der klassischen Ausbeute ähnlicher und gibt die durchschnittliche Ausbeute pro manueller Operation während der Eintopf-Reaktionskaskade an (für eine Definition einer manuellen Operation siehe Abschnitt 2.2). Der Ausdruck  $Y_{\text{PMO}}$  ist ein Durchschnitt und soll die alternative Quantifizierung des Gesamtprozesses ermöglichen. Er hat aus diesem Grund keine „physikalische Bedeutung“ wie die klassische Reaktionsausbeute. Selbstverständlich kann eine manuelle Operation wie beispielsweise die Zugabe eines Reagens keine Ausbeute haben. Stattdessen löst sie eine chemische Reaktion aus, die mit einer bestimmten Ausbeute zu einem Produkt führt. Oftmals ist es

jedoch einfacher, die Zahl der manuellen Operationen zu bestimmen als die Zahl der individuellen Reaktionsschritte, sodass der Ausdruck  $Y_{\text{PMO}}$  als guter Indikator für die Effizienz des Gesamtprozesses dienen kann. Der Wert für  $Y_{\text{PMO}}$  kann mithilfe von Gleichung (2) bestimmt werden.

$$Y_{\text{PMO}} = \sqrt[n_{\text{mo}}]{\frac{Y}{100\%}} \times 100\% \quad (2)$$

Darin sind  $Y_{\text{PMO}}$  die Ausbeute pro manueller Operation [%],  $Y$  die klassische Reaktionsausbeute und  $n_{\text{mo}}$  die Zahl der durchgeführten manuellen Operationen während der Eintopf-Reaktionskaskade.

### 3.3. Der Aufreinigungsfaktor ( $P_f$ )

Der Parameter  $P_f$  gibt an, wie viele Isolierungs- oder Aufreinigungsschritte ausgelassen werden, wenn eine gegebene Reaktionssequenz statt als „Stop-and-Go“-Sequenz (unter der Annahme, dass eine Produktisolierung nach jedem Schritt notwendig ist) in Form einer Eintopf-Reaktion durchgeführt wird. Dieser Parameter unterstreicht somit die praktischen Aspekte der entwickelten Methode. Er wird durch Gleichung (3) definiert.

$$P_f = n_{\text{mo}} - 1 - n(\text{INI}) + x \quad (3)$$

Darin ist  $P_f$  der Reinigungsfaktor,  $n_{\text{mo}}$  die Zahl der durchgeführten manuellen Operationen in der Eintopf-Reaktionskaskade und  $n(\text{INI})$  die Zahl der Inaktivierungs/Neutralisations/Isolierungsschritte. Diese dienen lediglich dem Zweck der Reinigung und sollten demnach nicht zum Faktor  $P_f$  beitragen. Für Sequenzen, die keine abschließende Aufreinigung benötigen, ist  $x = 1$ , und für Sequenzen mit einer abschließenden Aufreinigung ist  $x = 0$ .

Alle Isolierungs-/Reinigungsschritte wie Flash-Chromatographie, Destillation, Extraktion oder die Kombination dieser Prozesse, ausgenommen Filtration und Entfernen des Lösungsmittels, zählen als abschließender Aufreinigungsschritt.

Zur Veranschaulichung der Verwendung von Gleichung 3 betrachten wir eine Eintopf-Reaktion, die vier manuelle Operationen beinhaltet, wobei die letzte eine INI-Operation zur Ausfällung des Produkts aus der Lösung ist. Da keine abschließende Aufreinigung nach der obigen Definition notwendig ist, weil das Produkt durch eine Filtration erhalten wird, ist  $x = 1$ . Somit ergibt sich:  $P_f = 4 - 1 - 1 + 1 = 3$ .

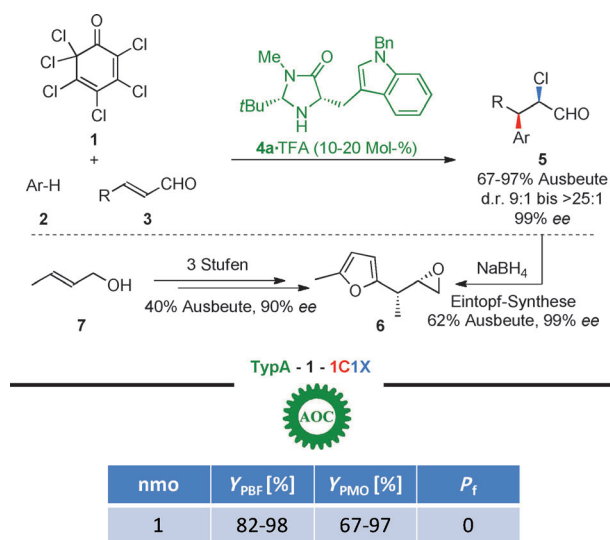
In Abschnitt 4–6 werden repräsentative Beispiele für kürzlich entwickelte organokatalysierte Eintopf-Reaktionskaskaden besprochen. Diese Kaskaden wurden entsprechend der vorgeschlagenen Nomenklatur klassifiziert. Die Effizienz und Praktikabilität der aufgeführten Kaskaden werden basierend auf den Ausdrücken  $Y_{\text{PBF}}$ ,  $Y_{\text{PMO}}$  und  $P_f$  evaluiert. Wo immer es möglich ist, werden die entwickelten Eintopf-Kaskaden mit klassischen „Stop-and-Go“-Ansätzen verglichen.

## 4. TypA-Eintopf-Sequenzen

### 4.1. TypA-1-Reaktionen

Organokatalysierte Kaskaden, die mehr als eine Bindungsbildung und lediglich eine manuelle Operation beinhalten, können als „TypA-1“-Reaktionen eingeordnet werden. „TypA“ gibt die Position der enantiodifferenzierenden manuellen Operation an (erste manuelle Operation), und die Nummer „1“ bezieht sich auf die Gesamtzahl der manuellen Operationen. Diese Reaktionen werden auch Domino- oder Tandem-Reaktionen<sup>[11]</sup> genannt, und stellen eine sehr spezielle Eintopf-Reaktion dar, da keine weiteren manuellen Operationen vor der abschließenden Aufreinigung notwendig sind. Bei „TypA-1“-Reaktionen sind Kompatibilitätsprobleme besonders ausgeprägt, da bereits zu Beginn der Reaktion eine große Menge an Reagentien vorhanden ist. Es ist außerdem äußerst wichtig, dass die einzelnen Reaktionsschritte hoch spezifisch sind, um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern. Erfolgreiche Domino-Reaktionen stellen jedoch gleichwohl effiziente Wege zur schnellen Synthese von enantiomerenangereicherten Verbindungsbibliotheken mit großer struktureller Diversität dar. Mehrkomponentenreaktionen, bei denen drei oder mehr Reagentien in einer Domino-artigen Reaktion ein einziges Produkt bilden, sind eine spezielle Untergruppe von Domino-Reaktionen.<sup>[11c-e]</sup> Katalytische enantioselektive Varianten dieser Reaktion sollten somit auch als „TypA-1“-Sequenz klassifiziert werden. Für diese bekannten Mehrkomponentenreaktionen wurde schon früher ein Klassifizierungssystem entwickelt (so steht die Abkürzung „U-4CR“ für die Vierkomponenten-Ugi-Reaktion), und dieses System mag in bestimmten Fällen den Anschein einer größeren Relevanz für den Anwender erwecken. Dennoch berücksichtigt dieses System weder den Einfluss eines chiralen Katalysators noch ermöglicht es eine allgemeingültige Anwendung auf eine beliebige Reaktion (außer den etablierten „Namensreaktionen“). Die vorgestellte Nomenklatur soll somit möglichst einen neuen Blickwinkel auf die Klassifizierung von Mehrkomponentenreaktionen eröffnen und komplementär zu dieser sein.

In einem wegweisenden Bericht aus dem Jahr 2005 beschrieben MacMillan und Mitarbeiter eine elegante sequenzielle  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tandem-Funktionalisierung von Enal **3** in Gegenwart des Imidazolidinon-Katalysators **4a** (Schema 1).<sup>[12]</sup> Die Bildung eines Iminiums durch Kondensation von **3** mit **4a** begünstigt die konjugierte Addition der elektronenreichen Arens an das Enal **3**. Das daraus resultierende Enamin-Intermediat kann dann im nachfolgenden Schritt als Carbanion-Äquivalent wirken und reagiert mit dem elektrophilen Chlorierungsmittel **1**. Eine nachfolgende Hydrolyse setzt den Katalysator und das Produkt **5** frei, das in 67–97% Ausbeute mit d.r. 9:1 bis >25:1 und 99% *ee* erhalten wurde. Im Verlauf der Reaktion wurden eine C-C-Bindung und eine C-X-Bindung gebildet. Unter Berücksichtigung des in Abbildung 3 vorgestellten Nomenklaturesystems kann diese Reaktion als eine TypA-1-1C1X-Reaktion klassifiziert werden. Eine grobe Quantifizierung der Effizienz dieser Reaktionssequenz kann durch die Zahl der gebildeten Bindungen

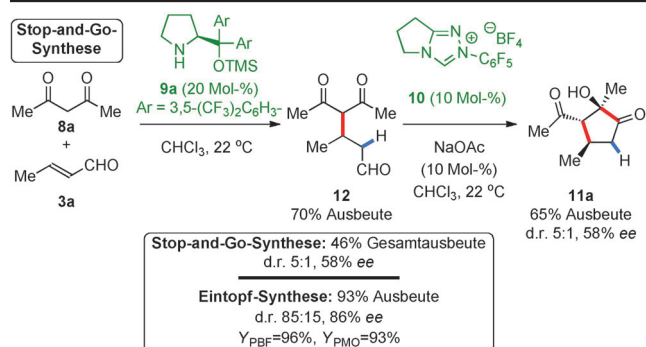
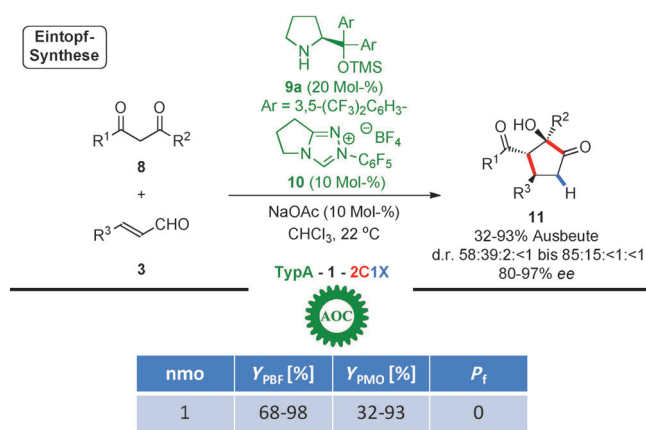


**Scheme 1.** Organokatalysierte Domino- $\alpha,\beta$ -Funktionalisierung von Enalen. Bn = Benzyl, TFA = Trifluoressigsäure.

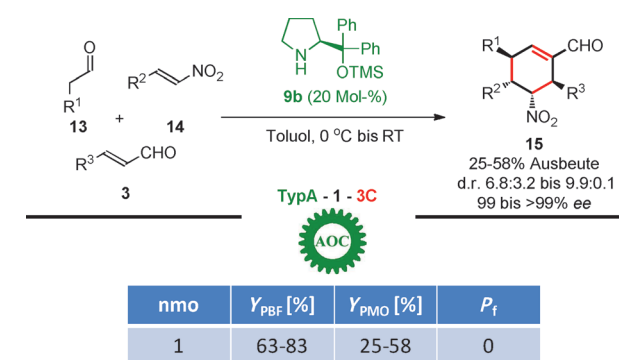
( $Y_{\text{PBF}}$ ) und die Ausbeute pro manueller Operation ( $Y_{\text{PMO}}$ ) angegeben werden (82–98 bzw. 67–97 %).

Eine interessante TypA-1-2C1X-Sequenz wurde von Lathrop und Rovis in 2009 entwickelt. Durch diese Kaskade, die Aminokatalyse und Katalyse durch N-heterocyclische Carbene (NHCs) vereint, können die Cyclopentanone **11** mit drei stereogenen Zentren einschließlich eines quartären Stereozentrums erhalten werden (Schema 2).<sup>[13]</sup> Die Autoren konnten zeigen, dass das Zusammenwirken des Aminokatalysators **9a** mit dem NHC-Katalysators **10** zu der beobachteten exzellenten Enantioselektivität beim Aufbau des Cyclopentanon-Gerüsts führt. Die Kaskade besteht aus einer Iminiumion-vermittelten Michael-Addition einer 1,3-Dicarbonylverbindung **8** an einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **3** mit einer nachfolgenden NHC-katalysierten intramolekularen Benzoin-Kondensation. Diese Eintopf-Kaskade übertrifft den klassischen „Stop-and-Go“-Ansatz: Das Cyclopentanon **11a** konnte lediglich in signifikant geringerer Ausbeute (46 %, anstelle von 93 %) erhalten werden, wenn die Reaktionen der Reihe nach durchgeführt wurden. Desweiteren war die Enantioselektivität für **11a** in den Eintopf-Reaktionen der des stufenweisen Ansatzes überlegen (86 bzw. 58 % ee). Dies zeigt deutlich, dass das Zusammenwirken der beiden Katalysatoren **9a** und **10** entscheidend für den Erfolg der Reaktion ist. Die Anwesenheit des NHC-Katalysators **10** ermöglicht die sofortige Umsetzung des anfänglich gebildeten enantiomerenangereicherten Michael-Addukts **12**.

2006 beschrieben Enders et al. eine elegante Mehrkomponenten-TypA-1-3C-Reaktionskaskade zur Bildung von pentasubstituierten Cyclohexenen **15** mit vier benachbarten Stereozentren (Schema 3).<sup>[14]</sup> Diese Dominoreaktion verläuft durch eine Sequenz, die aus drei katalytischen Schritten besteht: Enamin-vermittelte Michael-Addition, Iminiumionen-vermittelte Michael-Addition und Enamin-vermittelte Aldol-Kondensation. Die Beteiligung des TMS-geschützten Prolinol-Katalysators **9b** in jedem einzelnen Schritt der Kaskade



**Scheme 2.** Multikatalytischer Weg zu Cyclopentanonen. TMS = Trimethylsilyl.



**Scheme 3.** Mehrkomponenten-Dominosynthese von Cyclohexenen.

gewährleistet besonders hohe Enantioselektivitäten. Auf den ersten Blick mögen die erreichten Ausbeuten dieser Domino-Eintopf-Reaktion nicht spektakulär erscheinen (die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das Hauptdiastereomer), allerdings ergibt sich eine wesentlich genauere Beurteilung dieser Eintopf-Reaktionskaskade, wenn die Komplexität dieser Kaskade bezüglich der Zahl der während der Reaktion gebildeten Bindungen berücksichtigt wird. In diesem Kontext ist der Ausdruck  $Y_{\text{PBF}}$  sehr nützlich. Da drei neue C-C-Bindungen in dieser Dominokaskade gebildet werden, ergibt sich ein hoher  $Y_{\text{PBF}}$ -Parameter (63–83 %) für diese Reaktion, der zeigt, dass dieser Eintopf-Prozess wesentlich effizienter ist als die Betrachtung der klassischen Ausbeute suggeriert.



## 4.2. TypA-2-Reaktionen

Reaktionen, die als „TypA-1“ klassifiziert werden können, sind trotz ihrer Eleganz in ihrer Anwendung auf relativ wenige, gut entwickelte Mehrkomponentensysteme in der zielorientierten organischen Synthese beschränkt. Unter diesem Gesichtspunkt scheint die Entwicklung von Sequenzen höherer Ordnung, die zusätzliche manuelle Operationen beinhalten, unumgänglich. Die in diesem Abschnitt beschriebenen „TypA-2“-Sequenzen stellen die Hauptausrichtung der Annäherungsversuche in den vergangenen Jahren dar: der Aufbau hoch enantiomerenangereicherter Gerüststrukturen durch asymmetrische Organokatalyse (asymmetric organocatalysis, AOC), gekoppelt mit einer zweiten, manuellen Operation (siehe Tabelle 2).

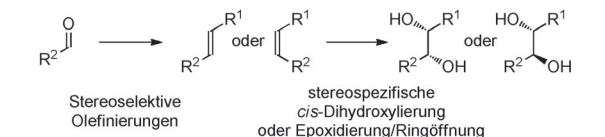
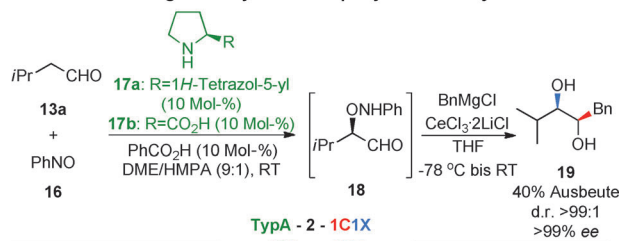
So wurden TypA-2-Sequenzen zur Erzeugung wertvoller organischer Synthesebausteine wie enantiomerenangereicherte vicinale Dirole verwendet. Diese Substrate werden gewöhnlich durch *cis*-Dihydroxylierungen<sup>[15]</sup> oder eine Sequenz aus Epoxidierung und regioselektiver Ringöffnung<sup>[16]</sup> aus stereochemisch reinen Olefinen synthetisiert (Schema 4).

Auch wenn diese Methoden hoch effiziente katalytische Systeme beinhalten, können die Toxizität der verwendeten Metalkatalysatoren und die Notwendigkeit stereochemisch definierter Olefine als Ausgangsverbindungen problematisch sein.

Im Jahr 2009 beschrieben Yamamoto et al. einen einfachen organokatalysierten Weg zu *syn*-Diolen **19**<sup>[17a]</sup>; dabei nutzten sie die  $\alpha$ -Oxyaminierung enolisierbarer Aldehyde **13**, die ursprünglich und unabhängig voneinander von MacMillan und Mitarbeitern<sup>[17b]</sup> und Zhong<sup>[17c]</sup> entwickelt worden war. Nach Beendigung des  $\alpha$ -Funktionalisierungsschritts mit Nitrosobenzol (**16**) als O-Elektrophil und Tetrazol **17a** (oder Prolin (**17b**)) als Katalysator erfolgt die Zugabe eines Grignard-Reagens zur Reaktionsmischung, wodurch das *syn*-Diol **19** als Produkt entsteht (Schema 4). Die Organometallverbindung vollzieht nicht nur die gewünschte 1,2-Addition an den Aldehyd, sondern sorgt gleichzeitig noch für die Spaltung der labilen O-N-Bindung und ergibt so den freien Alkohol. Die Bildung einer C-C-Bindung und einer C-X-Bindung in dieser Reaktionssequenz resultiert in einer TypeA-2-1C1X-Transformation. Die Ausbeute pro manueller Operation für diese Eintopf-Sequenz beträgt 63%, und diese kann durch einen zusätzlichen Extraktionsschritt zwischen den beiden Transformationen noch gesteigert werden. Sollen statt dessen *anti*-substituierte vicinale Dirole hergestellt werden, kann ein anderes, zwei manuelle Operationen beinhaltendes, organokatalysiertes Verfahren angewendet werden.<sup>[18]</sup> Ausgehend von aliphatischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **3** ermöglicht eine Epoxidierungs-Umlagerungs-Sequenz (TypA-2-4X) die formale *trans*-Dihydroxylierung mit In-situ-Schutzung der Aldehyd-Funktion. Die Flüchtigkeit der intermediär gebildeten 2,3-Epoxyaldehyde **20** bedingt, dass in diesem Fall ein Eintopf-Verfahren gegenüber einer stufenweisen Strategie, nicht nur wegen des vermiedenen Reinigungsschritts, sondern auch im Hinblick auf die Ausbeute an isolierbarem Produkt, stark bevorzugt ist.

Eine große Herausforderung in der asymmetrischen organischen Synthese stellt die Entwicklung von alternativen

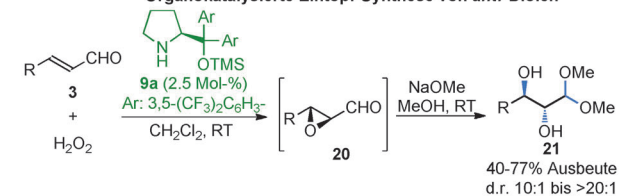
## Klassische Synthese enantiomerenangereicherter Dirole

Organokatalysierte Eintopf-Synthese von *syn*-Diolen

## TypA - 2 - 1C1X



nmo	$\gamma_{PBF}$ [%]	$\gamma_{PMO}$ [%]	$P_f$
2	63	63	1

Organokatalysierte Eintopf-Synthese von *anti*-Diolen

## TypA - 2 - 4X

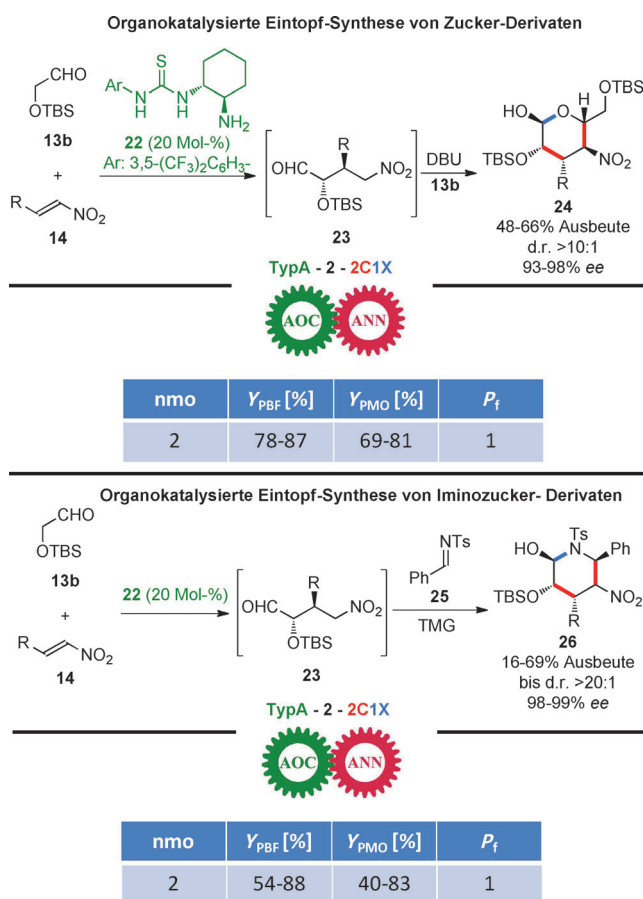


nmo	$\gamma_{PBF}$ [%]	$\gamma_{PMO}$ [%]	$P_f$
2	80-94	63-88	1

**Scheme 4.** Organokatalysierte Eintopf-Synthese vicinaler Dirole. DME = Dimethoxyethan, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

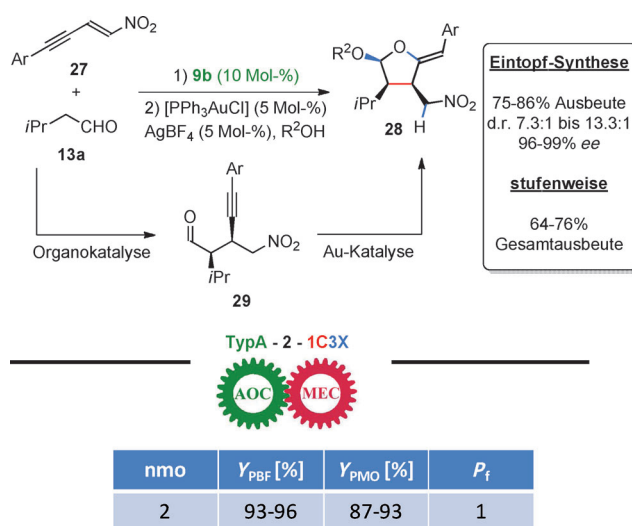
und De-novo-Synthesen von Kohlenhydraten und deren Derivaten dar, die vorzugweise auch Strukturvariationen und eine minimale Verwendung von Schutzgruppen ermöglichen. Kürzlich beschrieben Barbas und Mitarbeiter zwei eng miteinander verwandte TypA-2-2C1X-Verfahren, die zu Zucker- und Iminozucker-Derivaten führten (Schema 5).<sup>[19]</sup> Beide Methoden beginnen mit einer *anti*-selektiven konjugierten Addition des Silyl-geschützten Hydroxyacetaldehyds **13b** an das Nitroalken **14** in Gegenwart des difunktionellen Amino-thioharnstoff-Organokatalysators **22**. Ausgehend von dem Nitroalkan-Intermediat **23** können zwei divergente Ansätze, eine Henry- und eine Aza-Henry-Reaktion, zur stereoselektiven Synthese von 3,4-Desoxyzuckern **24** bzw. Iminozucker-Derivaten **26** verfolgt werden. Bemerkenswerterweise kontrollieren die beiden anfänglich gebildeten Stereozentren vollständig die Diastereoselektivität der nachfolgenden Henry-/Aza-Henry-Cyclisierungs-Sequenz, sodass Produkte mit fünf benachbarten Stereozentren mit nahezu vollständiger Stereoselektivität erhalten werden.

Die Verbindung von Organo- und Metalkatalyse hat sich als eine der erfolgreichsten Strategien für die Entwicklung



**Schema 5.** Organokatalysierte Eintopf-Synthesen von Zucker- und Iminozucker-Derivaten. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TMG = 1,1,3,3-Tetramethylguanidin, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

neuer synthetisch nützlicher Eintopf-Reaktionskaskaden bewährt. [8a-d,9] Diese Kombination hat zwei große Vorteile: I) Die Aktivierungsmodi des Metall- und Organokatalysators sind oft komplementär; II) Abfallerzeugung in stöchiometrischen Mengen wird vermieden, da beide Schritte katalytisch sind. Im Jahr 2009 konnten Krause, Alexakis und Mitarbeiter zeigen, dass sich Amino-<sup>[4]</sup> und Gold-Katalyse,<sup>[20]</sup> zwei sehr aktive Forschungsfelder im Bereich der Katalyse, effektiv in einer zweistufigen Reaktionssequenz verbinden lassen. Auf eine organokatalysierte *syn*-selektive konjugierte Addition an Nitroenine **27** folgte eine Gold-katalysierte Acetalisierung-Cyclisierung von **29**, welche die hoch enantiomerenangereicherten Tetrahydrofuranylerther **28** ergibt (Schema 6).<sup>[21]</sup> Wurden beide Reaktionen schrittweise durchgeführt, konnten exzellente Stereoselektivitäten und Ausbeuten zwischen 64–76% über alle Stufen beobachtet werden. Später fand man jedoch heraus, dass es nicht nur möglich war, die dazwischenliegende Aufreinigung wegzulassen, sondern auch vorteilhafter, da die Ausbeuten des Produkts für den Eintopf-Ansatz (TypA-2-1C3X) typischerweise über 10% höher waren als in der stufenweisen Synthese. Die stereoselektiven Varianten der Gold-katalysierten Cyclisierungen sind zwar gut erforscht, doch die Synthese der benötigten Cyclisierungsvorstufen ist oftmals mühsam und kompliziert. Dagegen vermeidet das kombinierte Organo-/

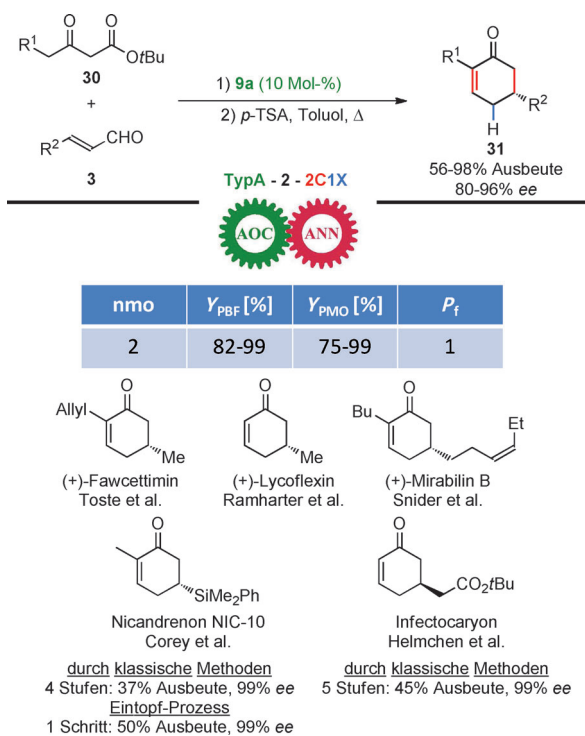


**Schema 6.** Amino- und Goldkatalyse verbindende Reaktionssequenz.

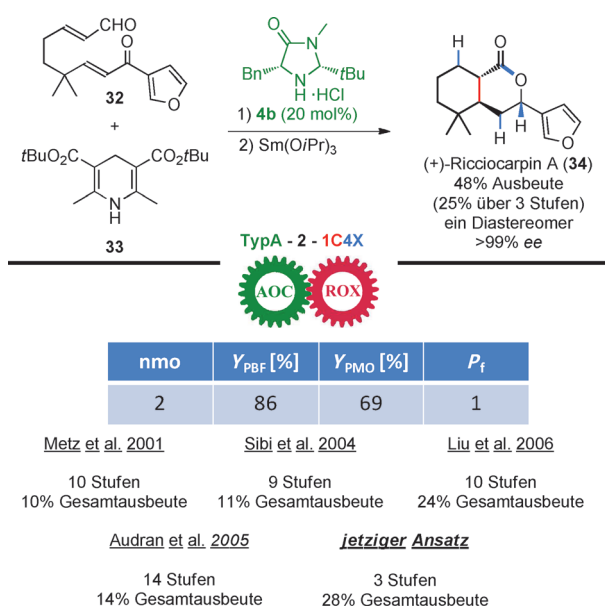
Gold-katalysierte Verfahren elegant die Synthese der komplexen Ausgangsverbindungen, indem die chiralen Cyclisierungsvorstufen durch asymmetrische Aminokatalyse aus leicht verfügbaren Substraten *in situ* erzeugt werden.

Die Entwicklung neuer organokatalysierter Eintopf-Prozesse hat die Synthese einer Vielzahl wertvoller chiraler Baustein erheblich verkürzt. Beispielsweise lassen sich durch eine TypA-2-2C1X-Sequenz, die eine aminokatalysierte konjugierte Addition, eine Decarboxylierung und eine Aldol-Kondensation beinhaltet, äußerst nützliche 2,5-disubstituierte Cyclohexenone **31**, mit einer großen Substituentenvariation bezüglich Enal **3** und  $\beta$ -Ketoester **30**, auf unkomplizierte Weise herstellen (Schema 7).<sup>[22]</sup> Diese Methode wurde in der Folge als enantiodifferenzierender Schlüsselschritt in einer Reihe von Totalsynthesen,<sup>[23]</sup> z. B. von Fawcettimin, Lycoflexin und Mirabillin B, eingesetzt. Im Vergleich zu klassischen Methoden, die oftmals vier oder fünf Schritte ausgehend von bekannten bzw. käuflichen Reagentien benötigen, verkürzt dieser Ansatz die Syntheseroute auf lediglich zwei manuelle Operation und einen einzigen Aufreinigungsschritt und vermindert so den Zeitaufwand und die Abfallmenge.

Organokatalysierte Eintopf-Reaktionen wurden, ebenso wie für die Synthese chiraler Intermediate, auch als Schlüsselschritt in der Synthese komplexer Naturstoffe und pharmazeutischer Produkte angewendet.<sup>[5]</sup> Neue Optionen zur Bindungsbildung durch organokatalysierte Eintopf-Reaktionen ermöglichen es, anderenfalls sehr lange und aufreinigungslastige Routen durch wesentlich kürzere und einfachere Alternativen zu ersetzen. Im Jahr 2009 beschrieben Michrowska und List die elegante Synthese von (+)-Ricciocarpin A (**34**) in drei Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangssubstanzen (Schema 8).<sup>[24]</sup> Die entscheidende und letzte Transformation beinhaltete eine TypA-2-1C4X-Sequenz, die aus einer aminokatalysierten reduktiven Michael-Reaktion und nachfolgender Sm(OiPr)<sub>3</sub>-vermittelten Epimerisierungs-Tischenko-Reaktions-Sequenz bestand und das enantio- und diastereomerenreine Produkt **34** in 48% Ausbeute lieferte. Diese Reaktionssequenz ist sowohl stufen- und atomökonomischer als bestehende Routen, die typi-



**Schema 7.** Synthese von 2,5-disubstituierten Cyclohexenonen. TSA = Toluolsulfonsäure.



**Schema 8.** Synthese von Ricciocarpin A.

scherweise lineare Sequenzen mit mehr als neun aufreinigungspflichtigen Schritten enthalten, als auch vollkommen schutzgruppenfrei.<sup>[25]</sup>

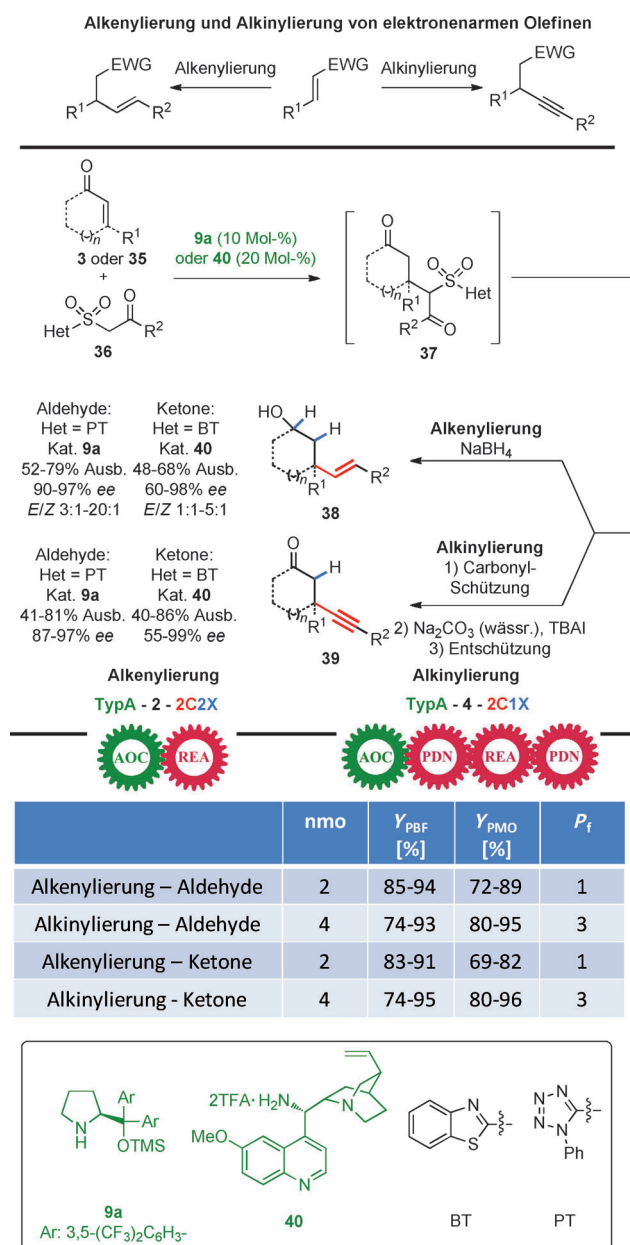
#### 4.3. TypA-Reaktionen höherer Ordnung

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von TypA-Reaktionen höherer Ordnung entwickelt und beschrieben. Be-

dingt durch die hohe Komplexität und die großen Mengen an Reagentien, die sich nach jedem Schritt anreichern, ist die Kompatibilität dieses bestimmten Prozesses eine der Hauptprobleme. Aus diesem Grund ist die Verwendung zusätzlicher manueller Operationen zum Neutralisieren oder Desaktivieren im vorangegangenen Schritt zugegebener Reagentien oftmals unausweichlich. Das Erhalten der im ersten, enantiodifferenzierenden Schritt erzeugten Enantiomerenreinheit im Verlauf der aus drei oder mehr manuellen Operationen bestehenden Sequenz ist oft eine zusätzliche Herausforderung bei diesen Kaskaden. Organokatalysierte TypA-Sequenzen höherer Ordnung konnten erfolgreich zur formalen Alkenylierung und Alkinylierung von elektronenarmen Olefinen eingesetzt werden. Zwei einander ähnliche Methoden zur formalen Alkenylierung und Alkinylierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde **3** und Ketone **35** wurde 2009 entwickelt (Schema 9).<sup>[26]</sup> In beiden Reaktionssequenzen sind hoch enantiomerenangereicherte Michael-Addukte **37** die Intermediate. Diese Produkte konnten leicht durch organokatalysierte Michael-Addition von heterocyclischen Sulfonen **36** mit  $\beta$ -Keto-Gruppen an **3** und **35** erhalten werden. Zur Kontrolle der Stereoselektivität mussten verschiedene Aminokatalysatoren, **9a** für Enale und **40** für Enone, verwendet werden. Die nachfolgende Umsetzung des Michael-Addukts **37** mit Natriumborhydrid löste eine Smiles-Umlagerung aus, welche die alkenylierte Zielverbindung **38** ergab. Demgegenüber ermöglichte eine TypA-4-2C1X-Eintopf-Reaktionskaskade die formale Alkinylierung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **3** und **35**. In diesem Fall wurde die aus **3** oder **35** stammende Carbonylgruppe als Acetal bzw. Ketal geschützt, bevor eine Enolaterzeugung die gewünschte Smiles-Umlagerung auslöste. Eine nachfolgende Entschützung des Aldehyd- bzw. Ketonfunktion ergab die alkenylierten Produkte **39** in guter Gesamtausbeute und mit exzellenten Enantioselektivitäten.

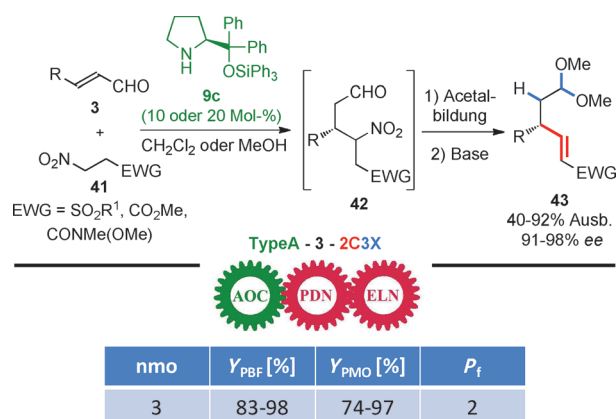
Vor kurzem wurde eine alternative Methode zur Alkenylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **3** entwickelt. Diese beruht auf einer Iminiumion-vermittelten Michael-Addition eines in  $\beta$ -Position mit einer elektronenziehenden Gruppe funktionalisierten Nitroalkans **41** an ein Enal **3** (Schema 10).<sup>[27]</sup> Die Michael-Addition ist vollkommen chemoselektiv und findet an der acideren Methylenposition neben dem Nitrosubstituenten im Donor statt. Nach Schützung der Aldehydfunktion als Dimethylacetal konnte die Nitrogruppe unter basischen Bedingungen eliminiert werden. In Abhängigkeit der Beschaffenheit des Substituenten in  $\beta$ -Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ausgangsaldehyds **3** wurden verschiedene Basen zur Eliminierung von salpetriger Säure verwendet. Für das von aliphatischen Enalen ( $R = \text{Alkyl}$ ) abgeleitete Michael-Addukt **42** wurden die besten Ergebnisse mit DBU als Base erhalten. Für von aromatischen Enalen ( $R = \text{Aryl}$ ) abgeleiteten Addukten mussten hingegen andere Basen wie  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$  verwendet werden. Anders als bei dem zuvor beschriebenen TypA-2-2C2X-Alkenylierungsprotokoll kann bei der TypA-3-2C3X-Methode eine elektronenarme Doppelbindung mit einem stereogenen Zentrum in  $\alpha$ -Position eingeführt werden. Zusätzlich bleibt durch die Schützung der Aldehydfunktion als Acetal die Oxidationsstufe des Carbonyl-Kohlenstoffatoms erhalten.





**Schema 9.** Formale konjugierte Alkenylierung und Alkinylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und Ketonen. EWG = elektronenziehende Gruppe, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

Die Totalsynthese von (–)-Oseltamivir-Phosphat, ein antivirales Grippemedikament mit dem Markenname Tamiflu, war Gegenstand ausführlicher Untersuchungen.<sup>[28]</sup> Hayashi und Mitarbeiter haben kürzlich eine sehr elegante und geradlinige Totalsynthese von (–)-Oseltamivir (**52**) durch zwei Eintopf-Reaktionen beschrieben (Schema 11).<sup>[29]</sup> Die erste enantioselektive Eintopf-Reaktion wurde durch eine Michael-Addition des Aldehyds **13c** an das Nitroolefin **14a** eingeleitet. Diese Reaktion verläuft hoch enantioselektiv, wobei die Stereoselektivität durch den chiralen Prolinol-Katalysator **ent-9b** (1 Mol-%) gesteuert wurde. Eine anschließende Michael-Addition an **45a**, gefolgt von einer intramolekularen Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung und Thioladdition an den Michael-Akzeptor **46**, ergab das



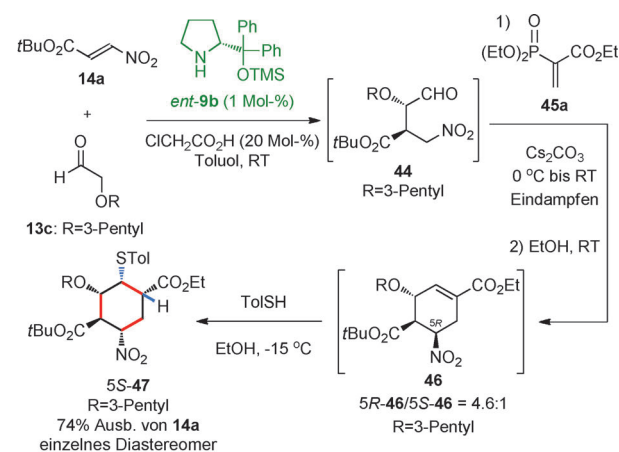
**Schema 10.** Formale konjugierte Alkenylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden.

Schlüsselintermediat, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde. Während der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion musste eine weitere manuelle Operation ausgeführt werden. Eine detaillierte Optimierungsstudie zeigte, dass die Zugabe von Ethanol entscheidend für die Effizienz dieses Schritts ist. Es wurde beobachtet, dass in dieser Reaktion das gewünschte Produkt in lediglich 30 % Ausbeute gebildet wird und zudem zwei unerwünschte Nebenprodukte auftreten: 1) Das Michael-Addukt von **46** (in der  $\alpha$ -Position zur Nitrogruppe) und dem Vinylphosphonat **45a** und 2) das cyclische  $\beta$ -Hydroxyphosphonat, das sich zunächst in der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion bildet und höchstwahrscheinlich wegen der *anti*-Anordnung des Diethoxyphosphoryl- und des Hydroxy-Substituenten nicht zum Produkt kollabieren kann. Man fand heraus, dass Ethanol sowohl die Retro-Michael- als auch die Retro-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion begünstigt und somit die glatte Umwandlung dieser unerwünschten Nebenprodukte zu **46** ermöglicht.

Die Stereoselektivität dieses Prozesses ist ein weiterer wichtiger Aspekt. Die Enantioselektivität wird in der ersten Michael-Reaktion induziert, wobei die Verwendung des *R*-konfigurierten Katalysators **ent-9b** die korrekte absolute Konfiguration des Zielmoleküls gewährleistet. Es sollte angemerkt werden, dass das unerwünschte 5*R*-Diastereomer von **46** als Hauptprodukt in der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion gebildet wurde, dieses epimerisierte aber im Verlauf der Michael-Addition des Thiol-Nukleophils in der letzten Stufe der Kaskade zu dem thermodynamisch stabilen 5*S*-Isomer. Auf diese Weise konnte das an den stereogenen Zentren C3, C4, und C5 korrekt konfigurierte Cyclohexan-Gerüst von (–)-Oseltamivir in einer TypA-4-3C2X Eintopf-Reaktionssequenz aufgebaut werden.

Die Zielverbindung (–)-Oseltamivir (**52**) konnte durch eine zweite Eintopf-Kaskade, eine diastereoselektive TypDia-7-1C2X-Sequenz, erhalten werden. Ausgangspunkt war die Überführung des *tert*-Butylesters **47** in das entsprechende Azid **49** über eine dreistufige Sequenz, die aus Spaltung des *tert*-Butylesters, Umwandlung der Säure in ihr Säurechlorid und Reaktion dieses Intermediats mit TMSN<sub>3</sub> bestand. Die anschließende Curtius-Umlagerung von **49** verlief unter gleichzeitiger Schützung der Amino-Gruppe als Acetamid **50**.

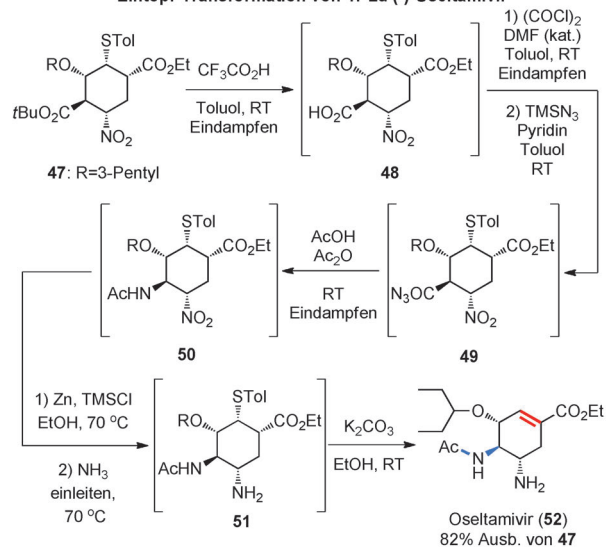




## TypA - 4 - 3C2X

nmo	$Y_{\text{PBF}} [\%]$	$Y_{\text{PMO}} [\%]$	$P_f$
4	94	93	3

## Eintopf-Transformation von 47 zu (-)-Oseltamivir



## TypDia - 7 - 1C2X

nmo	$Y_{\text{PBF}} [\%]$	$Y_{\text{PMO}} [\%]$	$P_f$
7	94	97	5

Gilead Sciences 1995	Corey et al. 2006	Trost et al. 2008
14 Stufen	12 Stufen	8 Stufen
15% Gesamtausbeute	23% Gesamtausbeute	30% Gesamtausbeute

Shibasaki et al. 2009

12 Stufen  
16% Gesamtausbeute

dieser Ansatz

2 Stufen  
(ein chromatographischer  
Reinigungsschritt)  
61% Gesamtausbeute

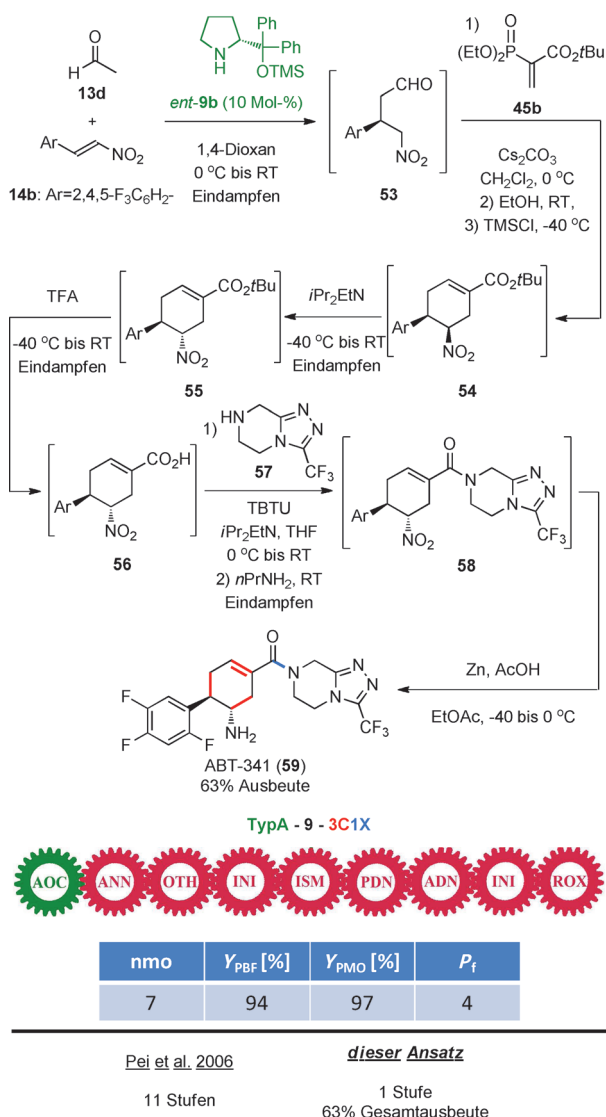
**Schema 11.** Totalsynthese von (-)-Oseltamivir. DMF = *N,N*-Dimethylformamid, Tol = Toluol.

Die zweite Aminofunktion wurde durch Reduktion der Nitrogruppe mit Zn/TMSCl/EtOH erzeugt. Es war notwendig, die störende  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Spezies vor der basenvermittelten Retro-Michael-Reaktion im letzten Schritt durch  $\text{NH}_3$  abzufangen, um **52** in einer Gesamtausbeute von 82 % zu erhalten. Beide Eintopf-Reaktionskaskaden zeichnen sich durch ihre hohe Effizienz aus. Durch eine Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen für jeden Schritt konnte das Produkt **52**, trotz der Komplexität der Reaktionssequenz, in hoher Ausbeute erhalten werden. Die Totalsynthese von (-)-Oseltamivir (**52**) wurde in zwei Reaktionsgefäßen mit einer exzellenten Gesamtausbeute von 61 % durchgeführt. Dieses Ergebnis bildet einen deutlichen Gegensatz zu klassischen Routen zu (-)-Oseltamivir (**52**). Zum Vergleich sind ausgewählte Totalsynthesen von **52** ebenfalls in Schema 11 erwähnt.<sup>[28]</sup>

Eine ähnliche Methode wurde von derselben Arbeitsgruppe für die Synthese des strukturell verwandten ABT-341 angewendet (Schema 12).<sup>[30a]</sup> Diese TypA-9-3C1X-Eintopf-Reaktionssequenz beginnt mit einer hoch enantioselektiven Enamin-vermittelten Michael-Addition von Acetaldehyd (**13d**) an das Nitroolefin **14b**. Eine sich anschließende Nitro-Michael-Addition von **53** an das Vinylphosphonat **45b** mit nachfolgender intramolekularer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion führte zum Aufbau des Cyclohexen-Gerüsts. Die erste Drei-Reaktionen-Sequenz beinhaltet fünf manuelle Operationen. Wie schon in der Synthese von Oseltamivir wurde in einer zusätzlichen manuellen Operation Ethanol beim Horner-Wadsworth-Emmons-Schritt hinzugegeben. Weiterhin stellte sich heraus, dass die Zugabe von TMSCl zur Desaktivierung des im Reaktionsmedium vorhandenen  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  vor dem nachfolgenden Isomerisierungsschritt für den Erfolg der Eintopf-Strategie von entscheidender Bedeutung war. Die  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ -induzierte Isomerisierung von **54** zum thermodynamisch stabilen **55** und TFA-vermittelte Hydrolyse der *tert*-Butylester-Gruppe ergab die freie Carbonsäure **56**. Der Kupplung von **56** mit dem sekundären Amin **57** zu **58** folgte die Reduktion der Nitrogruppe und ergab so das Zielmolekül ABT-341 (**59**) in einer Gesamtausbeute von 63 %. Die auffälligste Besonderheit der gesamten Eintopf-Kaskade liegt in der Tatsache, dass sie aus sechs aufeinanderfolgenden Reaktion und neun manuellen Operationen besteht. Desweiteren deuten die ungewöhnlich hohen Werte für  $Y_{\text{PBF}}$  und  $Y_{\text{PMO}}$  darauf hin, dass jeder Schritt dieser Synthese in nahezu quantitativer Ausbeute verläuft. Ebenso bemerkenswert ist der hohe Wert für den Aufreinigungsfaktor. Enantiomerenreines ABT-341 wurde, zum Vergleich, vorher in elf Stufen ausgehend von **14b** synthetisiert.<sup>[30b]</sup> Der enorme Unterschied in der Zahl der benötigten Stufen unterstreicht die außerordentliche Effizienz und Einfachheit asymmetrischer organokatalysierter Eintopf-Kaskaden.

## 5. TypB- und TypC-Eintopf-Sequenzen

Eintopf-Sequenzen von „TypB“ und „TypC“ dienen dem Zweck, einen oder mehrere der Reaktanten in situ zu erzeugen, wobei in einer späteren Phase ein organokatalysierter Funktionalisierungsschritt folgt. Dies führt dazu, dass ein Aufreinigungsschritt ausgelassen werden kann, der Arbeits-

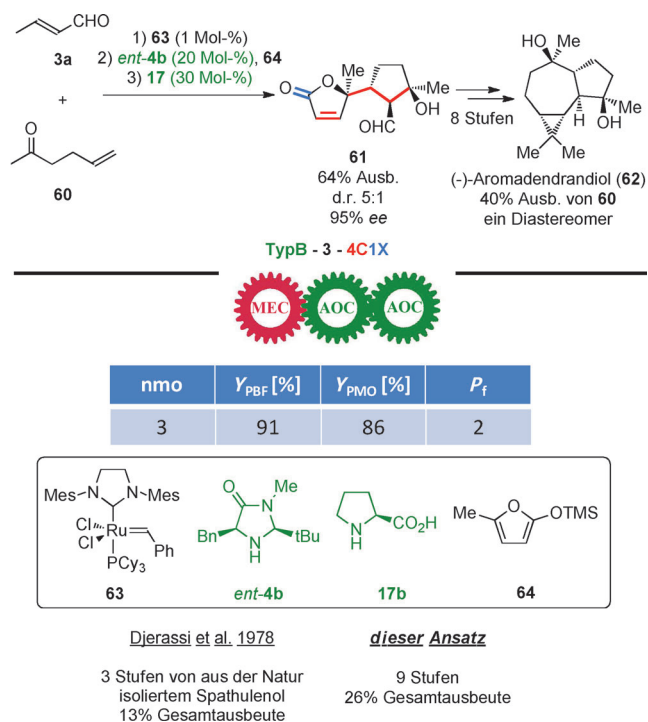


**Schema 12.** Totalsynthese von ABT-341. TBUTU = *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat.

aufwand und die Abfallmenge effektiv vermindert werden und die Stufenökonomie des Gesamtprozesses verbessert werden kann. Diese Methoden haben ihre Nützlichkeit vor allem in Situationen unter Beweis gestellt, in denen die anfänglichen Reaktanten aufgrund ihrer Flüchtigkeit oder mangelnden Stabilität nicht ohne weiteres isolierbar sind. Tatsächlich bietet dieser Eintopf-Ansatz in einigen seltenen Fällen die einzig mögliche Lösung.

Ein außerordentliches Beispiel für eine TypB-Reaktion (enantiodifferenzierender Schritt in der Mitte der Sequenz) wurde von MacMillan und Mitarbeitern erbracht. Sie erzeugten durch eine Kreuzmetathese mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **63** in situ einen labilen, hoch funktionalisierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd (Schema 13).<sup>[31a]</sup> Zu diesem Enal wurde der Katalysator *ent*-**4b** hinzugegeben, der die enantioselektive konjugierte Addition des Furanyl-Nukleophils **64** an das Enal durch Aktivierung des Enals als Iminiumion ermöglichte. In einer dritten und letzten manuellen Operation wurde ein zweiter Aminokata-

lysatoren (**17b**) hinzugegeben, der das gebildete Intermediat als Enamin aktiviert und so den letzten, über eine diastereoselektive intramolekulare Aldol-Reaktion verlaufenden Ringchluss bewirkt. Diese TypB-3-4C1X-Eintopf-Sequenz be-

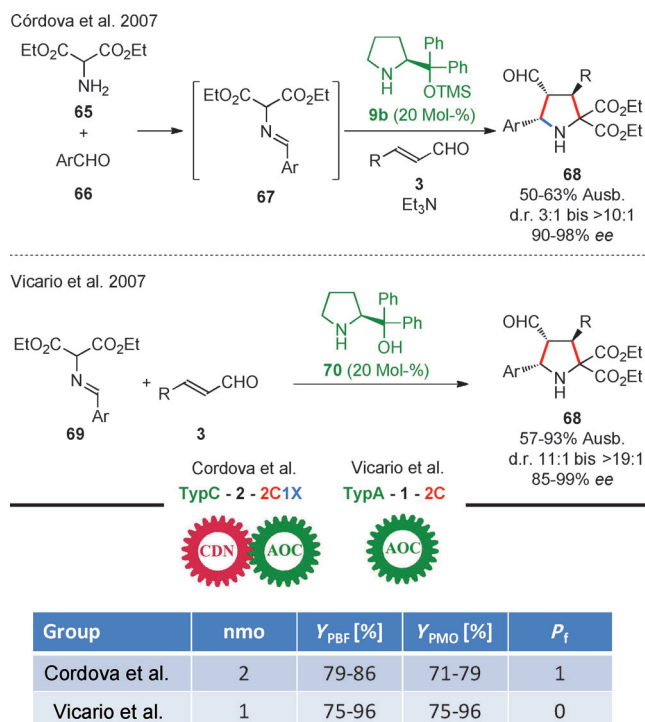


**Schema 13.** Synthese von (-)-Aromadendrandiol. Cy = Cyclohexyl, Mes = Mesityl (2,4,6-Trimethylphenyl).

steht aus drei katalytischen Reaktionen und liefert die Aromadendrandiol-Vorstufe **61** in einer Ausbeute von 64% mit d.r. 5:1 und 95% ee. Eine lineare Sequenz von acht weiteren (Aufreinigungen erfordernden) Schritten vervollständigte die Totalsynthese des Naturstoffs **62** in Form eines einzigen Isomers in 40% Gesamtausbeute (über die acht Stufen ausgehend von **61** in Schema 13). Zum Vergleich ergibt eine vorher beschriebene Route, die auf der Umsetzung von enantiomerenreinem, aus natürlichen Quellen isoliertem Spathulenol basiert, Aromadendrandiol (**62**) in 13% Ausbeute über drei Stufen.<sup>[31b]</sup>

Córdova und Mitarbeiter beschrieben 2007 eine aminokatalysierte TypC-2-2C1X Eintopf-Reaktion zur Synthese von vollständig substituierten Pyrrolidinen durch 1,3-dipolare Cycloaddition eines Azomethin-Ylids. (Schema 14).<sup>[32]</sup> Das in Gegenwart von  $\text{Et}_3\text{N}$  durch Kondensation von Aminomalon säurediethylester (**65**) und einem aromatischen Aldehyd **66** in situ gebildete Azomethin-Ylid reagierte glatt mit dem aktivierten, elektronenarmen Olefin **3** und ergab so die Produkte **68** in moderaten bis hohen Ausbeuten mit exzellenter Enantioselektivität.

Unabhängig davon entwickelten Vicario et al. eine ähnliche Reaktion mit vorgefertigtem Imin **69** unter Anwendung des Diarylprolinol-Katalysators **70**.<sup>[33]</sup> Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren bei dieser TypA-1-2C-Sequenz geringfügig besser als nach der Methode von Córdova und

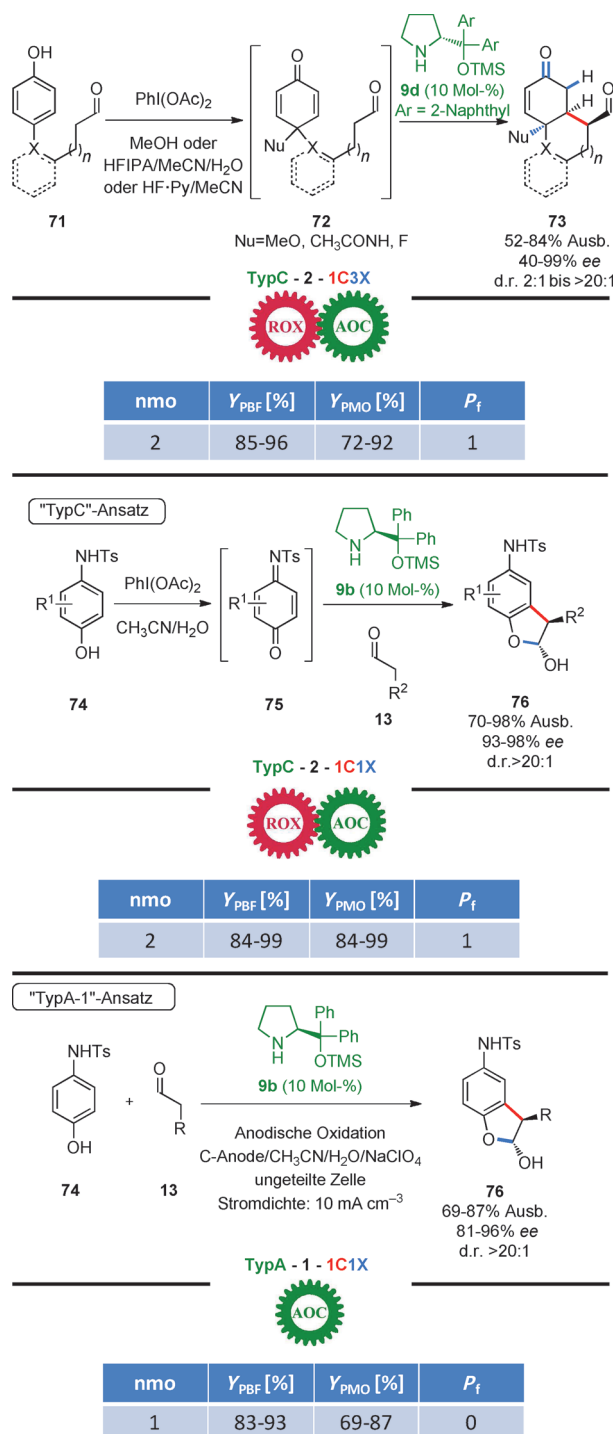


Schema 14. Zugang zu vollständig substituierten Pyrrolidinen.

Mitarbeitern. Vergleicht man jedoch die Ausbeuten pro gebildeter Bindung und die Ausbeuten pro manueller Operation miteinander, sind die Unterschiede beider Ansätze relativ gering.

Ein interessanter Fortschritt auf dem Gebiet der organokatalysierten TypC-Eintopfsequenzen wurde 2008 von Gaunt und Mitarbeitern beschrieben, die eine elegante TypC-2-1C3X-Kaskade, bestehend aus einer oxidativen Desaromatisierung eines Phenols und einer sich anschließenden organokatalysierten Desymmetrisierung, entwickelten (Schema 15).<sup>[34]</sup> Entscheidend für den Erfolg dieser organokatalysierten Eintopf-Reaktion war die Auswahl des Oxidationsmittels. Das optimale Reagens sollte die oxidative Desaromatisierung des Phenols ermöglichen, aber gleichzeitig nicht den nachfolgenden organokatalysierten Desymmetrisierungsprozess behindern. Die Wahl eines geeigneten Aminokatalysators ist ein weiterer wichtiger Punkt. Das verwendete chirale Amin sollte eine hohe Enantioselektivität gewährleisten und gleichzeitig wenig anfällig für eine N-Oxidation, die zu seiner Desaktivierung durch Hydroxylamin-Bildung führen kann, durch nicht umgesetztes Oxidationsmittel sein. Diese zwei Kriterien werden bei Verwendung von PhI(OAc)<sub>2</sub> und dem sterisch anspruchsvollen TMS-geschützten Prolinol **9d** als Aminokatalysator erfüllt.

Das Phenol **71** wurde in der Gegenwart von Methanol als Cosolvens oxidativ desaromatisiert, reagierte dann als Nukleophil und ermöglichte den Aufbau eines oxygenierten quartären Kohlenstoffzentrums. Eine nachfolgende Desymmetrisierung von **72** durch eine Enamin-vermittelte intramolekulare Michael-Addition erzeugte effizient sowie hoch enantio- und diastereoselektiv das Decalin-Gerüst **73** mit drei neuen stereogenen Zentren. Durch diesen Eintopf-Ansatz



Schema 15. Sequenz mit oxidativer Desaromatisierung als Schlüsselschritt. HFIPA = 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol, Py = Pyridin.

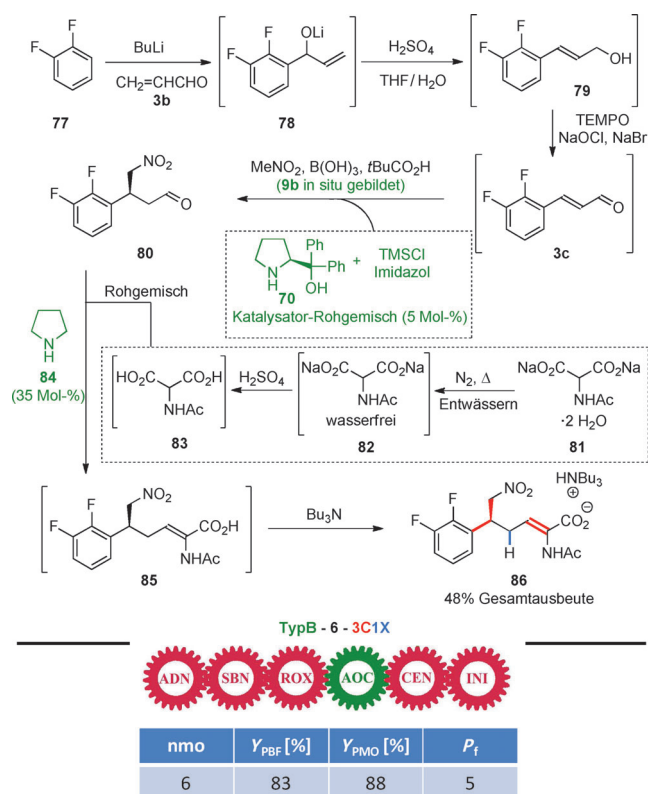
können ebenso Stickstoff- und Sauerstoffheterocyclen hergestellt werden. Wird die Oxidation im Beisein einer anderen nukleophilen Spezies, z. B. im HFIPA-MeCN-System (in dem CN<sup>-</sup> als Nukleophil in einer Ritter-Reaktion agiert) oder dem Pyridin-HF-Komplex (in dem F<sup>-</sup> als Nukleophil agiert) durchgeführt, so können stickstoff- oder fluorhaltige quartäre stereogene Zentren erzeugt werden.

Eine vergleichbare Strategie mit oxidativer Desaromatisierung und Michael-Addition wurde kürzlich zur Synthese von enantiomerenangereicherten *meta*-substituierten Anilin-Derivaten genutzt.<sup>[35]</sup> Auch hier wurde Iodbenzoldiacetat als Oxidationsmittel verwendet. Die Oxidation von *N*-Tosyl-4-Aminophenolen und Naphtholen **74** führte zur Bildung der elektrophilen Intermediate **75**, die als Michael-Akzeptoren wirken. Die intermolekulare Michael-Addition einer Reihe von katalytisch aus enolisierbaren Aldehyden **13** und dem Prolinol-Katalysator **9b** erzeugten Enaminen und nachfolgende Aromatisierung lieferte *meta*-substituierte Anilin-Derivate in hoch enantioselektiver Weise. Die TypC-2-1C1X-Reaktionssequenz kann als Eintopf-Domino-Reaktion durchgeführt werden, wenn eine elektrochemische Oxidation verwendet wird. Diese Reaktion demonstriert ein weiteres Mal die hohe Toleranz der asymmetrischen Organokatalyse gegenüber einer Reihe von Reaktionsbedingungen.

## 6. Ausblick: Reaktionen höherer Ordnung und industrielle Organokatalyse

Bis jetzt beinhalten mit Abstand die meisten organokatalysierten Eintopf-Sequenzen zwei oder drei manuelle Operationen, wohingegen die Zahl von Eintopf-Reaktionen höherer Ordnung oder mit einem sehr späten enantiodifferenzierenden Schritt (an vierter oder höherer Stelle) relativ gering ist. Der geringe Entwicklungszeitraum ist unbestreitbar einer der Hauptgründe für diese Tendenz, da anfängliche Untersuchungen häufig aus Neugier betrieben und lediglich zur Überprüfung der Machbarkeit dienen. Angesichts des derzeitigen Fortschritts wandelt sich das Konzept der organokatalysierten Eintopf-Reaktionen dennoch schnell von einem „Hot-Topic“ zu einer verlässlichen Strategie in der organischen Synthese. Da dieses Feld langsam seinen Kinderschuhen entwächst, ist damit zu rechnen, dass zielorientierte organokatalysierte Eintopf-Reaktionen höherer Ordnung und Strategien mit spätem enantiodifferenzierendem Schritt in Zukunft eine wesentlich größere Rolle spielen werden.

In diese Richtung gehen auch die Studien, die von Forschern der Merck Research Laboratories beschrieben wurden. Sie veröffentlichten eine beeindruckende TypB-6-3C1X Reaktionssequenz zur Herstellung des entscheidenden Intermediats **86** in ihrer Synthese von Telcagepant, einem CGRP-Rezeptor Antagonisten zur Migränebehandlung (Schema 16).<sup>[36a]</sup> Die Gesamtausbeute dieser Transformation erreicht 48 %, was einer Ausbeute pro manueller Operation von 88 % entspricht. Ausgehend von 1,2-Difluorbenzol (**77**) ergibt die Sequenz in drei Stufen den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **3c**, der in Gegenwart des Aminokatalysators **9b** mit Nitromethan reagiert. Das optisch aktive Michael-Addukt **80** wurde dann homologisiert und in Form seines Tributylammonium-Salzes **86** isoliert. Um die Synthese kosteneffizient zu gestalten, wurden nur billige und leicht erhältliche Reagenzien verwendet. Noch beeindruckender ist in dieser Reaktionssequenz mit spätem enantiodifferenzierendem Schritt, dass sogar der benötigte Aminokatalysator **9b** in situ aus **70** hergestellt und als Rohgemisch zur Reaktionslösung gegeben



**Schema 16.** Industrielle Organokatalyse. TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.

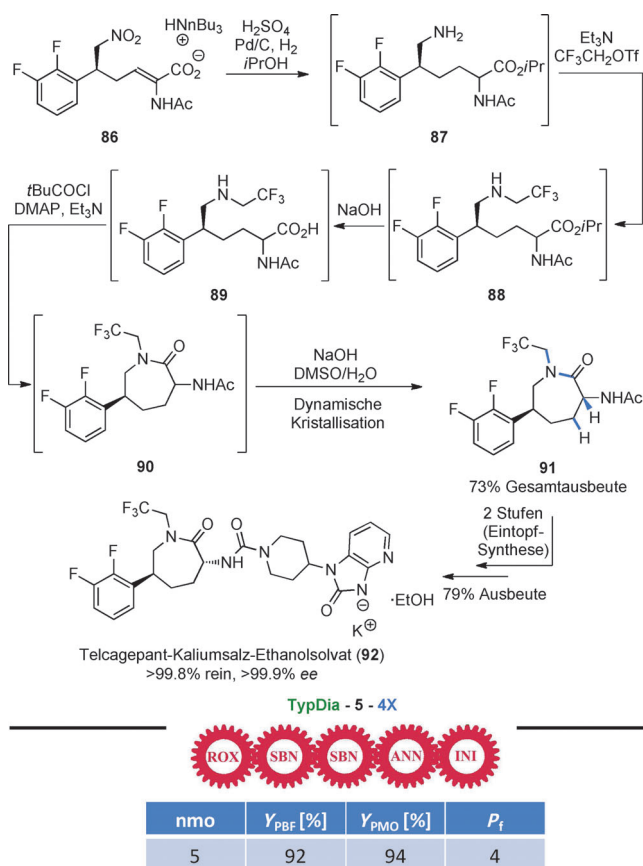
wurde, ohne dass dies die Ausbeute oder die Stereoselektivität der asymmetrischen konjugierten Addition beeinflusste.

Nach dem erfolgreichen Aufbau des chiralen Kerngerüsts **86** wurde eine diastereoselektive TypDia-5-4X-Eintopf-Sequenz verwendet, um das  $\epsilon$ -Lactam **91** mit zwei stereogenen Zentren in 73 % Gesamtausbeute zu erhalten (Schema 17). Die Diastereoselektivität der Bildung des neuen Stereozentrums wird durch einen dynamischen Epimerisierungs-Kristallisations-Prozess kontrolliert. Die Synthese des Wirkstoffs **92** wurde schließlich durch eine zweistufige Eintopf-Sequenz in Anlehnung an bekannte Synthesen in 79 % Ausbeute abgeschlossen. In der gesamten Syntheseroute werden bemerkenswerterweise nur drei Zwischenprodukte isoliert, wobei keine chromatographische Reinigung nötig war. Telcagepant konnte durch diesen umweltverträglichen Prozess im industriellen Maßstab und mit der für pharmazeutische Produkte erforderlichen hohen Qualität hergestellt werden.

Die Vorhersage zukünftiger Entwicklungen ist äußerst anspruchsvoll, wenn nicht gar unmöglich. Seebach schrieb 1990 einen höchst aufschlussreichen Übersichtsartikel mit dem Titel „Organische Synthese – wohin?“, in dem er die vergangene Entwicklung skizzierte und in die Zukunft zu projizierte.<sup>[37]</sup> Zwei der beschriebenen Themen waren die zukünftigen Herausforderungen in der Synthese von enantiomerenangereicherten Verbindungen durch katalytische Methoden und „diastereoselektive Reaktionsfolgen, welche in wenigen Schritten zu komplizierten Molekülen führen.“

20 Jahre später sind wir Organiker erfreut über die immensen Fortschritte dieses Forschungsfelds, die wir seitdem





**Schema 17.** Endphase der Synthese von Telcageant. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DMSO = Dimethylsulfoxid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

miterleben konnten. Die asymmetrischen organokatalysierten Eintopf-Reaktionen, das Thema dieses Kurzaufsatzes, haben wohl auch einen positiven Beitrag zu diesen Entwicklungen geleistet. Es liegt außerhalb unserer Möglichkeiten, in Seebachs Fußstapfen zu treten und die nicht zu bewältigende Herausforderung der Vorhersage zukünftiger Entwicklungen anzunehmen, noch nicht einmal für den relativ kleinen Teilbereich der organokatalysierten Eintopfreaktionen.

Anhand von historischen Parallelen und dem derzeitigen Fortschritts lassen sich trotzdem einige Tendenzen zusammenfassen. Organokatalysierte Eintopf-Reaktionen können zwei Hauptabsichten haben: Die Synthese chiraler Bausteine und die Anwendung in der Industrie. Ein Charakteristikum besteht darin, dass zukünftige Entwicklungen dieser Reaktionen zielorientierter sein werden und sich hauptsächlich auf die Synthese von Verbindungen oder Verbindungsbibliotheken mit hohem synthetischem Wert konzentrieren werden. Wir nehmen an, dass verschiedene Arten von Eintopfsequenzen sich dabei gegenseitig ergänzen werden: I) Eintopf-Sequenzen (TypA–C) niedriger Ordnung (typischerweise  $nmo = 2$  oder 3), die vornehmlich als effiziente Methode zum Aufbau chiraler, durch konventionelle Methoden nur schwer erhältliche Bausteine und Intermediate in der Totalsynthese verwendet werden, und II) Sequenzen höherer Ordnung ( $nmo \geq 4$ ) und Sequenzen mit sehr spätem enantiodifferenzierendem Schritt, die als wichtige Verknüpfung akademischer Entwicklungen und industrieller Anwendung dienen

können. Trotz der großen Popularität der Organokatalyse sind industrielle Prozesse, die auf Organokatalyse beruhen und jenseits der Hajos-Parrish-Reaktion<sup>[38]</sup> liegen bislang nahezu nicht vorhanden. Sequenzen höherer Ordnung und Sequenzen mit sehr spätem enantiodifferenzierendem Schritt, in denen leicht verfügbare Startmaterialien Verwendung finden, können die Organokatalyse zu einer ökonomischeren Alternative bei der Entwicklung industrieller Synthesen machen. Die Umweltverträglichkeit dieser Reaktionssequenzen und die Ungiftigkeit der beteiligten Substanzen sollten ebenso einen Teil zu ihrer erwarteten Popularität in Industriekreisen beitragen.

## 7. Einschränkungen und Fallstricke

Jedes System, dessen Ziel die umfassende Beurteilung oder Kategorisierung eines bestimmten Problems ist, hat seine Einschränkungen und Fallstricke. Dies trifft auch auf die hier vorgestellte Klassifizierung und Benennung von Eintopf-Reaktionen zu. So sind beispielsweise die Zahl der erzeugten Stereozentren, die Zahl der Reaktanten und die Art des verwendeten Katalysators wichtige Informationen, die von diesem relativ einfachen System nicht berücksichtigt werden. Während der Erstellung des Manuskripts wurde eine Vielzahl an Möglichkeiten diskutiert, die schließlich zur Auswahl der Parameter führte, die, wie wir glauben, zum jetzigen Zeitpunkt die beste Balance zwischen Einfachheit (leicht zu merken und anzuwenden) und Allgemeingültigkeit (weniger Fallstricke und Grauzonen) bietet. Es hätten auch viele andere Parameter ausgewählt werden können, die informativer sein mögen. Diese Parameter wären jedoch auch aufwändiger zu lernen und anzuwenden.

Auch wenn wir versucht haben, ein System zu entwickeln, das universell und auf eine beliebige Reaktionssequenz anwendbar ist, existieren dennoch einige Nachteile. Ein offensichtlicher Streitpunkt ist das Zählen der gebildeten Bindungen. Die Tatsache, dass nur C-C- und C-X-Bindungen gezählt werden, führt voraussichtlich dazu, dass einige Bindungen (z. B. X-X-, C/X-Metall- und Metall-Metall-Bindungen) nicht gezählt werden. Wichtige Bindungsbildungen können auch übersehen werden, wenn beispielsweise diese Bindung an einem späteren Zeitpunkt der Sequenz wieder gebrochen wird. Umgekehrt kann es in einigen Fällen zu einer Überbewertung der gebildeten Bindungen kommen. Ein gutes Beispiel hierfür ist der einer 1,4-Addition folgende Protonierungsschritt (siehe beispielsweise die Schemata 2, 6, 8 und 10).

In Übereinstimmung mit den allgemeinen Regeln aus Abbildung 4 wird diese Protonierung als Bildung einer C-X-Bindung betrachtet. Dies ist jedoch eine klare Überbewertung der Relevanz dieses elementaren Schritts. Eine Lösung für dieses Problem wäre es, die C-H-Bindungen zu ignorieren (wie im Fall der X-X-Bindungen). So würden jedoch wichtige Transformationen wie Reduktionen ebenso unberücksichtigt bleiben. Eine weitere Spezialregel könnte diese Unzulänglichkeit zwar beheben, wir haben uns aber dennoch entschlossen, den verwendeten Satz an Regeln so einfach und einprägsam wie möglich zu halten.

Ein weiteres Problem bezieht sich auf Systeme, in denen zwei verschiedene chirale Katalysatoren zur Erzeugung stereochemischer Komplexität verwendet werden. In diesen Fällen sollte bei der Bestimmung des Kaskaden-Typs der erste enantiodifferenzierende Schritt berücksichtigt werden.

Nicht alle Syntheseansätze sind untereinander kompatibel und können zu Eintopf-Sequenzen zusammengefasst werden. Daher sollte die Entwicklung von Eintopf-Kaskaden auch nicht das vorrangige Ziel eines Synthesechemikers werden. Der Aufbau und die Entwicklung neuer Eintopf-Reaktionen soll als einzigen Zweck die Vereinfachung der organischen Synthese haben. Es sollte daher keinen Wettkampf um die Entwicklung der längsten linearen Eintopf-Sequenz oder die größte Zahl gebildeter Bindungen geben. Stattdessen sollte der Nutzen einer Reaktion der entscheidende Parameter zum Vergleich verschiedener Ansätze sein. Angesichts der oben erwähnten Fallstricke glauben wir, dass das Zählen einiger Bindungen zu viel oder zu wenig tragbar ist, besonders da die Absicht unseres Systems die Benennung und Klassifizierung und nicht die Bewertung von Reaktionen ist!

Wir danken den fachkundigen Gutachtern für ihre Anmerkungen, die geholfen haben die Qualität dieses Kurzaufsatzes zu verbessern, und wir begrüßen jeden Vorschlag der Leserschaft für die Weiterentwicklung des gegenwärtigen Klassifizierungssystems.

## 8. Zusammenfassung

Wir haben ein Klassifizierungs- und Nomenklaturesystem vorgestellt, das in der Lage ist, eine beliebige Eintopf-Reaktion systematisch und aussagekräftig zu beschreiben. Die Reaktionsfolgen wurden auf Basis der relativen Position des enantiodifferenzierenden Schritts, der Gesamtzahl manueller Operationen und der Zahl der gebildeten Bindungen unterteilt. Wir haben einige ausgewählte Beiträge aus dem Feld der organokatalysierten Eintopf-Kaskadenreaktionen im Hinblick auf diese Klassifizierung diskutiert und zukünftige Entwicklungen und mögliche Perspektiven dieses Forschungsfeldes besprochen.

*Wir sind Professor Dieter Seebach aufrichtig dankbar für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und die vielen aufschlussreichen Kommentare, die zweifellos zur Verbesserung der Qualität beigetragen haben. Wir danken der Carlsberg Foundation, der FNU und OChem Graduate School für finanzielle Unterstützung. Ł.A. dankt der Foundation for Polish Science (Kolumb-Programm) für finanzielle Unterstützung.*

Eingegangen am 12. April 2011

Online veröffentlicht am 8. August 2011

Übersetzt von Dr. Dennis Worgull, Aarhus

- [1] a) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477; b) T. Hudlický, J. W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

- [2] a) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831; b) P. A. Dalby, G. J. Lye, J. M. Woodley in *Handbook of Chiral Chemicals* (Hrsg.: D. Ager), CRC, Boca Raton, **2005**, S. 419–428.
- [3] a) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) M. M. Green, H. A. Wittcoff, *Organic Chemistry Principles and Industrial Practice*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; ein halbquantitatives Hilfsmittel für die Einstufung organischer Synthesen nach ökonomischen und ökologischen Faktoren: c) K. Van Aken, L. Strekowski, L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, DOI: 10.1186/1860-5397-2-3.
- [4] Aufsätze über Organokatalyse: a) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8; b) *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5883 (Themenheft zur Organokatalyse); c) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638; d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304; e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178; f) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632; g) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; h) *Enantioselective Organocatalysis* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; i) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138; j) B. List, J.-W. Yang, *Science* **2006**, 313, 1584; k) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; l) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Hrsg.: K. Maruoka), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; m) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.
- [5] Aufsätze über Eintopf-Kaskaden in der Synthese von Naturstoffen und pharmazeutischen Produkten: a) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167; b) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3605.
- [6] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**; b) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: K. Mikami, M. Lautens), Wiley-Interscience, New York, **2007**.
- [7] Scifinder abrufbar unter: <https://scifinder.cas.org>.
- [8] Ausgewählte Beispiele zur Kombination von Metall-, Bio- oder Photoredox-Katalyse mit asymmetrischer Organokatalyse: a) T. Yang, A. Ferrali, L. Campbell, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2008**, 2923; b) J. T. Binder, B. Crone, T. T. Haug, H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1025; c) G.-L. Zhao, F. Ullah, L. Deiana, S. Lin, Q. Zhang, J. Sun, I. Ibrahim, P. Dziedzic, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1585; d) K. L. Jensen, P. T. Franke, C. Arróniz, S. Kobbelaar, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1750; e) D. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77; f) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875; g) E. Wingstrand, A. Laurell, L. Fransson, K. Hult, C. Moberg, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12107; h) M. Edin, J.-E. Bäckvall, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7697.
- [9] a) Z.-H. Shao, H.-B. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745; b) C. Zhong, X.-D. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999; c) M. Rueping, R. M. Koenigs, L. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9350.
- [10] a) P. L. Fuchs, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6855; b) M. Wernerova, T. Hudlicky, *Synlett* **2010**, 2701; für die Verwendung des Ausdrucks „yield per bond formed“: c) S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5027.
- [11] a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 467; Klassifizierung und Definition von Dominoreaktionen: b) L. F. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115; Aufsätze über organokatalysierte Mehrkomponentenreaktionen: c) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 693; d) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-

- VCH, Weinheim, **2005**; e) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- [12] a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; eine alternative Synthese von **6**: b) J. Raczko, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10181.
- [13] S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628.
- [14] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [15] H. C. Kolb, M. S. Vannieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [16] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
- [17] a) P. Jiao, M. Kawasaki, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3383; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3333; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; c) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
- [18] L. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188.
- [19] a) H. Uehara, R. Imashiro, G. Hernández-Torres, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20672; b) R. Imashiro, H. Uehara, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5250; für verwandte Studien, siehe: c) T. Urushima, D. Sakamoto, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4588; d) H. Ishikawa, S. Sawano, Y. Yasui, Y. Shibata, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3774.
- [20] a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766; b) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910.
- [21] S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.
- [22] A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928.
- [23] a) X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671; b) J. Ramharter, H. Weinstabl, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338; c) M. Yu, S. S. Pochapsky, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9065; d) B. M. Stoltz, T. Kano, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044; e) P. Bolze, G. Dickmeiss, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3753; f) G. Franck, K. Brödnér, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3886.
- [24] A. Michrowska, B. List, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 225.
- [25] a) C. Held, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1058; b) M. P. Sibi, L. He, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1749; c) N.-W. Jan, H.-J. Liu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 151; d) E. Palombo, G. Audran, H. Monti, *Synlett* **2005**, 2104.
- [26] a) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M. W. Paixão, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581; b) M. W. Paixão, N. Holub, C. Vila, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7338.
- [27] R. López, M. Zalacain, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2450.
- [28] Aufsätze zur Totalsynthese von Tamiflu: a) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839; b) J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398; für ausgewählte Beispiele, siehe: c) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681; d) Y.-Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310; e) B. M. Trost, T. Zhang, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3759; f) K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070.
- [29] a) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616; b) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- [30] a) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824; b) Z. Pei, X. Li, T. W. von Geldern, D. J. Madar, K. Longenecker, H. Yong, T. H. Lubben, K. D. Stewart, B. A. Zinker, B. J. Backes, A. S. Judd, M. Mulhern, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. M. Mika, D. W. A. Beno, G. A. Reinhart, R. M. Fryer, L. C. Preusser, A. J. Kempf-Grote, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6439.
- [31] a) B. Simmons, A. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349; b) C. M. Beechan, C. Djerassi, H. Eggert, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2503.
- [32] R. Rios, I. Ibrahim, J. Vesely, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8695.
- [33] J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.
- [34] N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404.
- [35] K. L. Jensen, P. T. Franke, L. T. Nielsen, K. Daasbjerg, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 129.
- [36] a) F. Xu, M. Zacuto, N. Yoshikawa, R. Desmond, S. Hoerrner, T. Itoh, M. Journet, G. R. Humphrey, C. Cowden, N. Strotman, P. Devine, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829. In diesem industriellen Prozess wurden einfache Reinigungsschritte wie Extraktionen innerhalb jeder Eintopf-Sequenz durchgeführt, um die hohen Qualitätsansprüche der Arzneimittelproduktion zu erfüllen. Ein Aufsatz, der sich mit den wichtigen Faktoren industrieller Prozesse beschäftigt: b) M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 414.
- [37] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- [38] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.